

СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ НА



ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Пламен Гацов

ЗАМЕСТИК ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Димитър Раев

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Васил Велчев

Асен Гудев

Теменуга Донова

Цветана Кътова

Федя Николов

Иво Петров

Арман Постаджиян

Божидар Финков

Маргарита Цонзарова

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Добрин Василев

Панос Вардас – Гърция

Елисавета Вълчева

Серап Ердине – Турция

Георги Георгиев

Светослав Георгиев

Валери Гелев

Добромир Гочев

Нина Гочева

Иван Груев

Владимир Данов

Ивайло Даскалов

Стефан Денчев

Симеон Димитров

Надежда Дончева

Светослав Йовев

Йото Йотов

Найденка Златарева

Елена Кинова

Корнелия Коцева – Великобритания

Юлия Джоргова-Македонска

Емил Манов

Мария Миланова

Валентина Минчева

Мария Недевска

Али Ото – Турция

Ива Паскалева

Атанас Пенев

Пламен Петровски

Константин Рамшев

Хосе Редон – Испания

Николай Рунев

Христан Рогелов – Швейцария

Вера Сиракова

Снежана Тишева

Мария Токмакова

Васил Трайков

Диана Трендафилова

Елина Трендафилова

Герасимос Филипатос – Гърция

Михалис Хамилос – Гърция

Ги Хендрикс – Белгия

Красимира Христова

Чавдар Шалганов

EDITOR-IN-CHIEF

Plamen Gatzov

DEPUTY EDITOR

Dimitar Raev

ADVISORY BOARD

Vasil Belchev

Assen Goudev

Temenuga Donova

Tzvetana Katova

Fedia Nikolov

Ivo Petrov

Arman Postadjian

Bojidar Finkov

Margarita Tzonzarova

EDITORIAL BOARD

Dobrin Vasilev

Panos Vardas – Greece

Elisaveta Valcheva

Serap Erdine – Turkey

Georgi Georgiev

Svetoslav Georgiev

Valeri Gelev

Dobromir Gochev

Nina Gocheva

Ivan Gruev

Vladimir Danov

Ivaylo Daskalov

Stefan Denchev

Simeon Dimitrov

Nadezhda Doncheva

Svetoslav Yovev

Yoto Yotov

Naydenka Zlatareva

Elena Kinova

Kornelia Kotseva – UK

Julia Jorgova-Makedonska

Emil Manov

Maria Milanova

Valentina Mincheva

Maria Nedevska

Ali Oto – Turkey

Iva Paskaleva

Atanas Penev

Plamen Petrovski

Konstantin Ramshev

Josep Redon – Spain

Nikolay Runev

Christan Roguelov – Swiss

Vera Sirakova

Snejana Tisheva

Mariya Tokmakova

Basil Traykov

Diana Trendafilova

Elina Trendafilova

Gerasimos Filippatos – Greece

Mihalis Hamilos – Greece

Guy Heyndrickx – Belgium

Krasimira Hristova

Chavdar Shalганov

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>T. Великов, E. Кинова, N. Златарева и A. Гудев.</i> Оценка на сърдечно-съдов риск при пациенти с хронично бъбречно заболяване.....	5
<i>Ж. Чернева, З. Кунева, Р. Чернева и Д. Василев.</i> Артериална ригидност и коронарна болест	10
<i>С. Дакова и К. Рамшев.</i> Неврогенно индуцирана кардиомиопатия при пациенти с остри мозъчносъдови нарушения	16
<i>Л. Мирчева и Й. Йотов.</i> Хоспитализациите за сърдечна недостатъчност – необходимост или неприятност. Как да намалим излишните рехоспитализации?	23
<i>A. Алексиев и A. Терзиев.</i> Хемолитен синдром при клапно протезиране.....	30
<i>И. Нацов.</i> Скрита психиатрична болестност в кардиологията – соматоформна гръдна болка	36

АВТОРСКИ СТАТИИ

<i>Й. Йотов, С. Галчева, В. Йотова и Е. Дянков.</i> Обиколката на талията при предпубертетни деца предсказва артериалното налягане и наличието на артериална хипертония	41
<i>Ж. Чернева, З. Кунева и Д. Василев.</i> Съдови индекси – маркери за левокамерна дисфункция	48
<i>С. Дакова, З. Рамшева и К. Рамшев.</i> Кардиоселективен тропонин I предиктор на повишена болнична смъртност при пациенти с остри исхемични мозъчни инсулти	53

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

<i>И. Байрактарова, М. Стоянов и Ч. Шалганов.</i> Тяснокомплексни екстрасистоли, предизвикващи променлив по степен AV блок – какъв е механизмът?	60
<i>T. Великов, E. Кинова, Т. Куртева и A. Гудев.</i> Рядък случай на сърдечно засягане при карциноид – синдром на Хедингер	66
<i>С. Георгиева, А. Александров, Н. Гочева, Е. Трендафилова, Ф. Мехмед, Е. Костова, И. Петрова, Х. Матеев и В. Байчева.</i> Клиничен случай на усложнено протекъл остър миокарден инфаркт със ST-елевация и едновременна изява на тромбоза в аневризмално променена поплитеална артерия	71

CONTENTS

REVIEWS

<i>T. Velikov, E. Kinova, N. Zlatareva and A. Goudev.</i> Cardiovascular risk assessment in patient with chronic kidney disease.....	5
<i>Zh. Cherneva, Z. Kuneva, R. Cherneva and D. Vasilev.</i> Arterial stiffness and coronary artery disease	10
<i>S. Dakova and K.Ramshev.</i> Neurogenic stress cardiomyopathy in patients with acute cerebrovascular disorders	16
<i>L. Mircheva and Y. Yotov.</i> Heart Failure hospitalizations – need or trouble. How to reduce unwanted re-hospitalizations?	23
<i>A. Aleksiev and A. Terziev.</i> Hemolytic syndrome following prosthetic valve replacement.....	30
<i>I. Natsov.</i> Hidden psychiatric morbidity in cardiology – somatoform chest pain	36

ORIGINAL ARTICLES

<i>Y. Yotov, S. Galcheva, V. Iotova and E. Dyankov.</i> Blood pressure and hypertension are predicted by waist circumference in prepubertal children	41
<i>Zh. Cherneva, Z. Kuneva and D. Vasilev.</i> Vascular indices – markers for left ventricular dysfunction.....	48
<i>S. Dakova, Z. Ramsheva and K. Ramshev.</i> Cardiac troponin I as a predictor of increased hospital mortality in patients with acute ischemic stroke?	53

CASE REPORTS

<i>I. Bayraktarova, M. Stoyanov and Tch. Shalганov.</i> Narrow QRS-complex extrasystoles inducing a varying degree of AV block – what is the mechanism?	60
<i>T. Velikov, E. Kinova, T. Kurteva and A. Goudev.</i> A rare case of cardiac involvement due to carcinoid – Hedinger syndrome.....	66
<i>S. Georgieva, A. Alexandrov, N. Petkova, E. Trendafilova, F. Mehmet, E. Kostova, I. Petrova, H. Mateev and C. Baycheva.</i> A clinical case of the patient with complicated acute coronary syndrome with persistent ST-elevation combined with popliteal aneurysm thrombosis of lower limb	71

СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ НА



ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ISSN 1310 – 7488

Списание то се обработва във:

Excerpta Medica

БД Българска медицинска литература

Организа цио н ен секретар: Св. Цветанова, e-mail: svetfacim@abv.bg

Стилова редакция и корекция: Св. Цветанова и Д. Танчева

Редакция на англ. резюмета: В. Колев

Страниране: Д. Александрова

Дизайн на корица: Д. Николова

Печатни коли: 9,5

Печат: "Манта принт" ООД

ЗА СПИСАНИЕТО

СПИСАНИЕТО И ПРИЛОЖЕНИЕТО излизат четири пъти годишно. Обемът на Списанието и Приложението е до 80 стр., реклами – пълноцветни; корица цветна.

СЪДЪРЖАНИЕТО на Списанието и Приложението обхваща: научни публикации, нови разработки и методи, клинични изследвания и резултати, актуални проблеми, чуждестранен опит, лекции, обзори, рецензии, преводни материали, изследвания и клинични наблюдения върху лекарства, ръководства на Европейското дружество по кардиологията, съобщения на Дружеството на българските кардиолози, материали, изнесени на негови заседания, симпозиуми и конгреси и др.

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

МАТЕРИАЛИ ЗА ПУБЛИКУВАНЕ СЕ ИЗПРАЩАТ НА АДРЕС (представят се два екземпляра, един оригинал и едно копие и електронен носител) или по e-mail:

Гл. редактор – Доц. д-р Пламен Гацов, дмн, Клиника по кардиология, Втора многопрофилна болница за активно лечение, бул. „Хр. Ботев“ № 120, 1202 София, България, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

или на имейл: svetlacim@abv.bg – Светла Цветанова, орг. секретар

След одобрение за публикуване авторите попълват **ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ВЕРОЯТЕН КОНФЛИКТ НА ИНТЕРЕСИ**

Молим авторите на одобрените публикации да предоставят МАТЕРИАЛА СИ ПРЕВЕДЕН И НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК, ако желаят да бъдат представени на страницата на националните списания на сайта на **ЕВРОПЕЙСКОТО КАРДИОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО**.

ПУБЛИКАЦИЯТА трябва да съдържа: *заглавие; трите имена на автора/авторите* на български и английски език; *наименованието и адреса на институцията*, в която работи/ят авторът/ите (ако са от различни институции или страни – отбелязват се с пореден номер); град (държава) – на български и английски език; *резюме* на български и английски език – да съдържа цел, методи, клинични резултати и изводи (до 120 думи); *ключови думи* на български и английски език – не повече от шест; *адрес за кореспонденция* на български и английски език на водещия автор (адрес с пощенския код, телефони/GSM и имейл).

ТЕКСТЪТ Предпочитани обеми: оригинални статии до – 15 ст. м. стр.; обзори – до 20 ст. м. стр.; научни съобщения и други материали – до 4 стр. **Съкращенията да се представят в началото на материала** с изписване на цялото наименование. Да се използват генеричните наименования на лекарствените средства.

ИЛЮСТРАТИВНИЯТ МАТЕРИАЛ (таблицы, фигури, снимки) се представя със съответни заглавия и легенди на български език. Снимките трябва да бъдат с добро качество за възпроизвеждане. Илюстрациите, които са заимствани от чужди източници, следва да са преведени на български език, както и да е взето разрешение от притежателя на авторските права за ползването им (ако не е изрично упоменато, че са със свободен достъп и могат да бъдат ползвани и модифицирани). Източникът трябва да е цитиран след илюстрацията, както и в библиографската справка на материала.

БИБЛИОГРАФИЯТА се подрежда по фамилията на първия автор, като източниците на кирилица предшестват тези на латиница. Изписването на всеки източник следва да е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин: **Статии:** Автор(и). Заглавие на статията. – Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volumen), номер на книжката, страници (от-до). Пример: Valetti US, Miller TD, Hodge DO, GibbonsRJ. Exercise single-photon emission computed tomography provides effective risk stratification of elderly men and elderly women. Circulation, 2005;111(14):1771-6. **Публикации от сборник:** Автор(и). Заглавие. – В: (за латиница – In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). Пример: Kern MJ. Control of myocardial blood flow. In Kern MJ (Ed.), SCAI Interventional Cardiology Board Review. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins 2013. **Книги:** Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). Пример: Томов Ил., Наумов Н. Ехографска диагностика на вътрешните болести. С., Мед. и физк., 1992.

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията и инициалите на първия автор, инициалите и фамилията на останалите автори. Когато авторите са повече от трима, след името на първия се пише “и др.” (за латиница – “et al.”). При цитиране на български източници да се изброяват имената на всички автори. Позоваванията на библиографските източници в текста се правят с цифровото им обозначение в квадратни скоби [].

КЪМ РЕЦЕНЗЕНТИТЕ

След попълване на формуляра за рецензия на материалите, е желателно рецензентът да изпрати научнообосновано мнение по рецензирания материал, в обем до 2 машинописни страници, с фигури, таблици и кратка библиография (вкл.), което ще бъде публикувано в раздел "РЕДАКТОРСКИ КОМЕНТАРИ" на списанието. **Срокът за изготвяне на рецензията следва да не надхвърля 2 седмици.**

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ РЕКЛАМОДАТЕЛИТЕ

Рекламите да бъдат с висока резолюция *.eps, *.pdf, *.jpg или *.cdr – записан в криви. Изданието не носи отговорност за съдържанието на рекламните.

ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

T. Великов, E. Кинова, H. Златарева и A. Гудев

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” – София

CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IN PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

T. Velikov, E. Kinova, N. Zlatareva and A. Goudev

Department of Cardiology, UMHAT “Tsaritsa Joanna – ISUL” – Sofia

Резюме: Съречно-съдовите заболявания (ССЗ) остават основна причина за смъртност при пациенти с краен стадий на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), но дори в по-ранните стадии се увеличава честотата на сърдечно-съдови инциденти. Повишената заболяемост се определя от традиционни рискови фактори, характерни за по-ранните стадии на ХБЗ, както и от специфични рискови фактори, които започват да влияят с напредване на заболяването. Ранната инициация на терапията има за цел не само превенция на сърдечно-съдовите усложнения, но и забавяне прогресията на ХБЗ, докато в напредналите стадии някои медикаменти увеличават риска от странични ефекти и влошаване на бъбречната функция. Използването на нови методики за откриването на субклинични органични увреди би довело до ранна терапевтична интервенция и по-точна рискова стратификация.

Ключови думи: ХБЗ, заболяемост и смъртност, рискови фактори, ранна терапия, субклинични увреди

Адрес за кореспонденция: Д-р Тони Великов, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, ул. Бяло море № 8, 1527 София, тел. 0883363683, e-mail: toni_velikov@abv.bg

Summary: Cardiovascular diseases (CVD) remain the main cause of mortality in patients with end-stage renal disease, although cardiovascular adverse events are more common even in earlier stages. The increased incidence is determined by the traditional risk factors specific for the early stages of chronic kidney disease (CKD), and specific risk factors that start influencing the disease progression. Early initiated therapy aims not only prevention of cardiovascular complications, but also to slow the progression of CKD. In advanced stages, however, certain medications increase the risk of side effects and deterioration of renal function. Using new methods to detect subclinical organ damage would lead to earlier therapeutic intervention and more accurate risk stratification.

Key words: CKD, mortality & morbidity, risk factors, early medical treatment, subclinical organ damage

Address for correspondence: Toni Velikov, MD, Clinic of Cardiology, UMHAT “Tsaritsa Joanna – ISUL”, 8 Byalo more St., Bg – 1527 Sofia, mobile: 0883363683, e-mail: toni_velikov@abv.bg

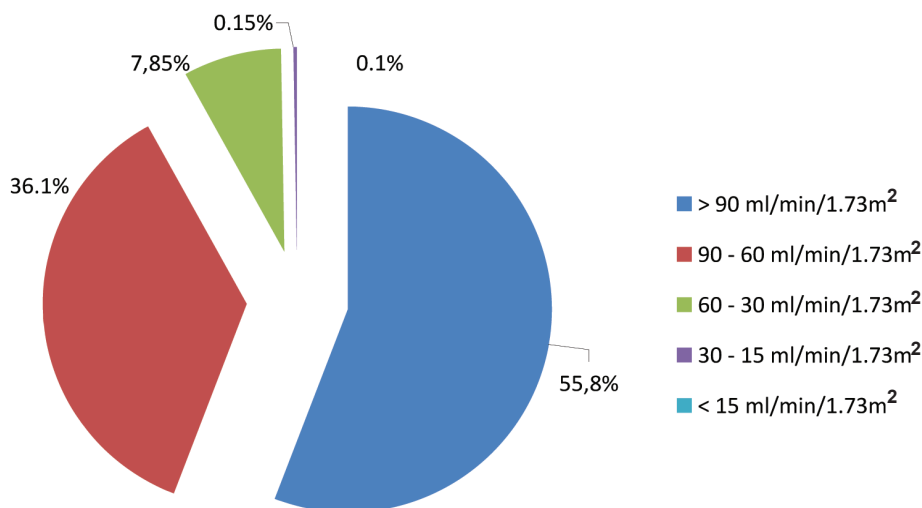
Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) остават основна причина за смъртност при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност [31]. Дори ранните стадии на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), когато бъбречната функция е относително запазена, са асоциирани с нарастване на броя възникнали сърдечно-съдови инциденти [31]. Разпространението и тежестта на сърдечни-

те заболявания се увеличават с намаляване на скоростта на гломерулната филтрация (СГФ) [17]. Допълнителният риск при пациенти, сходни по пол и възраст, е 10-20 пъти по-висок в зависимост от стадия. Голяма част от болните с ХБЗ развиват и сърдечно-съдово усложнение, преди да са достигнали до стадий на бъбречно заместващо лечение [4, 17].

Увеличената заболяемост при пациенти с ХБЗ придобива социална значимост през последните 20 години, когато епидемиологични проучвания в САЩ идентифицират милиони пациенти с редуцирана бъбречна функция [31]. До 2006 г. в България официалната честота на болестите на отделителната система е 1,05%, което не отговаря на световните тенденции. През 2007 г. е проведен скрининг от Българската бъбречна асоциация на 1982-ма души от 6 региона в страната [1]. Данните от изследването са представени на фиг. 1.

Повишената заболяемост и смъртност от сърдечно-съдови усложнения, наблюдавана дори в по-ранните стадии на ХБЗ, налага тяхната превенция и адекватно лечение. Голям брой рандомизирани клинични проучвания дефинират подходяща терапия за ССЗ при пациенти с нормална бъбречна функция, но много малко проучвания са насочени към пациенти с понижена СГФ. Поради тази причина препоръките за лечение на ССЗ при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване са основани на експертно мнение [10].

Терминът ХБЗ обхваща широк спектър от патофизиологични процеси, асоциирани с прогресивно намаляване на СГФ. Дефиницията обхваща структурно и/или функционално нарушение в бъбречната функция, с продължителност над 3 месеца при нормална или понижена СГФ, като е необходимо да са налице патологични промени в бъбреците при образни изследвания или да се установят маркери на бъбречна увреда в серума на пациентите. Персистирането на СГФ под $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ над 3 месеца, дори и без наличие на бъбречна увреда, е признак на ХБЗ. Когато СГФ се понижи до под $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ и тази промяна е съпътствана и с белези на уремия или започване на бъбречно заместващо лечение, вече се говори за хронична бъбречна недостатъчност (ХБН). Крайният стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ) е административен термин, въведен за първи път в САЩ, който до известна степен припокрива „бъбречна недостатъчност“. Разликата между двата термина се състои в това, че КСБЗ включва и пациентите със СГФ над $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, но нуждаещи се от диализно лечение или трансплантация [23].



Фиг. 1. Разпределение на изследваните пациенти по отношение на скоростта на гломерулна филтрация в проведения от Българската бъбречна асоциация скрининг за бъбречни заболявания сред българската популация [1]

Таблица 1. Стадии на хроничното бъбречно заболяване според скоростта на гломерулната филтрация (адаптирано по Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease) [22]

Стадий	Определение	СГФ (ml/min/1.73 m ²)
1	Бъбречна увреда с нормална или повишена СГФ	≥ 90
2	Бъбречна увреда с леко понижена СГФ	60-89
3	Умерено понижена СГФ	30-59
4	Напреднало понижение в СГФ	15-29
5	Бъбречна недостатъчност	< 15 (или диализа)

Взаимодействието между бъбреците и сърцето е комплексно и двупосочно и нарушението в това взаимоотношение е известно като кардиоренален синдром (КРС). За първи път синдромът се споменава през 2004 г., а последната дефиниция го определя като нарушение в бъбреците или сърцето, при което остра или хронична дисфункция в единия орган може да доведе до остра или хронична дисфункция в другия [30]. Известни са пет субкатегории, като КРС тип 4 представлява хронично бъбречно нарушение, водещо до ССЗ.

Основните признаци на сърдечно-съдово засягане при пациентите с ХБЗ са миокардната исхемия, епизодите на сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводните нарушения. Наличието на ХБЗ, в който и да е стадий, е съществен рисков фактор за исхемично сърдечно-съдово заболяване. Повишената заболяемост от последното се определя от традиционни и свързани с ХБЗ рискови фактори. В напредналите стадии хемодиализата и свързаните с нея хиповолемия/хипотония могат също да влошат коронарната исхемия. Нарушената сърдечна функция вследствие на исхемия, левокамерна хипертрофия, повишения сърдечен дебит вследствие на анемия и задръжка на натрий и течности може да доведе до епизоди на сърдечна недостатъчност по типа на систолна или диастолна левокамерна дисфункция [9]. С прогресиране на ХБЗ и едновременното въздействие на част от рисковите фактори е възможно и деснокамерно обременяване. Ритъмно-проводните нарушения и внезапната сърдечна смърт са чести при диализираните пациенти от всички възрасти, но са особено значими при възрастните над 65 години [27]. Редица са потенциалните причини за внезапна смърт: нарушения в коронарната микроциркулация, миокардна фиброза, левокамерна хипертрофия, повишена активност на симпатиковата нервна система, електролитни нарушения и др. [27].

Повечето традиционни рискови фактори за развитието на сърдечно-съдови усложнения са характерни за ранните стадии на ХБЗ, като част от тях са отговорни и за прогресията на самото бъбречно заболяване. В тази специфична популация тези фактори имат своите особености в различните стадии на ХБЗ. Водната и натриевата задръжка, анемията, съдовото калциране и дори самото бъбречно заболяване обуславят хипертонията в началните стадии. При диализираните пациенти хипотонията представлява по-лош прогностичен фактор. Дислипидемията в началните стадии на ХБЗ допринася за атеросклерозата, докато в крайните стадии ниските стойности на липопротеините вероятно идентифицират пациентите с малнутриция при установена атеросклероза. Захарният диабет е водещата при-

чина за развитието и прогресията на ХБЗ и ССЗ. Затлъстяването като рисков фактор е характерно за началните стадии на ХБЗ, тъй като в напредналите стадии във връзка с изразената малнутриция се среща по-рядко [5].

Наред с традиционните фактори в хода на ХБЗ играят роля и някои специфични рискови фактори, които не са включени в използваните сърдечно-съдови рискови сборове, но водят до прогресия и изява на сърдечно-съдовите усложнения. Към тях се отнасят изразената водна задръжка и електролитните нарушения, промените в калциево-фосфорния метаболизъм, анемията [18], малнутрицията, повишената активност на симпатикуса, оксидативният стрес, наличието на постоянно нискостепенно възпаление. Всички те водят до повишен сърдечен дебит, миокардна исхемия и ремоделиране, левокамерна хипертрофия, специфична кардиомиопатия, калциране на клапите, ендотелна дисфункция и ремоделиране на съдовете [5].

Корекция на рисковите фактори и ранна терапия на сърдечно-съдовите усложнения са основните цели на превенцията на ХБЗ. С редуцирането на СГФ нараства влиянието на рисковите фактори, налагащо интензифициране на терапията. В началните стадии медикаментозната корекция на рисковите фактори цели не само превенция на сърдечно-съдовите усложнения, но и забавяне прогресията на ХБЗ [27]. В съображение влизат АСЕ инхибитори/ангиотензин-рецепторни блокери, β -блокери, калциеви антагонисти, алдостерон-рецепторни инхибитори, статини, антиагреганти, които са доказано свързани с намаляване на риска от сърдечно-съдова заболяемост и смъртност. Прогресията на ХБЗ до по-напреднали стадии води до ограничение на приема или намаляване на дозата на медикаменти като РААС инхибиторите и антиагрегантите поради повишен риск от странични ефекти и влошаване на бъбречната функция. В най-късните стадии на ХБЗ със задълбочаването на процесите на преразпределение на течностите и прогресиращата хипотония изключват използването на медикаменти, модифициращи съдечно-съдовия риск [2].

Нови методи за идентифициране на риска от сърдечно-съдови усложнения при пациенти с хронично бъбречно заболяване

Интерес представлява откриването на нови биомаркери, спомагащи за идентифициране на тези пациенти с ХБЗ, които са с повишен сърдечно-съдов риск. Например хиперхомоцистеинемията се асоциира с по-лоша преживяемост при диализираните пациенти с коронарна болест [26]. Въпреки тези данни проучванията, насочени към намалява-

не на концентрацията на хомоцистеин при тези пациенти посредством прием на фолиева киселина, не установяват понижаване на сърдечно-съдовите усложнения [33]. В изследването си De Filippi и сътр. предполагат, че повишените нива на С-реактивен протеин (CRP) и тропонин-Т (Tn T) не само предсказват повишен риск от сърдечно-съдова смърт, но и идентифицират пациентите с многоклонова коронарна болест [15]. Плазмените нива на NT-proBNP също може да имат предиктивна стойност при тези пациенти [9]. Очевидно е, че процесът на калцификация на коронарните съдове е сложен [12, 28] и при пациенти с ХБЗ е свързан с по-лоша прогноза. Използването на КТ с определяне на калциев сбор е надежден метод за установяването на броя на засегнатите коронарни съдове [8, 19]. Един сравнително нов фактор, за който се предполага, че играе важна роля в процеса на калцификация, е субстанцията, наречена фетуин-А (fetuin-A). Той инхибира минерализацията на съдовите гладкомускулни клетки *in vitro* и *in vivo* [29]. Матриксните металпротеинази са разнородна група ензими, участващи във физиологичното и патологичното съдово remodelиране, като редица изследвания доказват повишена активност при наличие на ХБЗ и асоциацията им с ускоряване на атеросклерозата и калцификацията [13]. Определянето на тяхната активност може да помогне за по-точна стратификация на СС риск, както и потенциала им като терапевтични цели.

При проведените многократни проучвания с 24-часово амбулаторно мониториране на артериално налягане се установява висок процент на типове *non-dipper* и *riser* сред пациентите с ХБЗ, което е свързано както със стадия на заболяването, така и с повишения риск за фатални и нефатални СС събития [20].

Артериалната ригидност е един от най-ранните показатели за нарушена структура и функция на съдовата стена, като с влошаването на бъбречната функция се увеличава скоростта на пулсовата вълна [14]. Повишената съдова ригидност увеличава пулсовото налягане, което на свой ред води до нарастване на следнатоварването и обременяване на лявата камера. Натрупаните данни от редица проучвания я определят като основен, независим рисков фактор за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност както при пациентите с ХБЗ, така и в общата популация [14]. Тя може да бъде определена както чрез сърдечна катетеризация, така и неинвазивно. Златен стандарт за оценка на артериалната ригидност е каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна. Записите на пулсовата вълна могат да бъдат получени с помощта на чувствителни към налягането или разтягането сензори (апланационна тонометрия) [6, 21] или с помощта на пулсов или тъканен Doppler [7, 32].

При пациенти с ХБЗ могат да бъдат наблюдавани и левокамерни структурни промени, дължащи се на хроничното покачване на обема и наляганията. Сърдечната функция при тези пациенти се оценява основно чрез конвенционални ехографски параметри като сърдечен дебит, фракция на скъсяване, фракция на изтласкване и др. Тези измервания обаче са недостатъчни за долавяне на най-ранни промени при влошаване на сърдечната функция [16]. Допълнителна информация носи изследването на диастолната функция на лявата камера чрез пулсов Doppler за оценка на скоростите на митралния кръвоток, както и тъканен Doppler за оценка на скоростите на движение на митралния клапен пръстен. Левокамерната хипертрофия е обичайна находка при пациентите с ХБЗ, като измерването на дебелината на междукамерната преграда и задната стена, или на индексиранията маса на лявата камера, предлага моментална оценка и позволява проследяване и промяна в терапевтичната стратегия. Изследването на долната празна вена и левопредсърдният диаметър могат да бъдат използвани за оценка на обемното обременяване и на необходимостта от коригиране на терапията [3]. 2D-speckle tracking ехографията, нов метод за анализиране на деформацията в лонгитудинална, радиална и циркумферентна посока, е иновативен, чувствителен, обективен и репродуцируем метод за оценка на фини нарушения на левокамерната функция, особено при пациенти със запазена фракция на изтласкване [24, 25]. Изследването на торзионното движение на лявата камера е допълнителен метод за комплексна оценка на регионалната и глобалната левокамерна функция [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки съвременните методи за диагностика, оценка и лечение на ХБЗ, неблагоприятните сърдечно-съдови събития са най-честата причина за инвалидизация и смърт сред тези пациенти. Рисковият профил по отношение на развитието и прогресията на сърдечно-съдовите усложнения при пациенти с ХБЗ не може да бъде оценен изцяло, базиран само на традиционните рискови фактори, тъй като съществена роля имат и специфични за ХБЗ, патофизиологични механизми. Използването на нови методики за откриването на субклинични органични увреди би довело до ранна терапевтична интервенция и по-точна рискова стратификация.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Делийска, Б. и С. Кривошиев. Хронични бъбречни заболявания. София, Париdigма, 2009, 109-128.
2. Кинова, Е. Корекция на сърдечно-съдовите рискови фактори при пациенти с хронично бъбречно заболяване. – Мединфо 2013, № 11.

3. Garwal, R. et al. Inferior vena cava diameter and left atrial diameter measure volume but not dry weight. – *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; 6 (5): 1066-1072.
4. Anavekar, N. et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. – *N Engl J Med*, 2004. 351: 1285-1295.
5. Anavekar, N. et M. Pfeffer. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney international*, 2004, 66, Suppl. 92, S11- S15.
6. Asmar, R. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. – *Hypertension*, 1995, 26: 485-490.
7. Bague, J. et al. Analysis of the regional pulse wave velocity by Doppler: methodology and reproducibility. – *J Hum Hypertens*, 2003, 17: 407-412.
8. Bashir, A, W Moody, N Edwards et al. Coronary Artery Calcium Assessment in CKD: Utility in Cardiovascular Disease Risk Assessment and Treatment? – *Am J Kidney Dis*, 2015, 65 (6) 937-948.
9. Berl, T. et W. Henrich. Kidney-heart interactions: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. – *Clin J Soc Nephrol*, 2006. 1: 8-18.
10. CDDPWG. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients – *Am J Kidney Dis*, 2005. 45(4): 7-153.
11. Chen, M. et al. Left ventricular torsional mechanics and myocardial iron load in beta-thalassaemia major: a potential role of titin degradation. – *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014, 14:49.
12. Chertow, G., S. Burke, et P. Raggi, Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. – *Kidney International*, 2002. 62: 245-252.
13. Chung, A, W, Y. N. Hsiang, L. A. Matzke et al. Reduced expression of vascular endothelial growth factor paralleled with the increased angiostatin expression resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human type 2 diabetic arterial vasculature. – *Circ Res*, 2006;99:140-148.
14. Covic, A., P. Gusbeth-Tatamer, et D. Goldsmith, Arterial stiffness in renal patients: An update. – *Am J Kidney Dis*, 2005. 45: 965-977.
15. deFillippi, C. et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting, prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. – *JAMA*, 2003. 290: 353-359.
16. Edwards, N., A. Hirth, et C. Ferro. Subclinical abnormalities of left ventricular myocardial deformation in early-stage chronic kidney disease: the precursor of uremic cardiomyopathy? – *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. 21: 1293-1298.
17. Go, A. et al. Chronic kidney disease and risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. – *N Engl J Med*, 2004. 351: 1296-1305
18. Goudev, A., M Predovski, N Stancheva. Anemia and chronic heart failure, prevalence, etiology, clinical significance and treatment. S'rdechno-s'dovi Zabolyvaniya/Medical Review. – *Cardiovascular Diseases*, 2007 38 № 4, 33-40.
19. Haydar, A., N. Hujairi, and A. Covic. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: A study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. – *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19: 2307-2312.
20. Hermida, R. C., M. H. Smolensky, D. E. Ayala et al. Abnormalities in chronic kidney disease of ambulatory blood pressure 24 h patterning and normalization by bedtime hypertension chronotherapy. – *Nephrol Dial Transplant*, 2014. 29(6):1160-7
21. Jiang, B. et al. Measurement of Pulse Wave Velocity Using Pulse Wave Doppler Ultrasound: Comparison with Arterial Tonometry. – *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2008. 34(3): 509-512.
22. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Last access at: http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm
23. Levey, A. S., J. Coresh, E. Balk et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. – *Ann Intern Med*, 2003;139 (2):137-147.
24. Liang, H., W. Cheng, et J. Chang. Mechanisms of right atrial pacing including leftatrial and left ventricular dysfunction evaluated by strain echocardiography. – *Acta Cardiol Sin*, 2010. 26: 157-164.
25. Liu, Y., W. Tsai, et C. Su. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ejection fraction. – *J Card Fail*, 2009. 15: 782-789.
26. Mallamaci, F. et al. CREED investigators: hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes on hemodialysis patients. – *Kidney International*, 2002. 61: 609-614.
27. Meier, P., P. Vogt, et E. Blanc. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. – *Nephron*, 2001. 87: 199-214.
28. Moe, S. et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. – *Kidney International*, 2002. 61: 638-647.
29. Moe, S. et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. – *Kidney International*, 2005. 67: 2295-2304.
30. Ronco, C., M. Haapio, A. House et al. Cardiorenal Syndrome. – *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(19):1527-1539.
31. USRDS, Annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. 2004, Bethesda, National Institutes of health, National Institute of diabetes and digestive kidney disease.
32. Vitarelli, A. et al. Assessment of ascending aorta wall stiffness in hypertensive patients by tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography. – *Heart*, 2010. 96: 1469-1474.
33. Wrona, E. et al. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. – *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15: 420-426

АРТЕРИАЛНА РИГИДНОСТ И КОРОНАРНА БОЛЕСТ

Ж. Чернева¹, З. Кунева², Р. Чернева¹ и Д. Василев²

*¹Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, ²Клиника по кардиология
УМБАЛ, „Александровска“ – София*

ARTERIAL STIFFNESS AND CORONARY ARTERY DISEASE

Zh. Cherneva¹, Z. Kuneva², R. Cherneva¹ and D. Vasilev²

*¹Department of Propedeutic of Internal Disease, ²Clinic of Cardiology
UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia*

Резюме:

Цел: Съвременните скали за оценка на риска за възникване на сърдечно-съдови заболявания са недостатъчни. Целта на този обзор е да се разгледат патофизиологичните механизми на артериалната ригидност, които влияят върху сърдечната функция, да се опишат ролята и значението на показателите за артериална ригидност при доказването на коронарната болест и разпределението на пациентите в рисковни групи. **Резултати от най-новите проучвания:** Нарушеният метаболизъм на колагена, повишената активност на металлопротеиназите и цитокините имат общи механизми, свързани с развитието на миокардната и съдова ригидност. Последната се оценява чрез показатели като скорост на пулсовата вълна (PWV), индекса на усилване (AIx) и централното налягане. Те се измерват неинвазивно и корелират не само с нестабилността на атеросклеротичните плаки, но и с възникването и тежестта на коронарната болест. Доказана е допълнителната роля на маркерите за артериална ригидност при установяване и определяне на риска от сърдечно-съдови усложнения. Липсват данни, които показват дали терапевтичното повлияване на артериалната ригидност подобрява прогнозата. **Заключение:** Показателите за артериална ригидност са полезни за установяване на ранна атеросклероза и неблагоприятен клиничен изход при млади пациенти и такива с умерен сърдечно-съдов риск. Оценката на артериалната ригидност може да подпомогне съвременните скали за определяне на риска от възникване на сърдечно-съдови заболявания.

Ключови думи:

маркери за артериална ригидност, коронарна болест, прогноза

Адрес за

кореспонденция:

Жейна Влаева Чернева, Катедра "Пропедевтика на вътрешните болести", УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Георги Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 0889374028, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

Summary:

Purpose of review: The current traditional risk scores are not sufficient to predict the full incidence of cardiovascular disease. In this brief review, we discuss the pathophysiological mechanisms, through which arterial stiffness affects cardiac function, and the additive value of markers of arterial stiffness, to detect the presence of coronary artery disease (CAD) and predict adverse outcome in these patients. **Recent findings:** Abnormal collagen turnover, cytokines, and metalloproteinase activity are common biochemical links between vascular and myocardial stiffness. Pulse wave velocity, augmentation index, and central pressure measured by simple noninvasive methods are related to atheromatic plaque vulnerability, incidence, severity, and extent of CAD. Recent meta-analyses have shown the additive value of markers of arterial stiffness, and particularly of pulse wave velocity, to detect CAD, predict cardiovascular complications, and reclassify patients to a higher cardiovascular risk. Studies assessing whether reduction of arterial stiffness is associated with improved prognosis are lacking. **Conclusions:** Markers of arterial stiffness are useful tools to identify early atherosclerosis and adverse clinical outcomes in young adults and individuals with a modest risk factor profile. Assessing arterial stiffness may facilitate cardiovascular risk stratification beyond traditional risk scores.

Key words:

markers of arterial stiffness, coronary artery disease, prognosis

Address

for correspondence:

Zheyne Vlaeva Cherneva, MD, PhD, Department of Propedeutic of Internal Disease, UMHAT “Aleksandrovska”, 1 “Sv. Georgi Sofiyski” St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 889374028, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

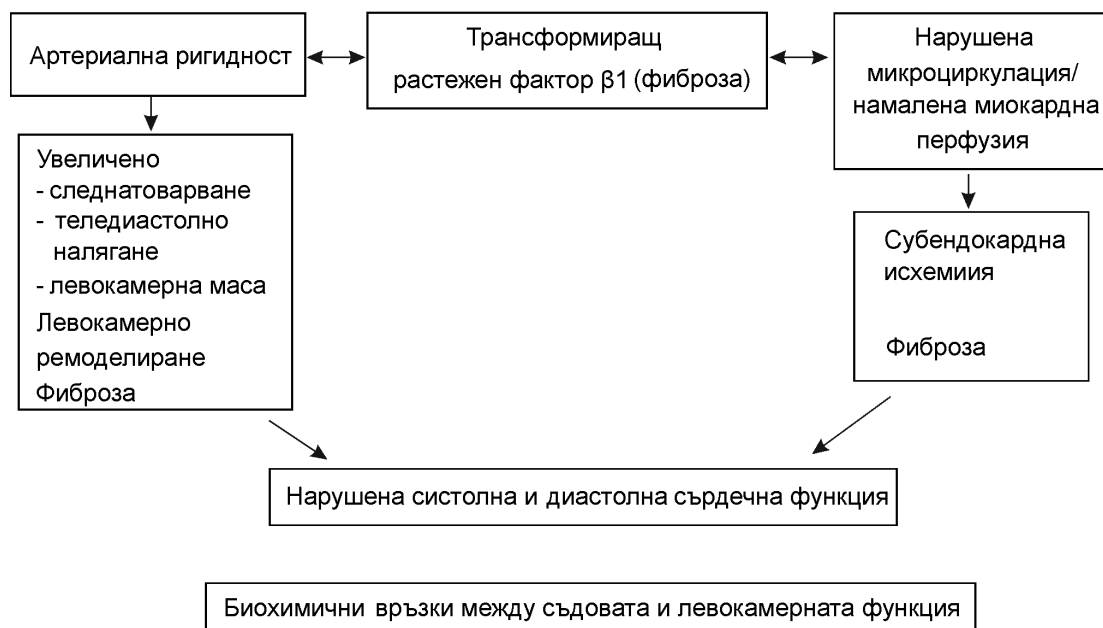
ВЪВЕДЕНИЕ

Коронарната атеросклероза възниква много години преди клиничната изява на коронарната болест [47]. Ето защо определянето на маркерите за ранна атеросклероза може да се използва за първична профилактика. Въвеждането им в клиничната практика може да подобри съвременните скали с оглед прецизиране на прогнозата при пациенти с умерен сърдечно-съдов риск [5].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Принципът на анализане на пулсовата вълна е описан през 1922 г. [6]. При нормална разтегливост на артериите, PWV е с ниска амплитуда и отразената вълна достига обратно до възходящата аорта в късната диастола. По този начин диастолното аортно и коронарно перфузионно налягане се повишават, а систолното аортно – се понижава. При увеличена ригидност на артериите PWV се повишава, отразените вълни пристигат в ранната систола, увеличават систолното и понижават диастолното аортно налягане. Това води до по-високо левокамерно систолно следнатоварване, по-голяма кислородна нужда и по-ниско диастолно коронарно перфузионно налягане. Понижава се кислородното доставяне, което предизвиква субендокардна исхемия и нарушена функция [32]. Субендокардните миокардни фибри са тези, които определят левокамерната лонгитудинална деформация [16]. Ето защо субендокардната исхемия, причинена от повишена артериална ригидност, е причина за ЛК

лонгитудинална миокардна деформация и нарушената функция. Удължаването на времето на изтласкване и забавянето на изообемната миокардна релаксация, от друга страна, повишават левокамерното диастолно налягане на пълнене и екстравакуларната компресия на коронарните съдове [12, 14, 16, 28, 52]. Няколко проучвания описват, че нарушените еластични свойства на артериите, оценени чрез индекса на усилване, PWV и централното аортно налягане, увеличават систолното следнатоварване, повишават кислородната нужда, намаляват диастолното налягане, коронарната перфузия и кислородно доставяне [49]. Независимо от наличието на коронарна болест на сърцето, възниква субендокардна исхемия, лонгитудинална деформация на субендокардните миокардни фибри и нарушената сърдечна функция [12, 14, 16, 28]. Ендотелната и малкосъдовата дисфункция при пациенти с коронарна болест допълнително допринасят за субендокардната исхемия и левокамерната лонгитудинална деформация [16]. Артериалната ригидност в комбинация с малкосъдовата дисфункция са патофизиологични механизми, които допълнително нарушават сърдечната функция при наличие на коронарна болест [16]. Установено е, че при пациенти с повишена артериална ригидност, дори след успешно провеждане на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), коронарният кръвоток е намален в сравнение с тези с ниска [12]. Високата артериална ригидност редуцира допълнително коронарния резерв при пациенти с коронарна болест и артериална хипертония в сравнение с тези с ниска ригидност [14] (фиг. 1.)



Фиг. 1. Фигурата представя патофизиологичната връзка между артериалната ригидност, нарушената сърдечна функция и коронарен резерв, в която участва трансформиращ растежен фактор-β1, медиращ дисбаланса в синтеза и деградацията на колагена

БИОХИМИЧНИ ВРЪЗКИ

Появата на артериалната ригидност е свързана с нарушения в обмяната на колагена и увеличена активност на металопропротеиназите (ММП) [8, 13, 33].

Трансформираният растежен фактор бета-1 и ММП-9 са един от сложните механизми, участващи в нарушената обмяна на колагена [13]. Последната води до артериална и миокардна ригидност, периваскуларна фиброза и ендотелна дисфункция, които нарушават коронарната микроциркулация [12, 14]. Крайният ефект на този патобиохимичен механизъм е съдова ригидност и нарушена левокамерна диастолна функция [14, 16, 32], особено при налична миокардна исхемия, както е при пациенти с ИБС [10]. Ролята на възпалението при определянето на съдовата ригидност при коронарна болест е доказана. Налице е връзка между PWV и липопротеин-асоциирана фосфолипаза А2 при пациенти с ангиографски доказана коронарна болест [15].

Особено бързо протича еластозата в атеросклеротично променени участъци от аортата при индивиди над 60 години. При тях адекватното съотношение антиген-антитяло се нарушава и това създава възможност за образуване на разтворими малки имунни комплекси. През 1991 г. Байданов и сътр. установяват, че при лица над 60 години, като белег на декомпенсация на имунната система, се появяват еластин-антиеластинови циркулиращи имунни комплекси. Вероятно такива се формират и в по-млада възраст, но се елиминират по пътя на фагоцитозата поради по-големите си размери и малка разтворимост [1].

МАРКЕРИ ЗА АРТЕРИАЛНА РИГИДНОСТ

Артериалната ригидност е свързана с артериосклероза и артериално ремоделиране. Индексите за оценката ѝ могат да бъдат определени чрез неинвазивни методи.

СКОРОСТ НА ПУЛСОВАТА ВЪЛНА

Каротидофеморалната пулсова вълна (cfPWV) се приема за златен стандарт за оценяване на артериалната ригидност [1, 24]. PWV се изчислява чрез съотношението разстояние и време на разпространение на пулсовата вълна [$PWV \text{ m/s} = \text{изминато разстояние (m)}/\text{време (s)}$]. Измерването се осъществява чрез два пиезоелектрични трансдюсера, чувствителни към промяната в налягането на две пулсови вълни – дясната обща каротидна и дясната феморална артерия (Complior) [4]. Апланационната тонометрия се използва за последователно измерване на пулсовите вълни над каротидната и феморалната артерия. Времето на PWV се определя по дължината на аортата (m/s), като се вземе R-зъбецът от ЕКГ като начало до достигане

на пулсовата вълна до каротидната или феморалната артерия (Sphygmocor) [1, 4]. Брахиалната артериална осцилометрия (Arteriograph) е друг метод за определяне на аортната PWV, при който се използва маншетата за измерване на брахиалното артериално налягане, като се нагнетява до 30-40 mm Hg над обичайното систолно артериално налягане. По време на систола обемът кръв, изтласкан в аортата, генерира пулсова вълна (ранен систолен пик, P1). Тя достига до бифуркацията на аортата, където се отразява, като образува втора вълна (късен систолен пик, P2). Ранните и късните систолни пикове се записват като пулсови вълни. PWV се изчислява в m/s, като разстоянието между югулума и симфизата се разделя на разликата във времето между началото на първата и втората (отразена) вълна [4].

Налице е добра корелация между различните методи на измерване на PWV – Complior, Sphygmocor и Arteriograph [4, 8]. Въпреки че Arteriograph е с най-добра вариабилност и възпроизводимост при измерване на PWV [1], повечето от проучванията използват прогностичната стойност на PWV, изчислена чрез Complior или Sphygmocor апарати [24]. Нещо повече, методите не са взаимозаменяеми поради разликите при измерване на разстоянието между различните точки, което е важен компонент от формулата за PWV [4, 18]. Някои изследователи използват ръка-глезен PWV (brachial-ankle – baPWV) [51], изчислена като отношение между разстоянието брахиална-тибиална артерия и времето на изминаване; сърце-глезен съдов индекс (cardio-ankle vascular index – CAVI), изчислен като отношение между PWV, като се има предвид разстоянието сърце-тибиална артерия и брахиалното артериално налягане [51] за измерване на артериалната ригидност при пациенти с коронарна болест. Повечето от измерванията на baPWV и CAVI са при азиатската популация, като липсват референтни стойности за западните популации. PWV се приема за норма при стойности 10 m/s при пациенти на възраст между 60-65 години.

АНАЛИЗ НА ПУЛСОВАТА ВЪЛНА

Брахиалното пулсово налягане характеризира влиянието на съдовата дисфункция върху прицелните органи и свързаните с това неблагоприятни събития [1, 24]. То е част от различни формули за директно и индиректно измерване на левокамерния ударен обем и оценка на артериалния къмплайънс [24]. Въпреки това прилагането му като сурогат на аортното пулсово налягане (и аортната ригидност) е неточно. Това произлиза от факта, че пулсовото налягане между централните и периферните артерии се увеличава [1, 24, 52].

Анализът на пулсовата вълна е широко използван при неинвазивното измерване на индекса на

усилване (Alx) в аортата, като показва повишаване на систолното налягане, предизвикано от отразените вълни, връщащи се обратно от периферията [24, 32]. Този параметър се определя от артериалната ригидност, съдовия тонус и аортните налягания. Радиалната артериална тонометрия се използва за получаване и анализ на пулсовата вълна от аортата (Sphygmocor). Периферните пулсови вълни се измерват на радиалната артерия чрез високочестотен тонометър (Millar Instrument), като се използват артериалните налягания на брахиалната артерия. Alx, изчислен чрез този метод, се дефинира като отношение между увеличеното систолно налягане, предизвикано от отразената пулсова вълна, към аортното пулсово налягане [24]. Alx се дефинира като 100 x пиковото централно систолно артериално налягане, разделено на налягането при мястото на измерване. Това показва увеличаването на налягането, предизвикано от отразената пулсова вълна към аортата. Поради силната зависимост на този показател от сърдечната честота Alx обикновено се изчислява за сърдечна честота 75/min [43].

При пациенти с коронарна болест се прилага брахиалната артериална осцилометрия за изчисляване на PWV маркерите (Arteriograph) [17]. Установена е нейната клинична полза за оценка на 24-часовата артериална ригидност и централната хемодинамика при пациенти с артериална хипертония [40]. Периферната артериална тонометрия (PAT) е нов метод за оценка на Alx. Едноразмерната ехокардиография, както и магнитният резонанс също се прилагат за оценка на артериалната ригидност [24].

Клинично значение на маркерите за артериална ригидност

Неинвазивните маркери за артериална ригидност имат клинично значение както за ранната диагноза за коронарната болест [5, 30], така и за първична и вторична профилактика при острите коронарни синдроми [48].

Риск за коронарна болест

Значение на скоростта на пулсовата вълна

PWV (Sphygmocor) корелира умерено с дебелината на епикардната и перикардната мастна тъкан, като се увеличава пропорционално с тежестта на коронарната калциноза (CAC score от 0 до 400) [10]. Това показва предиктивната роля на PWV за оценка на коронарна болест на сърцето. Установена е тясна връзка между PWV и ангиографски доказаната коронарна болест [50]. При пациенти с висок сърдечно-съдов риск, Kobayashi et al., показват самостоятелното предиктивно значение на baPWV за атеросклерозата.

При 549 асимптомни корейски пациенти, независимо от възраст, пол, артериална хипертония, дислипидемия, е установена връзка на CAVI (≥ 8) с коронарна калциноза (CAC ≥ 300), както и сигнификатна коронарна атеросклероза (стеноза $\geq 50\%$) [41]. Метаанализ със

17 635 пациенти установява връзка между PWV (1,2-1,5) и коронарната болест [5]. При нелекувани хипертоници PWV корелира с микроалбуминурията [33]. Повишената артериална ригидност играе важна роля и при прогнозата на сърдечно-съдовия риск при пациенти с метаболитен синдром [44]. PWV > 11 m/s е свързана с висока честота на периферносъдовата болест в сравнение със здрави контроли с PWV $< 9,8$ m/s [7].

Индекс на усилването

Alx, измерен чрез апланационна тонометрия, е свързан с наличието на коронарна атеросклероза при 465 пациенти на възраст > 60 години [33]. Alx корелира и с по-ниски стойности на ankle-brachial index (ABI) като маркер за периферносъдова болест при пациенти с ИБС [26].

ПРОГНОЗА НА ОСТРИЯ КОРОНАРЕН СИНДРОМ

Първична профилактика

Скорост на пулсовата вълна. В рамките на проучването Rotterdam са изследвани 1059 пациенти, при които е установено, че артериалната им ригидност корелира с честотата на хеморагия в атеросклеротичните плаки [45]. Това доказва връзката на артериалната ригидност с нестабилността на атеросклеротичните лезии, като потвърждава значението на артериалната ригидност при оценка на неблагоприятните сърдечно-съдови усложнения. The Framingham Heart Study установява корелация между PWV и вероятността от развитие на неблагоприятно сърдечно-съдово събитие, независимо от пол, възраст, липиден профил, антихипертензивна терапия. За разлика от PWV, Alx и централното пулсово налягане не показват подобна връзка [35]. В метаанализ със 17 635 пациенти е установено, че добавянето на PWV при пациенти с умерен сърдечно-съдов риск подобрява прогнозата за неблагоприятно сърдечно-съдово събитие през следващите 10 години [5]. При пациенти с хронична бъбречна болест, аортната ригидност, оценена чрез PWV, независимо от останалите рискови фактори, е свързана с общата смъртност, фаталните и нефаталните сърдечно-съдови събития [23].

Индекс на усилването и централното налягане.

Установена е линейна зависимост между Alx и увеличаване на сърдечно-съдов риск при 216 пациенти със и без сърдечно-съдово заболяване [38]. Пациентите без сърдечно-съдово заболяване са разделени в рискови групи, като за класифицирането на коронарния риск е приложен Coronary risk chart на Европейското дружество по кардиология. При тези с известно сърдечно-съдово заболяване е използван Second manifestations of arterial disease score и EPOZ. Alx значително се повишава с нарастване на рисковите точки ($p < 0,0001$) и значително корелира със сърдечно-съдовия риск.

Централното артериално налягане, а не брахиалното, е свързано с 10-годишната обща и сърдечно-съдова смъртност независимо от пол, възраст, артериална хипертония, тютюнопушене и други рискови фактори при 1272-ма пациенти.

Подобни са и данните от проучването Фрамингам. Те показват, че по-високите стойности на cfPWV и централното пулсово налягане корелират с по-висок риск от торакална и абдоминална аортна калциноза. За разлика от тях, по-високите стойности на AIx корелират с калцинозата на абдоминалната аорта. Според проучванията с най-голямо прогностично значение за съдовата калциноза е cfPWV [49].

AIx може да се използва за анализ на пулсовото налягане, когато се измерва чрез Sphygmocor. Други начини на измерване, като Arteriograph, Endora, прилагат различни методи и показват различни резултати [50]. В сравнение с PWV, AIx не е утвърден за оценка на сърдечно-съдовия риск.

ВТОРИЧНА ПРОФИЛАКТИКА

Скорост на пулсовата вълна

Метаанализ, включващ 15 877 пациенти, проследени за 7 години, установява, че увеличаването на PWV с 1 m/s повишава с около 15% сърдечно-съдовата и общата смъртност при пациенти с висок риск, включително тези с известна коронарна болест [51]. По-високите стойности на baPWV са независим предиктор за последваща повторна перкутанна коронарна интервенция, което потвърждава ролята на артериалната ригидност за нарастване на коронарните лезии [22]. Установена е връзка между baPWV и сърдечно-съдовите събития при пациенти със захарен диабет тип 2 и коронарна болест [37].

Индекс на усилването и централното налягане

При проучване върху 520 мъже с проведена коронарография е установено, че повишаването на AIx с 10%, изчислен чрез Sphygmocor и коригиран (спрямо сърдечната честота), корелира с повишаване на риска от обща смъртност, миокарден инфаркт, сърдечно-съдови и периферни реваскуларизации с около 31% [53].

Друго изследване при 245 пациенти с коронарна болест показва наличието на силно развити колатерали при пациенти с ИБС, което корелира с ниски стойности на централното и периферното диастолно налягане. Това потвърждава, че ниските стойности на централното диастолно налягане при наличие на тежка коронарна болест стимулират развитието на колатерална мрежа, която предпазва от миокардна исхемия [11].

ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЛИЯВАНЕ НА АРТЕРИАЛНАТА РИГИДНОСТ

Няколко проучвания установяват, че намаляването на телесното тегло и физическата активност подобряват артериалната разтегливост, PWV, AIx, особено при пациенти с коронарна болест [39]. Спирането на тютюнопушенето подобрява PWV, AIx и централното налягане [21]. Лечението със статини също намалява AIx, PWV и централното налягане при пациенти с коронарна болест. Инхибирането на IL-1 увеличава аортния кълмплайънс при пациен-

ти с коронарна болест и ревматоиден артрит [18, 20]. Проучването Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) доказва, че въпреки подобния ефект върху периферното налягане, лечението с калциеви антагонисти в сравнение с бета-блокери подобрява прогнозата при хипертензивни пациенти поради по-големия ефект върху централното налягане [56]. По-ниският риск от инсулт при хипертензивни пациенти на терапия с калциеви антагонисти в сравнение с бета-блокери се дължи както на намаляването на вариабилността на систолното, така и на по-значимото намаляване на централното налягане. [43].

При пациенти с коронарна болест лечението с ACE инхибитори понижава PWV в умерена степен [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показателите за артериална ригидност са нови надеждни прогностични фактори за оценка на сърдечно-съдовия клиничен изход и имат независимо значение от традиционните рискови фактори като артериална хипертония, захарен диабет, затлъстяване, дислипидемия, тютюнопушене. Това е налице в общата популация, както и при пациенти с коронарна болест. Няколко проучвания доказват връзка между абнормните стойности на PWV, AIx, централното налягане и риска от предстоящи неблагоприятни сърдечно-съдови инциденти. Измерването на артериалната ригидност обяснява разликата в честотата на сърдечно-съдовите усложнения, независимо от оптимизирането на артериалното налягане. Това потвърждава, че тя е важна терапевтична цел с оглед подобряването на прогнозата.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Симова, Я., Ц. Кътова и В. Костова. Сравнителна оценка на индексите на локална артериална ригидност на каротидна, брахиална и феморална артерия. – Наука Кардиология, 6, 2009, 293-297.
2. Сомлева, Д. и сътр. Артериална ригидност при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. – Сърдечно-съдови заболявания, 43, 2012, 3-11.
3. Тишева, Сн. Ролята на еластина в съдовото ремоделиране. – Българска кардиология, 2002; 3:24-30.
4. Baulmann, J. et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. – J Hypertens, 2008; 26:523-528.
5. Ben-Shlomo, Y. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis of prospective observational data from 17 635 subjects. – J Am Coll Cardiol, 2014; 63:636-646.
6. Bramwell, J. et al. The velocity of the pulse wave in man. – Proc R Soc Lond Ser B, 1922; 93:298-306.
7. Catalano, M. et al. Increased aortic stiffness and related factors in patients with peripheral arterial disease. – J Clin Hypertens (Greenwich), 2013; 15:712716.
8. Chatzikiyriakou, S. et al. Serum levels of collagen type-I degradation markers are associated with vascular stiffness in chronic heart failure patients. – Eur J Heart Fail, 2008; 10:11811185.
9. Chirinos, J. et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. – Hypertension, 2005; 45:980-985.
10. Choi, T. et al. Relation of vascular stiffness with epicardial and pericardial adipose tissues, and coronary atherosclerosis. – Atherosclerosis, 2013; 229:118-123.

11. Ege, M. et al. Central diastolic blood pressure is associated with the degree of coronary collateral development. – *Angiology*, 2013; 64:546-552.
12. Fukuda, D. et al. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. – *Heart*, 2006; 92:759-762.
13. Ikonomidis, I. et al. Arterial stiffness is associated with increased monocyte expression of adiponectin receptor mRNA and protein in patients with coronary artery disease. – *Am J Hypertens*, 2012; 25:74-6755.
14. Ikonomidis, I. et al. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. – *Am J Hypertens*, 2008; 21:806-813.
15. Ikonomidis, I. et al. Association of Lp-PLA2 with digital reactive hyperemia, coronary flow reserve, carotid atherosclerosis and arterial stiffness in coronary artery disease. – *Atherosclerosis*, 2014; 234:34-41.
16. Ikonomidis, I. et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. – *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014; 7:619-628.
17. Ikonomidis, I. et al. Similarities in coronary function and myocardial deformation between psoriasis and coronary artery disease: the role of oxidative stress and inflammation. – *Can J Cardiol*, 2015; 31:287-295.
18. Ikonomidis, I. et al. The evaluation of pulse wave velocity using Arteriograph and Complior apparatus across multiple cohorts of cardiovascular-related diseases. – *Int J Cardiol*, 2013; 168:4890-4892.
19. Ikonomidis, I. et al. Weight loss after bariatric surgery improves aortic elastic properties and left ventricular function in individuals with morbid obesity: a 3-year follow-up study. – *J Hypertens*, 2007; 25:439-447.
20. Ikonomidis, I. et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. – *Circulation*, 2008; 117:2662-2669.
21. Jatoi, N. et al. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. – *Hypertension*, 2007; 49:981-98521.
22. Laurent, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. – *Eur Heart J*, 2006; 27:2588-2605.
23. Kaneko, H. et al. Role of arterial stiffness and impaired renal function in the progression of new coronary lesions after percutaneous coronary intervention. – *Cardiovasc Interv Ther*, 2013; 28:56-62.
24. Karras, A. et al. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. – *Hypertension*, 2012; 60:1451-1457.
25. Kobayashi, K. et al. Interrelationship between noninvasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. – *Atherosclerosis*, 2004; 173:13-18.
26. Laurent, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. – *Eur Heart J*, 2006; 27:2588-2605.
27. Lekakis, J. et al. Arterial wave reflection is associated with severity of extracoronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. – *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*, 2006; 13:236-242.
28. Lekakis, J. et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. – *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*, 2011; 18:775-789.
29. Leung, M. et al. Aortic stiffness affects the coronary blood flow response to percutaneous coronary intervention. – *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006; 290:624-630.
30. Liu, B. et al. Effects of rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. – *Intern Med*, 2013; 52:2715-2719.
31. Mattace-Raso, F. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. – *Circulation*, 2006; 113:657-663.
32. Mattace-Raso, F. et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. – *Eur Heart J*, 2010; 31:2338-2350.
33. McDonald, D. et al. McDonald's blood flow in arteries, theoretical, experimental and clinical principles. 4th ed. London: Arnold; 1998.
34. McNulty, M. et al. Collagen type-I degradation is related to arterial stiffness in hypertensive and normotensive subjects. – *J Hum Hypertens*, 2006; 20:867-873.
35. Mitchell, G. et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. – *Hypertension*, 2007; 49:1271-1.
36. Mitchell, G. F. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. – *Circulation*, 2010; 121:505-511.
37. Mulè, G. et al. Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. – *J Intern Med*, 2004; 256:22-29.
38. Nakamura, M. et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a risk stratification index for the short-term prognosis of type 2 diabetic patients with coronary artery disease. – *Hypertens Res*, 2010; 33:1018-1024.
39. Nürnberger, J. et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. – *J Hypertens*, 2002; 20:2407-2414.
40. Oliveira, N. et al. The effects of exercise training on arterial stiffness in coronary artery disease patients: a state-of-the-art review. – *Clin Physiol Funct Imaging*, 2014; 34:254-262.
41. Omboni, S. et al. Evaluation of 24-h arterial stiffness indices and central hemodynamics in healthy normotensive subjects versus treated or untreated hypertensive patients: a feasibility study. – *Int J Hypertens*, 2015; 2015:6018-1240.
42. Stamatielopoulou, K. S. et al. The combined effect of augmentation index and carotid intima-media thickness on cardiovascular risk in young and middle-aged men without cardiovascular disease. – *J Hum Hypertens*, 2006; 20:273-279.
43. Park, J. et al. Relation between cardio-ankle vascular index and coronary artery calcification or stenosis in asymptomatic subjects. – *J Atheroscler Thromb*, 2013; 20:557-567.
44. Pitiriga, V. et al. Arterial stiffness and chlamydia pneumonia infection in coronary artery disease. Is there a link? – *Scand Cardiovasc J*, 2006; 40:285-290.
45. Rothwell, P. et al. Effects of beta blockers and calcium channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. – *Lancet Neurol*, 2010; 9:469-480.
46. Safar, M. et al. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolic syndrome. – *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61:12-19.
47. Selwaness, M. et al. Arterial stiffness is associated with carotid intraplaque hemorrhage in the general population: the Rotterdam study. – *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014; 34:927-932.
48. Sary, H. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. – *Atherosclerosis*, 1987; 64:91-108.
49. Takami, T. et al. Effects of smoking cessation on central blood pressure and arterial stiffness. – *Vasc Health Risk Manag*, 2011; 7:633-638.
50. Tsao, C. W. et al. Cross-sectional relations of arterial stiffness, pressure pulsatility, wave reflection, and arterial calcification. – *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014; 34:2495-2500.
51. Tsuchikura, S. et al. Central versus peripheral arterial stiffness in association with coronary, cerebral and peripheral arterial disease. – *Atherosclerosis*, 2010; 211:480-485.
52. Vlachopoulos, C. et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. – *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55:1318-1327.
53. Wang, K. et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? – *J Hypertens*, 2009; 27:461-467.
54. Vlachopoulos, C. et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. – *Hypertension*, 2012; 60:556-562.
55. Weber, T. et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. – *Circulation*, 2004; 109:184-189.
56. Weber, T. et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. – *Eur Heart J*, 2005; 26:2657-2663.
57. Weber, T. et al. Pulse waveform characteristics predict cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography. – *J Hypertens*, 2010; 28:797-805.
58. Williams, B. et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. – *Circulation*, 2006; 113:1213-1225.

НЕВРОГЕННО ИНДУЦИРАНА КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТРИ МОЗЪЧНОСЪДОВИ НАРУШЕНИЯ

С. Дакова и К. Рамшев

Катедра „Кардиология“, Клиника „Интензивна терапия“, ВМА – София

NEUROGENIC STRESS CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBROVASCULAR DISORDERS

S. Dakova and K.Ramshev

Department of Cardiology, Clinic of Intensive Therapy – Military Medical Academy – Sofia

Резюме: Синдромите на стрес-индуцирана кардиомиопатия се наблюдават често в интензивните звена при пациенти с остри нарушения на мозъчното кръвообращение. Те най-общо се характеризират като остро настъпило, преходно нарушение в кинетиката на върха на лявата камера. Интересът към мозъчно-сърдечната взаимовръзка и нейната роля за стрес-кардиомиопатията при пациенти в критично състояние нараства, поради доказаната възможност за значими сърдечно-съдови усложнения. Това води до необходимост от проучване както на мултифакторната патогенеза, индивидуалната чувствителност, истинската им честота, така и на ролята на различни медикаменти за тяхното преодоляване [1, 30, 65]. Целта на обзора е да се направи преглед на синдромите на неврогенната стрес-кардиомиопатия (НСК) и вероятните патофизиологични механизми за възникването им.

Ключови думи: тако-цубо кардиомиопатия, катехоламини, неврогенна стрес-кардиомиопатия

Адрес за кореспонденция: Д-р Северина Цецкова Дакова, Клиника „Интензивна терапия“, ВМА, ул. „Св. Георги Софийски“ № 3, 1606 София, тел.: 0889283753, e-mail: erin_sd@abv.bg

Summary: The syndromes of stress induced cardiomyopathy were often observed in intensive care units especially in patients with acute cerebrovascular disorders. They are generally characterized by acute reversible, apical ventricular dysfunction. The interest about the brain – heart interaction and its role in stress related cardiomyopathy is increasing because of the proven link for the occurrence of cardiovascular complications in critically ill patients. This leads to the need for research of the multifactorial pathogenesis, individual susceptibility, the true frequency and the role of various drugs to overcome them. The aim of this review is to overview the syndromes of neurogenic stress-related cardiomyopathy and the probable pathophysiological mechanisms of their occurrence.

Key words: tako-tsubo cardiomyopathy, catecholamins, neurogenic stress cardiomyopathy

Address for correspondence: Severina Tsetsikova, Dakova MD, Clinic of Intensive Therapy, MMA, 3 „Sv. Georgi Sofiyski“ St., Bg – 1606 Sofia, tel. +359889283753, e-mail: erin_sd@abv.bg

Неврокардиологията е интердисциплинарно поле, което касае (пато)физиологичното взаимодействие на нервната и сърдечно-съдовата система [71]. Известно е, че в основата на връзката между мозъка и сърцето стои нервната система [43]. Дейността на сърдечно-съдовата система се регулира от вегетативната нервна система, която включва

симпатиков и парасимпатиков дял. Съществува баланс между тези два дяла, който има решаващо значение за невъзникването на сърдечно-съдовите заболявания. Де novo дисбаланс може да бъде в резултат от хормонални нарушения, начин на живот, екологични и стресови фактори, съдови инциденти, както и травми [60]. През последните години

има все повече доказателства, че промяна на взаимодействието мозък-сърце, има като следствие развитието на сърдечно-съдови заболявания. Различни мозъчносъдови нарушения и транзиторни исхемични атаки (ТИА) могат да са следствие от сърдечни аритмии и/или застойна сърдечна недостатъчност. Предсърдното мъждене може да доведе до появата на когнитивни нарушения, емболични ТИА или мозъчни инсулти [70, 72]. От друга страна, мозъчносъдовата дисфункция може да доведе до електрокардиографски и сърдечни нарушения. При остри мозъчни инсулти са описани разнообразни реполяризационни промени, например ST-елевация или депресия, които обикновено са дифузни и не съответсват на определен коронарен съдов басейн. Субарахноидалният кръвоизлив (САХ) предизвиква удължаване на QT-интервала, което от своя страна е предпоставка за де пово възникване на камерни аритмии като камерно мъждене и дори асистолия [12, 36].

„Неврогенно зашеметеният миокард“, или неврогенна стрес-кардиомиопатия (НСК) [38], е синдром, който може да се появи след тежко остро неврологично увреждане, като субарахноидален кръвоизлив [5, 7], травматично увреждане на мозъка [63], исхемичен или хеморагичен инсулт [74], инфекции на централната нервна система [26], епилептични гърчове [69] или внезапен силен стрес [6, 38, 53]. ЕКГ промени при този синдром се срещат при 25-75% от пациентите със САХ, докато аритмии има при 100% от случаите. При пациенти с исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) аритмии се наблюдават при 20-40%, като най-честата сред тях е предсърдното мъждене [14, 21]. Биомаркерите за сърдечна травма (тропонин и NTВ) се повишават при 20-30% от пациентите със САХ, предимно при най-тежките степени [38]. При пациентите с остър исхемичен инсулт повишаване има при 5-34% от случаите. Това означава, че покачване на сърдечни биомаркери се открива при 1 от всеки 5-има пациенти с ИМИ и това има силно прогностично значение по отношение на смъртността сред тези пациенти [34].

Промени в кинетиката на сърцето обикновено се наблюдават при 8-13%, и то рано в рамките на първите 2-3 дни. Тяхната прогресия обикновено намалява и изчезва след 3-8 дни от началото на острия инцидент [5]. Честота на НСК след остър исхемичен мозъчен инсулт е 1,2% [74]. Неврокардиогенна увреда се наблюдава по-рядко при другите форми на остро мозъчно увреждане, но се подозира силно, особено в острата фаза, и затова изисква повишено внимание и добро познаване. Този синдром в действителност е свързан с повишен риск от обща и сърдечна смъртност и развитие на сърдечна недостатъчност [77].

НСК е част от синдрома на стрес-свързани кардиомиопатии [3, 10, 68, 73], който включва и синдрома тако-цубо, с неговата типична дисфункция на апикални и средни сегменти на камерния миокард. Наблюдава се значително припокриване между двете състояния, както в клиниката, така в патофизиологията и еволюцията им [42].

Тако-цубо кардиомиопатия е описана за първи път в началото на 90-те год. от японския учен Сато, като ново, различно от исхемичния тип, неврогенно индуцирано сърдечно увреждане [3, 66]. Това е стрес-кардиомиопатия, причинена от силен емоционален стрес или физическо натоварване [11], наречена още *неврогенно зашеметен миокард* [6, 50, 53]. Смята се, че честотата е по-висока при жени в менопауза [67]. Според критериите на Mayo Clinic тако-цубо кардиомиопатия е остър неврокардиогенен синдром, с клинична картина, имитираща остър коронарен синдром, но без ангиографски данни за обструктивни коронарни лезии или феохромоцитом. Характеризира се с болка в гърдите и/или задух, преходна ST-елевация от електрокардиограмата и слабо повишение на сърдечния тропонин. Дисфункцията на сърцето може да засегне всички сегменти, но преимуществено – лявата камера. Ехокардиографското изследване показва преходна систолна апикална дисфункция на лявата камера. В повечето случаи базалните части са хиперкинетични, докато останалите са с изразена хипо-, дис- или акинезия. Това може да доведе до преходна, динамична обструкция на изходния тракт на ЛК. Характерно е обаче, че ЕКГ промените не могат да насочат към конкретен коронарен съд, защото обикновено няма засягане на такъв. Апикалното балониране на лявата камера е много характерно и от там идва името на синдрома „tako-tsubo“ – вид японски капан за октоподи (фиг. 1). Поддържащо лечение при тези пациенти води до спонтанно, бързо възстановяване на камерната функция, но около 10% от пациентите развиват остра сърдечна и/или дихателна недостатъчност и дори завършват фатално [24, 62].



Фиг. 1. ЕхоКГ хипо-, акинезия на върха в систола

Коронарната ангиография при пациенти с тако-цубо кардиомиопатия може да даде отговор дали има подлежаща коронарна патология. В проведени изследвания обаче тя показва нормални или некритични стенози < 50%. Ехокардиографски фракцията на изтласкване на лявата камера може да варира от 20-50% и обикновено бързо се възстановява до изходната [2, 27, 29].

Смята се, че НСК е синдром на кардиомиопатия, която е вторична на структурно или функционално увреждане на мозъка. Терминът НСК отразява патофизиологичен механизъм на стресова миокардна дисфункция, предизвикана от излишък на катехоламини. Може да е в резултат на остро неврологично увреждане, остро нарушение на мозъчното кръвообращение – исхемия, САХ, интрацеребрална хеморагия (ИЦХ) [74] или травма [63]. Тако-цубо кардиомиопатия се отнася към основната форма на стрес-индуцирана кардиомиопатия – идиопатичната. Дължи се на силен стрес и е синдромът, наблюдаван по-често по време на анестезия, масови бедствия, убийства – наречен „синдром на разбитото сърце“. Разликата между двете много сходни състояния е, че при тако-цубо няма подлежащо първично мозъчно, коронарно, или миокардно увреждане и не е диагностициран феохромоцитом [11, 13, 33].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕН МЕХАНИЗЪМ

В опит да бъде обяснен механизъмът на възникване на стрес-кардиомиопатията има много теории, например: преходен коронарен спазъм, микроваскуларна дисфункция, начален миокарден инфаркт, предотвратен от спонтанна реканализация [32] или катехоламинова буря [38]. Доста проучвания и експериментални модели не успяха да потвърдят достоверно първите три теории [32, 54], докато последната за катехоламин-индуцираната миокардна травма до момента се оказва най-вероятната [42, 45]. Всъщност тя би могла да стои в основата и на всяка една от другите три, като основен патогенетичен механизъм. Това изглежда възможно, тъй като повишен симпатиков тонус всъщност може да доведе до дифузна коронарна микроваскуларна дисфункция, многоклонов спазъм на епикардни съдове, преходна динамична обструкция на левокамерния изходен тракт, дори – коронарни тромбози [9]. Предполага се, че в този синдром роля играят и други фактори, като генетичен полиморфизъм на β_1 -, β_2 -, α_2 -адренергичните рецептори, Gs- или Gi-протеини [59]. На въпроса защо се засяга предимно сърдечният връх, един от възможните отговори би могъл да бъде фактът, че върхът е структурно по-уязвим към катехоламин-медираната токсичност от базалните части. Това е така, тъй като там има по-голям брой β_2 - отколкото β_1 -адренергични рецептори, а това предизвиква по-сил-

на чувствителност на върха, отколкото в базалните кардиомиоцити [20, 59]. Според други автори има феномен на „щадене на сърдечния връх“ за сметка на нарушения в кинетиката на базалните и средните сегменти [22, 75, 76].

Структурни мозъчни увреди предизвикват внезапно покачване на вътречерпното налягане и последваща автономна дисфункция. Вегетативният дисбаланс бързо повишава нивата на катехоламините както системно, така в невроналните синапси и в самия миокард. Скокът в нивата и свръхактивирането на бета-адренергични рецептори води до производство на 3`-5`-цикличен аденозин монофосфат (цАМФ). цАМФ влияе върху коронарната микроциркулация и уврежда мембранната пропускливост като предизвиква отварянето на калциевите канали, и с това излизане на калиеви йони и навлизане на калциеви. Повишаването на вътреклетъчния и митохондриалния калций, води до стимулация на актиновите и миозиновите филamenti и до мускулна контракция. В присъствието на непрекъснато бета-адренергично стимулиране от високи нива на катехоламини, калциевите канали се блокират и не се затварят. Това предизвиква екстремно повишаване нивата на интрацелуларния калций, блокиране на миорелаксацията и следва клетъчна смърт в хиперконтракционно състояние, с проминираване на контрактилните мостчета. Субендокардни кръвоизливи и локална миоцитолита могат да настъпят вторично на горепосочения механизъм. Миоцитолитата означава загуба на саркоплазма в малки области на мускулите с вакуолна дегенерация. Сарколемата, стромата, мускулното ядро и липофусциновите гранули остават относително незасегнати, затова обикновено не се наблюдава коагулационна некроза [19, 64]. В допълнение свободните радикали получени при метаболизма на катехоламините, също пряко увреждат клетъчната мембрана и могат да причинят клетъчната смърт [4]. При пациенти със САХ са измерени над 3 пъти по-високи плазмени нива на катехоламини през първите 48 часа, които се задържат до 1 седмица [52].

Сърдечната чувствителност и реакции към катехоламинната стимулация се обуславят също и от специфичен генетичен полиморфизъм на адренергичните рецептори. Те са нееднородно представени в общата популация и вероятно това стои в основата на хетерогенността на НСК. Смята се, че различният терапевтичен отговор спрямо β_1 -адренергични агонисти и антагонисти при лечение на заболявания на сърдечно-съдовата и други системи също подкрепя генетичната детерминираност [8, 29, 44].

Проучвайки тази теория, група учени установяват, че има специфична връзка между полиморфизма на β - и α -адренергичните рецептори, повишеното освобождаване на катехоламини и чувствителността към тях, при пациенти със САХ и сърдечно услож-

нение. Полиморфизъм на един определен адренорецептор се свързва с 3- до 5-кратно увеличен риск от сърдечна дисфункция. Докато при пациенти с комбинация от два типа полиморфизъм, според тях, има 10- до 15-кратно повишен риск от сърдечна травма след САХ. Специфичните комбинации от адренорецепторни генотипове водят до увеличаване на възможността за развитие на некроза на миокарда, ЛК дисфункция и повишаване нивата на тропонин Т или I след САХ или друга мозъчносъдова увреда. Тези данни също доказват хипотезата, че неврокардиогенното увреждане е вторично на неврологичното заболяване [76]. В подкрепа на теорията за ролята на генома е фактът, че синдромът тако-цубо е доказан при членове на определени фамилии [37, 61].

Въпреки че наличието на НСК след остро увреждане на мозъка, особено САХ, е добре познато, все още са необходими проучвания, които да отговорят на въпроси, като защо само определени подгрупи пациенти с остра мозъчна травма развиват НСК? Дали е възможно пациентите в риск да бъдат идентифицирани рано и дали локализация и латерализация на мозъчните лезии могат да оказват влияние за появата и тежестта на сърдечна дисфункция?

Сърдечно-съдовата система се адаптира към различни предизвикателства чрез невро-регулаторни механизми, посредством симпатиковия и парасимпатиковия дял на вегетативната нервна система. По време на силен стрес (мозъчна исхемия или хеморагия) основно се активират симпатико-адреналната и хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос [68]. Това води до невроендокринни промени с цел преодоляване ефектите на стреса. Те включват увеличаване нивата на адреналин, норадреналин и цитокини в серума, ликвора, около невроналните синапси и в миокардната тъкан [31]. Лесно разпознаваме признак за нарушен баланс на автономната нервна система е промяна във вариабилността на сърдечната честота при остри мозъчни увреди, която е предиктор за сърдечни усложнения [46].

През последното десетилетие е установено, че ключовата роля в регулацията на връзката мозък-сърце играят определени мозъчни структури – инсуларната кора, предният гирус цингули и амигдалата [51]. При животни е доказано, че инсуларният кортекс анатомично е локализиран в основата на силвиевата бразда и осъществява множество връзки с мозъчната кора, с базалните ганглии и лимбичната система [23, 25]. Експериментални [35, 78] и клинични проучвания [40, 56] при хора са показали, че инсулата има решаваща роля в регулацията на автономната нервна система. Съществуването на латерализация в контрола на функцията на сърдечно-съдовата система се подкрепя от факта, че сим-

патиковият тонус се регулира от региони предимно в десния дял на инсулата, докато парасимпатиковите ефекти от структури, разположени в лявата инсуларна кора [23, 40, 48, 51, 55, 56, 78]. Интраоперативната електрическа стимулация на инсулата предизвиква съответни сърдечно-съдови промени [78] в зависимост от страната на стимулация [40, 56]. Брадикардия или подтискащ ефект върху диастолното артериално налягане – при стимулиране вляво, тахикардия или стимулиращ ефект се предизвиква, ако стимулираното поле е вдясно [56]. Увреди в инсуларния кортекс са свързани с ЕКГ промени, аритмии, нарушена сърдечна кинетика, повишени маркери за миокардна некроза и с лош изход от заболяването [15, 51]. Исхемия в региона на дясната инсула при пациенти с остър исхемичен инсулт се асоциира с по-високо артериално налягане, нива на норадреналин [48], ЕКГ промени, повишен тропонин и повишен риск от смърт в рамките на 3 месеца [17, 40].

Механизмът на НСК след остро увреждане на мозъка е свързан и с промяна в пресорната функция на десния инсуларен кортекс, с увеличаване влиянието на симпатиковия тонус [57]. Промяна във вегетативния баланс с превес на симпатикуса води до описаните сърдечно-съдови промени и е причината за сърдечните усложнения [51]. Островният кортекс се намира в зона кръвоснабдявана от средната мозъчна артерия [25, 49], и поради тази причина по-често се засяга при мозъчно-съдовите нарушения, били те исхемични или хеморагични [51, 57]. В тази насока ранното невроизобразително изследване би могло да бъде използвано за стратификация на пациентите в риск за развитие на сърдечно-съдови усложнения [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврогенно зашеметеният миокард при остро нарушение на мозъчното кръвообръщение е израз на тясната взаимовръзката между мозъка и сърцето. Едни от най-често наблюдаваните усложнения в интензивните звена – аритмии, хемодинамична нестабилност, кардиогенен шок, белодробен оток, остър коронарен синдром и дори внезапна сърдечна смърт, вероятно се дължат и на НСК [5, 22]. Въпреки че този синдром по-често е обратим, систолната функция на лявата камера може да бъде много силно засегната, а хемодинамиката силно нарушена. Това би могло да е предпоставка за възникване на системен емболизъм [16].

Въпреки високата заболяемост и смъртност, според някои автори [51, 77] лечението на НСК е главно поддържащо и симптоматично, насочено към лечение на животозастрашаващи състояния.

Категорични данни в подкрепа на агресивната стратегия при пациентите с НСК до този момент няма [30]. Патофизиологичният механизъм свързан със свръхнвива на катехоламини [6, 47, 52] и симпатикусова активност силно подкрепя използването на бета-блокери. В голямо проспективно проучване при пациенти с инсулт използването на бета-блокери е било свързано с по-леко протичане в острия стадий. Това се обяснява със симпатиколитичното действие, инхибиране на образуването на тромбин и с намаляване на възпалителния отговор [41]. Освен това бета-блокерите могат да предпазят кардиомиоцитите от норадреналин-индуцирана клетъчна смърт [18].

Бъдещи проучвания трябва да уточнят дали податливостта на пациентите към болестта се влияе от специфични фактори и какви? Дали това може да се използва за ранното откриване и стратификация на пациентите в риск, така че те да бъдат по-внимателно наблюдавани и проследявани в интензивните отделения. Това би могло да помогне за подобряване на крайните резултати, за редуциране на смъртността и за определяне на прогнозата при пациентите с остри нарушения на мозъчното кръвообръщение.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Гацов, П. Синдром „Тако-Цубо“ – ново заболяване в спектъра на исхемичната болест на сърцето? – Сърдечно-съдови заболявания, 2006;4:18-25.
2. Гацов, П., О. Ибишев, Г. Стамболийски. Случай на атипична „тако-цубо“ кардиомиопатия при млада жена. – Българска кардиология 2010; 16, (4):35-38.
3. Akashi, YJ, Nef HM, Mollmann H, Ueyama T. Stress cardiomyopathy. – Annu Rev Med, 2010; 61: 271-862.
4. Kopelnik, A et Zaroff J G. Neurocardiogenic Injury in Neurovascular Disorders. – Crit Care Clin, 22, 2007, 733-752.
5. Banki, N, Kopelnik A, Tung P et al. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. – J Neurosurg, 2006; 105: 15-20.
6. Banki, NM, Zaroff JG. Neurogenic cardiac injury. – Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2003; 5: 451-8.
7. Banki, NM. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. – Circulation, 2005; 112: 3314-9.
8. Bruck, H, Leineweber K, Buscher R et al. The Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism slows the onset of desensitization of cardiac functional responses in vivo. – Pharmacogenetics, 2003; 13: 59-66.
9. Buchholz, S, Ward MR, Bhindi R et al. Cardiac thrombi in stress (Takotsubo) cardiomyopathy: more than an apical issue? – Mayo Clin Proc, 2010; 85: 863-4.
10. Bybee, KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. – Circulation, 2008; 118: 397-409.
11. Cebelin, MS, Hirsch CS. Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries. – Hum Pathol, 1980;11(2):123-32.
12. Chatterjee S. ECG changes in subarachnoid haemorrhage: a synopsis. – Neth Heart J, 2011;19:31-4.
13. Champion, S, Belcour D, Vandroux D et al. (Takotsubo) cardiomyopathy in critically-ill patients. – Eur. Heart J. Acute Cardiovascular Care, 2015;4:189-1966.
14. Cheung, RT, Hachinski V. Cardiac effects of stroke. – Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2004;6:199-207.
15. Cho, HJ, Kim HY, Han SH et al. Takotsubo cardiomyopathy following cerebral infarction involving the insular cortex. – J Clin Neurol, 2010; 6: 152-5.
16. Chockalingam, A, Xie GY, Dellsperger KC. Echocardiography in stress cardiomyopathy and acute LVOT obstruction. – Int J Cardiovasc Imaging, 2010; 26: 527-35.
17. Christensen, H, Boysen G, Christensen AF, Johannesen HH. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke. – J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005; 76: 269-71.
18. Communal, C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. – Circulation, 1998; 98:1329-34.
19. Connor, RC. Myocardial damage secondary to brain lesions. – Am Heart J, 1969;78:145-8.
20. Dec, GW. Recognition of the apical ballooning syndrome in the United States. – Circulation, 2005; 111: 388-90
21. Dimant, J, Grob D. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. – Stroke, 1977;8:448-455.
22. Dujardin, KS, McCully RB, Wijdsicks EF et al. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features. – J Heart Lung Transplant, 2001; 20: 350-7.
23. Dupont, S, Bouilleret V, Hasboun D et al. Functional anatomy of the insula: new insights from imaging. – Surg Radiol Anat, 2003; 25: 113-9.
24. Merchant, E, Sara W. et al. Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Series and Review of the Literature West. – J Emerg Med, 2008; 9(2): 104-111.
25. Fink, JN, Selim MH, Kumar S et al. Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke: predictor of stroke severity and vascular lesion. – Arch Neurol, 2005; 62: 1081-5.
26. Gelow, J, Krueger M, Yadav V, Kaul S. Apical ballooning resulting from limbic encephalitis. – Am J Med, 2009; 122: 583-6.
27. Gianni, M, Dentali F, Grandi AM et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. – Eur Heart J, 2006;27(13):1523-9.
28. Bybee, KA, Kara T, Prasad A et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. – Ann Intern Med, 2004; 141(11):858-65
29. Gatzov, P, Kostova E, Gelev V, Doganov A. Patients with ST-elevations and normal coronary arteries – clinical characteristics of 14 cases at the National Heart Hospital. – Acta Med Bulg, 2006;2:24-32.
30. Green, SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. – Biochemistry, 1994; 33:9414-9.
31. Hessel, EA II, London MJ. Takotsubo (stress) cardiomyopathy and the anesthesiologist: enough case reports. Let's try to answer some specific questions! – Anesth Analg, 2010; 110: 674-9.
32. Hirashima, Y, Nakamura S, Endo S et al. Elevation of platelet activating factor, inflammatory cytokines, and coagulation factors in the internal jugular vein of patients with subarachnoid hemorrhage. – Neurochem Res, 1997; 22: 1249-55.
33. Ibanez, B, Choi BG, Navarro F, Farre J. Tako-tsubo syndrome: a form of spontaneous aborted myocardial infarction? – Eur Heart J, 2006; 27: 1509-10.
34. Kawai, S, Kitabatake A, Tomoike H. Guidelines for diagnosis of takotsubo (apical) cardiomyopathy. – Circ J, 2007; 71(6):990-2.

35. Kerr, G, Ray G, Wu Oet al. Elevated troponin after stroke: a systematic review. – *Cerebrovasc Dis*, 2009; 28:220-226.
36. Kothavale, A, Banki NM, Kopelnik A et al. Predictors of left ventricular regional wall motion abnormalities after subarachnoid hemorrhage. – *Neurocrit Care*, 2006; 4: 199-205.
37. Kukla, P, Jastrzebski M, Praefort W. J-wave-associated ventricular fibrillation in a patient with a subarachnoid haemorrhage. – *Europace*, 2012;14:1063-4.
38. Kumar, G, Holmes DR Jr, Prasad A. 'Familial' apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). – *Int J Cardiol*, 2010; 144:444-5.
39. Lee, VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijdicks EF. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. – *Neurocrit Care*, 2006; 5: 243-9.
40. Lambert, E, Du XJ, Percy E, Lambert G. Cardiac response to norepinephrine and sympathetic nerve stimulation following experimental subarachnoid hemorrhage. – *J Neurol Sci* 2002; 198:43-50.
41. Laowattana, S, Zeger SL, Lima JA et al. Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. – *Neurology*, 2006; 66: 477-83; discussion 63.
42. Laowattana, S, Oppenheimer SM. Protective effects of beta-blockers in cerebrovascular disease. – *Neurology*, 2007; 68: 509-14.
43. Lyon, AR, Rees PS, Prasad S et al. Stress (takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. – *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008; 5: 22-9.
44. Madurasinghe, Lakshman. Neurocardiology: The Brain in the Heart. Retrieved 11 November 2013.
45. Mason, DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. Again-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. – *J Biol Chem*, 1999; 274: 12670-4.
46. Masuda, T. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. – *Stroke*, 2002; 33: 1671-6.
47. Mazzeo, AT, LaMonaca E, Di Leo R et al. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. – *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011; 55: 797-811.
48. Mertes, PM, Carteaux JP, Jaboin Y et al. Estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. – *Transplantation*, 1994; 57: 371-7.
49. Meyer, S, Strittmatter M, Fischer C et al. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. – *Neuroreport*, 2004; 15: 357-61.
50. Min, J, Farooq MU, Greenberg E et al. Cardiac dysfunction after left permanent cerebral focal ischemia: the brain and heart connection. – *Stroke*, 2009; 40: 2560-3.
51. Murthy, SB, Shah S, Rao CP et al. Neurogenic Stunned Myocardium Following Acute Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology and Practical Considerations. – *J Intensive Care Med*, 2013 Nov 7.
52. Nagai, M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. – *J Am Soc Hypertens*, 2010; 4: 174-82.
53. Naredi, S, Lambert G, Eden E et al. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. – *Stroke*, 2000; 31: 901-6.
54. Nguyen, H, Zaroff JG. Neurogenic stunned myocardium. – *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2009; 9: 486-91.
55. Nojima, Y, Kotani J. Global coronary artery spasm caused Takotsubo cardiomyopathy. – *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: e17.
56. Oppenheimer, SM, Cechetto DF. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. – *Brain Res*, 1990; 533: 66-72.
57. Oppenheimer, SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. – *Neurology*, 1992; 42:1727-32.
58. Oppenheimer, S. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. – *Stroke*, 1993; 24: 13-5.
59. Oppenheimer, S. The heart of the matter. – *Cerebrovasc Dis*, 2002; 14:65-6.
60. Paur, H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. – *Circulation*, 2012; 126: 697-706.
61. Pereira, VH, Cerqueira, JJ, Palha, JA, Sousa, N. Stressed brain, diseased heart: a review on the pathophysiological mechanisms of neurocardiology. – *Int. J. Cardiol*, 2013;166 (1): 30-37.
62. Pison, L, De Vusser P, Mullens W. Apical ballooning in relatives. *Heart*, 2004; 90: e67.
63. Prasad, A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. – *Am Heart J*, 2008; 155: 408-417.
64. Riera, M, Llompert-Pou JA, Carrillo A, Blanco C. Head injury and inverted Takotsubo cardiomyopathy. – *J Trauma*, 2010; 68: E13-5.
65. Samuels, MA. Neurogenic heart disease: a unifying hypothesis. – *Am J Cardiol*, 1987;60:15J-9J.
66. Samuels, MA. The brain-heart connection. – *Circulation*, 2007; 116:77-84.
67. Sato, H, Tateishi H, Uchida T, et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. – Kagaku Hyoronsha; Tokyo, 1990. 56-64.
68. Sharkey, SW, Lesser JR, Zenovich AG et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. – *Circulation*, 2005;111:472-47.
69. Steptoe, A, Kivimaki M. Stress and cardiovascular disease. – *Nat Rev Cardiol*, 2012; 9: 360-70.
70. Stollberger, C, Huber JO, Enzelsberger B, Finsterer J. Fatal outcome of epileptic seizure-induced Takotsubo syndrome with left ventricular rupture. – *Eur J Neurol*, 2009; 16: e116-7.
71. van der Wall, EE. New insights in prevention, diagnosis and treatment of stroke: its relation with atrial fibrillation. – *Neth Heart J*, 2012;20:141-2.
72. van der Wall, E, W.H. van Gilst. Neurocardiology: close interaction between heart and brain. – *Netherlands Heart J*, 2012;21 (2): 51-52.
73. Verheugt, FW. Antithrombotic therapy in heart failure. *Neth Heart J*, 2012;20:176-8.
74. Wittstein, IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. – *N Engl J Med*, 2005; 352: 539-48.
75. Yoshimura, S, Toyoda K, Ohara T, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. – *Ann Neurol*, 2008; 64: 547-54.
76. Zaroff, J, Rordorf G, Ogilvy C, Picard M. Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury. – *J Am Soc Echocardiogr*, 2000; 13: 774-9.
77. Zaroff, JG, Pawlikowska L, Miss JC et al. Adrenoceptor polymorphisms and the risk of cardiac injury and dysfunction after subarachnoid hemorrhage. – *Stroke*, 2006; 37: 1680-5.
78. Zaroff, JG, Leong J, Kim H, et al. Cardiovascular predictors of long term outcomes after non-traumatic subarachnoid hemorrhage. – *Neurocrit Care*, 2012; 17: 374-81.
79. Zhang, ZH, Dougherty PM, Oppenheimer SM. Characterization of baroreceptor-related neurons in the monkey insular cortex. – *Brain Res*, 1998; 796: 303-6.

ХОСПИТАЛИЗАЦИИТЕ ЗА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ – НЕОБХОДИМОСТ ИЛИ НЕПРИЯТНОСТ. КАК ДА НАМАЛИМ ИЗЛИШНИТЕ РЕХОСПИТАЛИЗАЦИИ?

Л. Мирчева и Й. Йотов

II клиника по кардиология – неинвазивна, УМБАЛ “Света Марина” – Варна

HEART FAILURE HOSPITALIZATIONS – NEED OR TROUBLE. HOW TO REDUCE UNWANTED RE-HOSPITALIZATIONS?

L. Mircheva and Y. Yotov

II Cardiology Clinic, UMHAT “Sv. Marina” – Varna

- Резюме.** Сърдечната недостатъчност е най-честата причина за хоспитализация при пациентите над 65-годишна възраст. Хоспитализациите са един от най-силните предиктори за смъртност и огромен икономически разход за здравната система. Въпреки напредъка на медицината честотата на рехоспитализациите продължава да расте и достига до 30% през първите 60-90 дни след изписването от болница. Голяма част от ранните рехоспитализации биха могли да бъдат предотвратени чрез изграждане на програми за проследяване на пациентите след тяхното изписване от болницата. Създаването на амбулаторни кабинети или специализирани амбулаторни клиники за сърдечна недостатъчност би оптимизирало грижата чрез контролиране на терапията, подобряване качеството на живот и прогнозата на пациентите със сърдечна недостатъчност.
- Ключови думи:** сърдечна недостатъчност, рехоспитализации, грижа, амбулаторно проследяване
- Адрес за кореспонденция:** Д-р Лиляна Мирчева, кардиолог – асистент, II клиника по кардиология – неинвазивна, МБАЛ “Света Марина”, Бул. “Христо Смирненски” № 1, 9010 Варна, GSM: 0888684771, e-mail: lgmircheva@abv.bg

- Summary.** Heart failure is the most common cause for hospitalization in patients over the age of 65. The hospitalization for heart failure is one of the strongest predictors for excess mortality and puts an enormous economic burden on the health insurance system. Despite some medical progress, the rate of rehospitalizations continues to rise, and reaches approximately 30% within 60 to 90 days from discharge. The majority of the early readmissions could be prevented by developing disease-managing programs which focus on the follow-up of the patients after discharge. The development of a specialized ambulatory office or an ambulatory clinic for heart failure could optimize the patient care through therapy control, improvement of the quality of life, and better prognosis for those patients living with heart failure.
- Key words:** heart failure, re-hospitalizations, care, ambulatory follow-up
- Address for correspondence:** Lilyana Mircheva, 2nd Cardiology Clinic, UMHAT “Sveta Marina”, 1 “Hristo Smirnenki” Blvd., Bg – 9010 Varna, GSM: +359 888684771, e-mail: lgmircheva@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност (СН) е широко разпространено сърдечно заболяване – честотата му сред общата популация над 18 год. е 1-2%, а във възрастовата група над 70 год. достига > 10% [36]. Данни от Фрамингамското проучване в САЩ показват, че заболяемостта от СН сред бялата раса

нараства десетократно от възрастта 25-29 год., когато тя е 0,6-0,8/1000 човекогодина, до 8,7 случая на 1000 човекогодина във възрастовата група 70-74 год. [31]. Това означава 550 000 нови случаи годишно само в САЩ [41]. През 2010 г. над 41 млн. пациенти по света са били със СН, което показва ръст на общия брой болни с 14% в сравнение с 1990 г. [14]. За Европа с население около 900 млн. изчис-

ленията показват, че около 15 млн. са със симптоми на СН [33]. Всеки 1 от 5 мъже на възраст 40 г. ще развие СН до края на живота си [52].

Въпреки напредъка на медицината и развитието на технологиите в лечението на болните със СН, смъртността при тях остава висока. Петгодишната възрастовокоригирана смъртност е около 50%, т.е. всеки втори след 5 год. от началото на симптомите на СН няма да е между живите [31]. Глобално, 38% от случаите със СН са причинени от ИБС, а още 34% от случаите се причиняват от: артериална хипертония, ревматична болест на сърцето, кардиопулмонално заболяване и др. [14]. Все по-голям процент пациенти са със запазена помпена функция. Около 40% от случаите със СН са с т.нар. СН със запазена фракция на изтласкване – СНзФИ [13, 27]. Прогнозата и смъртността при тези пациенти не се различават съществено от тези на пациентите с намалена ФИ. До момента всички проучени медикаменти при тази група пациенти не са доказали определени ползи за подобряване на прогнозата им, което е сериозен проблем в създаването на препоръки за лечение на пациентите със СНзФИ.

СН е най-честата причина за хоспитализации при пациенти над 65-годишна възраст [6, 23]. Хоспитализациите за СН са 2 пъти повече от тези за всички видове карциноми [45]. СН е и основно разходно перо в здравния бюджет – изчислява се на 1-2% от всички здравни разходи в развитите страни. В САЩ разходите за лечение на СН нарастват от \$30.2 милиарда през 2007 г. до \$37.2 милиарда през 2009 г. [29].

Хоспитализациите за СН са изключително силен предиктор за леталитет [7]. Влошената СН, водеща до хоспитализация, е свързана със сърдечни и/или бъбречни увреди, които могат до доведат до прогресия на самата СН.

СН не е заболяване, а манифестация и краен стадий на много различни сърдечни и несърдечни увреди [18]. Прогнозата при амбулаторните пациенти със СН и при тези, хоспитализирани по повод влошена СН, е съвсем различна. При амбулаторните пациенти благодарение на лечението с АСЕ/АРБ, бета-блокери, минерал-кортикоидни рецепторни антагонисти, ресинхронизираща терапия (CRT/CRT-D) и др. прогнозата се е подобрила значимо през последните 20 години, за разлика от хоспитализираните, при които смъртността и честотата на рехоспитализации остават високи – около 15% и 30%, респективно за 30 и 60 ден след изписването [18].

ДЕФИНИЦИЯ НА РЕХОСПИТАЛИЗАЦИЯ

Рехоспитализация по повод СН се дефинира като нововъзникнали или влошени (постепенно или бързо) симптоми и белези на СН, които налагат спешна терапия и болнично лечение [18]. Най-чес-

то се рехоспитализират пациенти със: 1) влошена хронична СН \approx 80%; 2) новопоявила се СН \approx 15%; 3) напреднала или в краен стадий СН \approx 5%. Обикновено хоспитализираните пациенти със СН не се разглеждат като отделна група, а като по-тежка изява на хронична СН. Оказва се обаче, че тези пациенти много бързо и добре отговарят на болничната терапия. Което следва да покаже, че тази група не просто има напреднала СН. Това са най-често пациенти с нарушени хемодинамични, невро-хормонални или електролитни показатели, леко завишени нива на тропонин и често с бързо влошаваща се бъбречна функция [7]. За разлика от амбулаторните пациенти, при които прогнозата се подобрява, благодарение на напредъка на медицината и навлизането на нови технологии, прогнозата при хоспитализираните пациенти със СН е лоша. Въпреки бързото повлияване на симптомите чрез приложение на венозни диуретици и вазодилататори, честите рехоспитализации са свързани с повишена смъртност и лоша прогноза [7]. Повечето настоящи проучвания са фокусирани върху бързо подобряване на симптомите и белезите на СН по време на самата хоспитализация вместо насоката да е периодът след изписването, който се характеризира с висока честота на ранни рехоспитализации и смъртност [12, 15, 19, 20].

ПРОВОКИРАЩИ ФАКТОРИ ЗА РЕХОСПИТАЛИЗАЦИЯ

Провокиращите фактори, които пряко водят до хоспитализация по повод СН, включват:

- 1) *сърдечни причини*: миокардна исхемия, предсърдно мъждене, неконтролирана хипертония;
- 2) *несърдечни причини*: екзацербация на ХОББ, други възпалителни и инфекциозни заболявания;
- 3) *причини, свързани с пациента*: непридържане към терапията, грешки в диетата, злоупотреба с храни, лекарства и алкохол;
- 4) *фактори, свързани със здравната система*: неадекватно проследяване в ранния период след изписването, невъзможност за контакт със специалисти от различни специалности, продажба и разпространение на храни с високо съдържание на сол и консерванти, социални причини за прекъсване на лечението [20].

Рехоспитализации до 30-ия ден

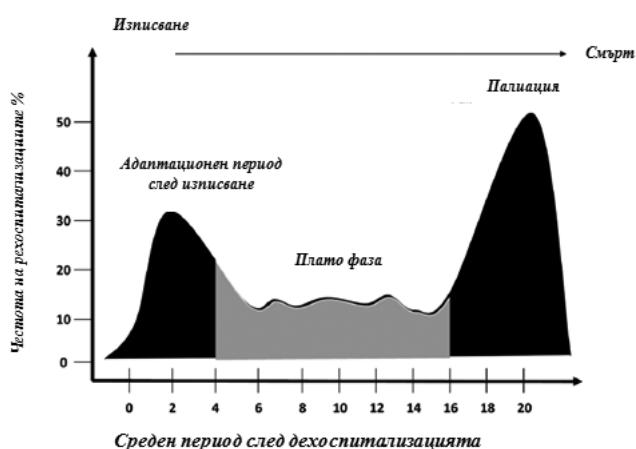
Данните от американския регистър Medicare показват, че 27% от пациентите биват рехоспитализирани до 30-ия ден след изписването, като 37% от тези рехоспитализации са свързани със СН [25, 42]. В проучването EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) 24% от хоспитализираните по повод СН пациенти, рандомизирани в САЩ, биват рехоспитализирани в рамките на 30 дни след изписване-

то, въпреки че повечето от тях са лекувани според препоръките, т.нар. *evidence-based терапия* [37]. В същото проучване 48% от всички хоспитализации са свързани със СН, 14% са общо сърдечно-съдови и 38% са от извънсърдечен произход.

Рехоспитализации след 30-ия ден

В регистъра от програмата OPTIMIZE – HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) честотата на рехоспитализациите от 60-ия до 90-ия ден е около 30% [13]. Тя не се различава съществено при пациентите със запазена и тези с потисната фракция на изтласкване [27]. Около 50% от рехоспитализациите обаче не са пряко свързани със самата сърдечна недостатъчност [37].

ФАЗИ НА РЕХОСПИТАЛИЗАЦИИТЕ



Фиг. 1. Трифазов период на рехоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност (по Desai AS, et al. [10] и Chun S et al. [9])

Периодът след изписването може да се раздели на три основни фази (фиг. 1) [9, 10]:

1. **Вулнерабилна фаза** – това е период непосредствено след изписване от болница. Въпреки че неговата продължителност е дискуссионна, смята се, че обхваща първите 2-3 месеца след изписването. Това е т.нар. *адаптационен период*, в който около 30% от пациентите биват рехоспитализирани повторно. Разпознаването или фенотипизирането на „ранимите“ пациенти в тази фаза е ключово за предотвратяване на рехоспитализациите.

На първо място това са пациентите с неизлекувана конгестия. Конгестията е в 90% причина за хоспитализация и рехоспитализации по повод СН. Тя се дължи на различни сърдечни състояния и увреди, водещи до високи пълнещи налягания на лява камера: миокардна исхемия, клапни пороци, аритмии. В амбулаторни условия тя се развива по-често бавно и постепенно. Възможно е пациентите да имат повишени налягания на пълнене на лява камера без явни белези на конгестия като диспнея, шиен венозен застои

или отоци [16]. Тази субклинична конгестия може да предхожда изявената с дни или седмици и да е налична дори и при изписването от болницата [5, 17]. Повишените пълнещи налягания могат да доведат до прогресия на СН, предизвиквайки субендокардна исхемия, ремоделиране и промяна в левокамерната геометрия, свързано със засилване или поява на митрална регургитация, допълнително активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, стимулиране и активиране на проинфламаторни цитокини, влошаване на бъбречната функция чрез повишеното венозно налягане [16]. Данните показват, че около 40% от пациентите при изписването си са със субклинична конгестия (*“flying under the radar”*), като 17% от тях развиват симптоми на хиперволемиа и отново биват рехоспитализирани [17, 34]. Остава въпросът как да бъдат разпознати пациентите със субклинична конгестия и какви мерки да се вземат с оглед избягване на поредна рехоспитализация. Прогнозата на пациентите е пряко свързана с намаляване на пълнещите налягания и мерките за деконгестия. Нивата на натриуретичните пептиди (BNP) корелират с левокамерния стрес и обемното обременяване. Измерването на BNP преди дехоспитализацията или по време на вулнерабилния период би могло да се използва за ранно откриване на потенциалните пациенти, нуждаещи се от рехоспитализация [30, 35]. Данните от EVEREST показват, че пациентите с лоша прогноза след изписването имат определени характеристики, по които се отличават от тези с добра прогноза и това са висока сърдечна честота, високи нива на креатинин, на NT-proBNP и висока неврохормонална активност [17]. Стриктното следене на тези таргети във вулнерабилната фаза след изписването вероятно би намалило прогресивното влошаване и необходимостта от повтарящо се болнично лечение.

2. **Плато-фаза.** Това е период на стабилизация, през който честотата на хоспитализациите спада до около 15-20%. Този период е с различна продължителност и различни фактори могат да провокират преминаване на пациента отново във вулнерабилната или в крайната фаза.

Тук значение се отдава основно на оптималната медикаментозна терапия, променяща клиничната прогноза, придържането на пациента към съветите за режим и начин на живот, контрол и адекватна терапия на различните съпътстващи заболявания. За съжаление маркерите за мониториране на водния баланс и белезите на конгестия са с ниска чувствителност и специфичност. Данните показват, че редовното измерване на телесното тегло не е надежден показател за начално влошаване [28]. Разработват се нови методи за телемониториране като имплантируеми устройства за измерване на налягането в а. пулмоналис [4]. Оценката на когнитивната функция също има значение в преценката за придържането към режим и терапия. Използването

на опростени методи като Mini-Cog Test за оценка на конгнитивната функция би могло да отсее в ранните фази, пациентите които няма да могат да се придържат към уточнения режим и терапия [38].

3. Крайна фаза на грижа за пациента. След различен период и в зависимост от влиянието на различни фактори пациентите попадат в крайната фаза на сърдечна недостатъчност, където процентът на рехоспитализации стремглаво се покачва до 50 и вероятността за смърт в рамките на една година е 40-50%.

Ранното разпознаване на тази фаза и включването на допълнителни грижи, включително палиативни, са от изключителна важност. Наличието на 3 и повече от следните критерии поставя пациента в последната фаза на СН :

- ≥ 2 хоспитализации за СН през последната година;
- персистираща хипонатриемия (< 135 mmol/l);
- рено-циркулаторни ограничения за използване на ACE/APB или бета-блокери;
- висока или непрекъснато нарастваща диуретична доза (нарастване с повече от 50% за една година);
- висок рисков профил от наличните скорове за оценка (напр. seattle score);
- честа нужда от инотропно лечение;
- продължителни, рефрактерни на лечение камерни аритмии.

В тази последна фаза възможностите за подобряване на прогнозата на пациентите със СН са малки. Болните трябва да се насочват към специализирани центрове за лечение на напреднала и терминална СН, където да се прецени възможността от имплантация на устройства за механична подкрепа (LVAD, BVAD) или трансплантация.

КАК ДА СЕ НАМАЛЯТ РЕХОСПИТАЛИЗАЦИИТЕ?

1. Предотвратяване и лечение на клиничната и субклиничната конгестия: ограничаването на приема на сол и използването на бримкови диуретици продължават да бъдат основни средства в борбата с конгестията.

2. Оптимална медикаментозна терапия – използване и поддържане на адекватни дози медикаменти, променящи прогнозата. Голям процент от пациентите биват изписвани с по-ниски от предходно използваните или дори спрени ACE/APB, бета-блокери или минерал-кортикоидни рецепторни антагонисти. Титрирането на дозите в периода след изписването е ключов момент в предотвратяване на нови рехоспитализации.

3. Идентификация и лечение на сърдечни причини за екзацербация на СН – коронарна болест, контрол на сърдечната честота [48], клапна патология, хипертония, пулмонална артериална хипертония и други.

4. Лечение на несърдечни коморбидности: около 60% от хоспитализациите се провокират от несърдечни причини [11] като ХОББ, диабет, обстру-

ктивна сънна апнея, неоплазми или бъбречна недостатъчност. Според данни на Ангелов и Йотов от най-голямо значение за рехоспитализациите са съпътстващите заболявания и най-вече наличието на хронични белодробни заболявания, белодробна хипертония, значима трикуспидална регургитация и по-слабо на захарен диабет [1].

5. Грижа и ранен медицински преглед в периода след изписването – ранен контролен преглед от лекар (по възможност специалист) през първите 7-10 дни е от изключителна важност за предотвратяване на рехоспитализациите [22]. Установяването на ранен контакт с пациента в първите 7-10 дни намалява честотата на ранните рехоспитализации до 30-ия ден с 30%. Приемствеността между болничната и амбулаторната кардиологична помощ е в основата на проследяването рано след изписване от болницата. Разработването на програми за ранно проследяване на дехоспитализираните пациенти е ефективна мярка в борбата с ненужните хоспитализации, с доказана полза [22, 32, 46].

Грижа след изписването

В различните страни са разработени разнообразни програми за грижа след изписването [21]. Тя се осъществява на три нива: специализирани амбулаторни клиники за наблюдение и лечение на болни със СН; домашно базирани структури за наблюдение и мениджмънт и телемониторирание. Има много данни от литературата за ползата от подобни клиники по СН, чиито основни цели са:

- Подобрене на клиничния изход при болни със СН.
- Подобряване на качеството на живот посредством познаване на симптомите и на прогресията на заболяването.

– Идентифициране на факторите, допринасящи за прогресията на СН, включително и лошото придържане към лечебния режим.

– Повлияване на медицинските, социално-икономическите и психологичните фактори, които допринасят за влошаване и нужда от хоспитализация.

Амбулаторните клиники за сърдечна неостатъчност са 2 вида: водени от лекар и водени от специалист по здравни грижи. Те са създадени през 90-те години на XX век с цел намаляване на рехоспитализациите на болните със СН [21]. Съществуват доказателства за тяхната ефективност в реализацията на комплексните грижи за пациентите със СН [24, 40, 44, 47, 49].

Основни функции на амбулаторните клиники за СН

1. Оценка на функционалния клас: чрез определяне на функционалния клас по NYHA и нивото на физически капацитет чрез 6-минутен тест.

2. Оценка на качеството на живот: чрез използване на различни въпросници – общи (EQ-5D) и болест-специфични (Канзаски въпросник за сърдечна недостатъчност).

3. Оценка на медикаментозната терапия: проследяване, инициране и титриране на оптимална медикаментозна терапия. Необходимо е осъществяване на стриктен контрол и проследяване на провежданата терапия, откриване на причините за субдозирание или липса на прескрипция и при нужда оптимизиране, съобразно настоящите препоръки. Наличието на амбулаторни клиники за наблюдение на пациенти със СН, дава възможност за детайлна оценка на всички приемани медикаменти, възможните междулекарствени взаимодействия, проследяването на страничните ефекти и стриктното водене на индивидуална документация за всеки болен. Осигурява се възможност за пациента сам да следи за ефекта на някои от медикаментите, в частност диуретици и при нужда да титрира – увеличава или намалява, дозата им в съответствие със симптомите си. Оптимизирането на медикаментозната терапия е с доказана полза за пациентите със СН, намалявайки болестността и смъртността, както и нуждата от рехоспитализации [39, 43].

4. Оценка на необходимостта от допълнителни терапевтични методи, в това число реваскуларизация по интервенционален или оперативен път, реконструктивна хирургия, имплантация на различни видове дивайси като CRT (CRT-P или CRT-D). Ролята на амбулаторните клиники за СН в оценката и проследяване на пациенти с подобни устройства все още не е добре проучена. Системното наблюдение и възможността за координация, работа в екип и функционирането на мултидисциплинарен екип дава възможност за ранно откриване на пациентите, подходящи за подобен тип лечение, както и за тяхното проследяване след имплантацията.

5. Съвети за начина на хранене и физическата активност – обучението на пациентите, определянето на съответен хранителен режим с ограничаване на солта и течностите са есенциални в грижата за пациентите със СН. Допълнителни съвети относно храненето могат да се дават на пациентите с коморбидности като захарен диабет, бъбречна недостатъчност, дислипидемия, подагра, алкохолна злоупотреба, кардиачна кахексия или обезитет. Някои от тези заболявания изискват специфични диетични мерки, а други (като депресията например) може да намалят къмплайънса на пациента към съответна диета и доведат до декомпенсация и нужда от болнично лечение. Както затлъстяването, така и недохранването могат да влошат прогнозата на болните и да предизвикат влошаване. Стриктното следене на телесното тегло, обиколката на талията, индекса на телесна маса позволяват ранно откриване

на пациентите, застрашени от кардиачна кахексия и изготвяне на специален диетичен режим с определен калориен внос. Непридържането към съответния хранителен режим води до почти 18% излишни рехоспитализации, които могат да бъдат предотвратени [50]. Наличието на специалисти от различни области и диетолози са задължителни за адекватното функциониране на амбулаторната клиника по СН.

6. План за продължително наблюдение – сърдечната недостатъчност е хронично заболяване, чиято терапия не се ограничава само в лечението на епизодите на декомпенсация. Необходимо е изграждането на индивидуален план за извънболнично проследяване на пациентите. По-рисковите пациенти би следвало да се проследяват още в първите дни след изписването, като директен контакт и преглед на пациента е добре да се извърши през първите 7-10 дни след дехоспитализацията. Честотата на следващите прегледи зависи от функционалния клас, коморбидитета, социално-битовите характеристики на пациента. Обичайно се препоръчват прегледи на 1-вия, 3-тия, 6-ия месец след което на първата година. Осъществяват се и периодични консултации, между прегледите, телефонни контакти с пациентите и техните близки. Тази систематизирана схема за наблюдение на пациентите след тяхната дехоспитализация оптимизира грижата за болните със СН след изписването им в дома и е с доказани ползи за намаляване на рехоспитализациите по повод на това заболяване [32, 46].

Ползи и резултати от амбулаторните клиники за СН

Резултатите от рандомизирани клинични проучвания и няколко метаанализа показват ползата от дейността на тези клиники. Смъртността се редуцира с 25% (95% CI 4-41%), хоспитализациите за СН намаляват с 26% (95% CI 13-37%), а общо постъпване в болница – с 19% (95% CI 8-29%) [32]. При стриктно начално наблюдение през 1-2 седмици непланираните рехоспитализации след 1 година намаляват с 58% (95% CI 35-73%) [49]. В Канадско проучване се доказва, че наблюдението в специализираните клиники за СН удължава живота на болните с 0,7 години след 12-годишно наблюдение – 3,91 г. срещу 3,21 г. в стандартно наблюдаваната група [51]. Специализираните клиники повлияват не само прогнозата на пациентите, но са налице и положителни икономически резултати. Въпреки увеличението брой хоспитализации и по-високите разходи на пациент за 12 години в специализираната клиника (\$66 532 c/y \$53 638), икономическият анализ е показал благоприятно допълнително отношение цена/ефективност с \$18 259/удължена година живот [51]. Подобни резултати ус-

тановяват и италиански изследователи, според чийто данни подобна програма в специализирана клиника след 1-годишно наблюдение спестява средства с \$1068 са всяка година удължен живот, коригирана за качеството на живот [8]. Проекти за амбулаторни клиники за СН има в различни центрове в Европа, Америка и Канада [52].

У нас няма данни за наличие на програми за дългосрочно наблюдение. Единични срезиви проучвания са правени за изследване на честотата на СН и за рехоспитализациите, както и някои ретроспективни разработки за прогнозата при болни със СН по отношение на смъртност и болестност [2, 3]. До момента липсват данни за наличието в България на програма за амбулаторно наблюдение на болните със СН след изписването им от болница.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Високата честота на хоспитализациите по повод СН персистира въпреки напредъка в лечението на хроничната СН. Голяма част от тези пациенти в последните години са със запазена ФИ, за които няма утвърдени препоръки и медикаментозна терапия с доказани ползи. С всяка хоспитализация настъпват миокардни и бъбречни увреди, които водят до прогресивна левокамерна и бъбречна недостатъчност. Необходимо е насочване на усилията в намаляване на излишните хоспитализации чрез оптимизиране на грижата за пациентите след изписването им от болница. Изграждането на специализирани амбулаторни клиники за проследяване и наблюдение на пациентите със СН би намалило честотата на рехоспитализациите по повод СН, би оптимизирало терапията и подобрило прогнозата и качеството на живот на тези болни.

Статията се издава с подкрепата на Новартис

Библиография

1. Ангелов, А., Й. Йотов. Честота и рискови фактори за рехоспитализация при болни със сърдечна недостатъчност. – Българска кардиология, 2013; 19: 26-31.
2. Витлянова, К, Т Донова. Проспективно проучване на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност II част. – Българска кардиология, 2011; VII: 47-54.
3. Каназирев, Б. Преживяемост и прогноза при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна и сегментна функция. – Наука Кардиология, 2011; 2: 69-73.
4. Abraham, WT, PB Adamson, RC Bourge et al. for the CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. – Lancet, 2011; 377, № 9766, 658-666.
5. Adamson, PB, A Magalski, F Braunschweig et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. – J Am Coll Cardiol, 2003;41:565-571.

6. Alla, F, F Zannad, G Filippatos. Epidemiology of acute heart failure syndromes. – Heart Fail Rev, 2007; 12: 91-95
7. Blair, JE, PS Pang, RW Schrier et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. – Eur Heart J, 2011;32:2563-2572.
8. Capomolla, S, O Febo, M Ceresa, A Caporotondi et al. Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day-hospital and usual care. – J Am Coll Cardiol, 2002; 40,(7):1259-1266.
9. Chun, S, JV Tu, HC Wijeyesundera et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. – Circ Heart Fail, 2012;5:414-421.
10. Desai, AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? – Circulation, 2012;126:501-506.
11. Dunlay, SM. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis. – J Am Coll Cardiol, 2009; 54(18): 1695-1702.
12. Felker, GM, PS Pang, KF Adams et al. Clinical trials of pharmacological therapies in acute heart failure syndromes: lessons learned and directions forward. – Circ Heart Fail, 2010;3:314-325.
13. Fonarow, GC, WG Stough, WT Abraham et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. – J Am Coll Cardiol, 2007;50:768-777.
14. Forouzanfar, MH, A Moran, D Phillips et al. Prevalence of heart failure by cause in 21 regions: Global burden of diseases, injuries and risk factors – 2010 study. – J Am Coll Cardiol, 2013; 61 (10_S).
15. Gheorghiade, M, A Ambrosy. Heart failure in 2010: one step forward, two steps back. – Nat Rev Cardiol, 2011;8:72-73.
16. Gheorghiade, M, G Filippatos, L De Luca, J Burnett. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. – Am J Med, 2006;119: S3-S10.
17. Gheorghiade, M, PS Pang, AP Ambrosy et al. A comprehensive, longitudinal description of the in-hospital and post-discharge clinical, laboratory, and neurohormonal course of patients with heart failure who die or are re-hospitalized within 90 days: analysis from the EVEREST trial. – Heart Fail Rev, 2012;17:485-509.
18. Gheorghiade, M, PS Pang. Acute heart failure syndromes. – J Am Coll Cardiol, 2009; 53: 557-573.
19. Gheorghiade, M, F Zannad, G Sopko et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. – Circulation, 2005; 112: 3958-3968.
20. Gheorghiade, M. Rehospitalization for Heart Failure: Problems and perspectives. – JACC, 2013; 61, № 4: 391-403.
21. Hauptman, PJ, MW Rich MW, PA Heidenreich PA et al. The Heart Failure Clinic: A Consensus Statement of the Heart Failure Society of America. – J Card Fail, 2008; 14, №10: 801-815.
22. Hernandez, AF, MA Greiner, GC Fonarow et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. – JAMA, 2010; 303: 1716-1722.
23. Hunt, SA, WT Abraham, MH Chin et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. – J Am Coll Cardiol, 2009;53: 1-90.
24. Jaarsma, T, A Strömberg. Heart failure clinics are still useful (more than ever?). – Can J Cardiol, 2014; 30, № 3: 272-275.
25. Jencks, SF, MV Williams, EA Coleman. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. – N Engl J Med, 2009;360:1418-1428.
26. Johansen, H, B Strauss, JM Arnold, G Moe, P Liu. On the rise: The current and projected future burden of congestive heart failure hospitalization in Canada. – Can J Cardiol, 2003, 19:430-435.
27. Lam, CS, E Donal, E Kraigher-Krainer, RS Vasan. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. – Eur J Heart Fail, 2011;13:18-28.

28. Lewin, J, M Ledwidge, C O'Loughlin et al. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? – *Eur J Hear Fail*, 2005; 7(6): 953-957.
29. Liao, L, LA Allen, DJ Whellan. Economic burden of heart failure in the elderly. – *Pharmacoeconomics*, 2008;26:447-462.
30. Logeart, D. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. – *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 635-641.
31. Mahmood, SS, TJ Wang. The epidemiology of congestive heart failure: the Framingham Heart Study perspective. – *Global Heart*, 2013; 8(1): 77-82.
32. McAlister, FA, S Stewart, S Ferrua, JJ McMurray. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. – *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 810-819.
33. McMurray, JJ, S Adamopoulos, SD Anker et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. – *Eur J Heart Fail*, 2012 ;14:803-69.
34. Mentz, RJ. Decongestion in acute heart failure. – *Eur J Heart Fail*, 2014; 16:471-482 26.
35. Mills, RM. Learning to use a biomarker, more about B-type natriuretic peptide. – *J Am Coll Cardiol*, 2008;51(24):2336-2338.
36. Mosterd, A, AW Hoes. Clinical epidemiology of heart failure. – *Heart*, 2007;93: 1137-1146.
37. O'Connor, CM, AB Miller, JE Blair et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. – *Am Heart J*, 2010;159:841-849.
38. Patel, A, R Parikh, EH Howell et al. Mini-cog performance: novel marker of post discharge risk among patients hospitalized for heart failure. Mini-Cog Performance Novel Marker of Post Discharge Risk Among Patients Hospitalized for Heart Failure. – *Circ Heart Fail*, 2015; 8(1): 8-16.
39. Rich, MW, DB Gray, V Beckham et al. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. – *Am J Med*, 1996;101:270-276.
40. Rich, MW, V Beckham, C Wittenberg et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. – *N Engl J Med*, 1995, 333: 1190-1195.
41. Rosamond, W, K Flegal, G Friday et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. – *Circulation*, 2007; 115: e69-e171.
42. Ross, JS, J Chen, Z Lin et al. Recent national trends in re-admission rates after heart failure hospitalization. – *Circ Heart Fail*, 2010; 3: 97-103.
43. Sadiq, A, M Yousif, JC McElNay. Pharmaceutical care of patients with heart failure. – *Br J Clin Pharmacol*, 2005;60:183-e193.
44. Savard, LA, DR Thompson, AM Clark. A meta-review of evidence on heart failure disease management programs: the challenges of describing and synthesizing evidence on complex interventions. – *Trials*, 2011, 12: 194.
45. Stewart, S, I Ekman, T Ekman et al. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). – *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010; 3(6):573-580.
46. Stewart, S, JE Marley, JD Horowitz. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. – *Lancet*, 1999; 354: 1077-1083.
47. Stromberg, A, J Martensson, B Fridlund et al. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure. – *Eur Heart J*, 2003, 24: 1014-1023.
48. Swedberg, K, M Komajda, M Bohm et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. – *Lancet*, 2010;376:875-885.
49. Thomas, R, A Huntley, M Mann, et al. Specialist clinics for reducing emergency admissions in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. – *Heart*, 2013, 99: 233-239.
50. Vinson, JM, MW Rich, JC Sperry, et al. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. – *J Am Geriatr Soc*, 1990; 38: 129-135.
51. Wijesundera, HC, M Machado, X Wang et al. Cost-effectiveness of specialized multidisciplinary heart failure clinics in Ontario, Canada. – *Value Health*, 2010; 13(8): 915-921.
52. WRITING GROUP MEMBERS-Lloyd-Jones D et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. – *Circulation*, 2010, Feb23, 121 (7): e46-e215.

ХЕМОЛИЗЕН СИНДРОМ ПРИ КЛАПНО ПРОТЕЗИРАНЕ

А. Алексиев и А. Терзиев

*Отделение по кардиологична рехабилитация – Банкя,
МБАЛ Национална кардиологична болница – София*

HEMOLYTIC SYNDROME FOLLOWING PROSTHETIC VALVE REPLACEMENT

A. Aleksiev and A. Terziev

Cardiac Rehabilitation Department, National Heart Hospital – Sofia

- Резюме.** Синдромът на механична хемолiza е често срещано и сериозно усложнение при клапно протезиране. Клинично се представя с белезите на анемия, иктер, регургитационен шум, тъмна урина и характерна лабораторна констелация, (включваща понижен хемоглобин и еритроцити, повишени лактатдехидрогеназа, свободен хемоглобин, общ билирубин и ретикулоцити, понижен хаптоглобин, както и хемоглобинурия, съчетана с хемосидеринурия). Метод на избор за инструментално диагностициране на подлежащата сърдечна патология е комбинацията от трансторакална и трансезофагеална ехокардиография. Лечението може да е консервативно (медикаментозна терапия с желязосъдържащи препарати, витамин В₁₂ и фолати, или хемотрансфузия), интервенционално или оперативно коригиране на евентуално некомпетентната клапна протеза.
- Ключови думи:** хемолизен синдром, клапна протеза, shear-стрес, парапротезна регургитация, лактатдехидрогеназа
- Адрес за кореспонденция:** д-р Александър Алексиев, Отделение по кардиологична рехабилитация – Банкя, МБАЛ Национална кардиологична болница – София, ул. „Шейново“ № 6, 1320 Банкя, София, e-mail:alexander.aleksiev@gmail.com

- Summary.** Hemolytic anemia of mechanical origin is a common and severe complication in patients with prosthetic valves. It is clinically presented with signs of anemia, jaundice, regurgitant murmur, dark urine and typical laboratory constellation (including low hemoglobin and erythrocytes, increased levels of lactate dehydrogenase, free hemoglobin, bilirubin and reticulocytes, low serum haptoglobin levels, hemoglobinuria with hemosiderinuria). The combination of transthoracic and transoesophageal echocardiography has become a modality of choice for diagnosing underlying heart pathology. Treatment options are conservative (pharmacological therapy with iron-containing supplements and drugs, vitamin B12 and folate, or hemotransfusion), interventional or surgical correction of potentially impaired valve prosthesis.
- Key words:** hemolytic syndrome, valve prosthesis, shear stress, paraprosthetic regurgitation, lactate dehydrogenase
- Address for correspondence:** Alexander Aleksiev, MD, Cardiac Rehabilitation Department, National Heart Hospital, 6 Sheynovo St., Bg – 1320 Bankya, Sofia, e-mail:alexander.aleksiev@gmail.com

Увод

Механичната хемолитична анемия (МХА) възниква при хронично микротравмиране на еритроцитите вследствие на контакта им с протезен материал. Хемолитичната анемия (ХА) след сърдечна операция е описана за първи път от Sayed et al. през 1961 г. при пациент с митрална инсуфициенция и ostium primum дефект, затворен с платно от тефлон, като еритроцитната деструкция е резултат на регургита-

ционен джет, насочен директно към непокритата с ендотел протезна повърхност. През 1964 Marsh първи съобщава за интраваскуларна хемолитична анемия след аортно клапно протезиране. Следват множество публикации, описващи появата на анемичен синдром след протезиране с различни модели нормално функциониращи и инсуфициентни механични и биологични клапи, на аортна и митрална позиция, като честотата на анемия спада от 15% (1975) до около 4-5% (2015) [3-11, 16]. Въпреки тази позитивна

тенденция, резултат както на усъвършенствана оперативна техника и протезни материали, така и на все по-ранното диагностициране в субклиничен стадий, хемолизният синдром остава едно от най-значимите, често трудни за повлияване и потенциално фатални усложнения на сърдечната хирургия [3, 11, 16, 19, 20, 27, 29, 37, 38].

Патофизиология

Множество различни механизми участват в генезата на хемолизния синдром (ХС) при клапно протезирани пациенти (табл. 1) [10, 19, 20, 24].

Таблица 1. Фактори, влияещи върху хемолизата

Турбулентен кръвоток
Величина на shear-стес
Флуктуации (промени) в налягането
Аномалии на еритроцитната мембрана
Досег с протезния материал
Характеристиките на клапната протеза

Един от главните фактори, влияещи върху тежестта на хемолизата, е появата на турбулентен кръвоток, повишаващ *shear-стреса*. Високите стойности на shear-стрес причиняват разтягане и руптуриране на еритроцитната мембрана и тотална клетъчна деструкция. Фрагментираните клетки (т.нар. *шистоцити*) не са специфични само за хемолиза от клапен произход, но количеството им в периферната кръв е директно свързано с тежестта на ХС. Освободеният хемоглобин бързо се свързва с плазмения хаптоглобин в хемоглобин-хаптоглобинов комплекс, който е твърде голям, за да премине през глумерулите на бъбрека и се очиства от кръвообращението чрез ретикулоендотелната система. Една част от свободния плазмен хемоглобин се окислява до метхемоглобин, а друга се метаболизира в хемоглобинови деривати. Те имат по-малка молекулна маса, преминават през гломерулния филтър и се натрупват в клетките на проксималните тубули. При по-големи количества се надхвърля транспортния капацитет на клетките и се наблюдава хемоглобинурия. Когато количеството на филтрирания хемоглобин е по-малко, той се абсорбира в проксималните тубули, където се превръща във феритин и хемосидерин. След десквамацията на тубулния епител хемосидерините гранули могат да бъдат наблюдавани в уринния седимент. По този начин хемоглобинурията се появява веднага след масивна хемолиза, докато хемосидеринурията се открива при хронична интраваскуларна хемолиза [14, 41, 42].

Независимо от вида (биологична или механична) и модела на клапната протеза при определени състояния се получават предпоставки за появата на турбулентен кръвоток. Той от своя страна води до повишаване на shear-стреса върху еритроцитите и до увреждането им. Доказано е (чрез експериментални модели и *in vivo*), че при нива на shear-стрес над 3000 dynes/cm² се получават морфологични промени в мембраната на клетките, които в съчетание с ускорението на кръвотока, сблъсъка на клетките с протезния материал и рязкото намаление на скоростта им, водят неминуемо до тяхната механична деструкция [14, 17, 18, 19, 24].

При пациенти с високи трансклапни градиенти на налягане (напр. за аортната клапа над 50 mm Hg) и малък ефективен клапен отвор се наблюдава значително по-висока честота и тежест на хемолизата [18, 19, 24, 30]. Предполага се, че това е един от главните механизми за наблюдаваната хемолиза при биологични клапи с пръстен (стент). Те в сравнение с механичните клапи имат по-ниска честота и тежест на еритроцитна деструкция при нормална хемодинамика, но ефективният им отвор е по-малък, което води до хемолиза в условията на турбулентен кръвоток [2, 31].

От друга страна, при по-ниски градиенти (< 1500 dynes/cm²) и механични клапи тежестта на хемолиза зависи директно от площта на контактната повърхност и от времето на контакт. Непосредствено след имплантацията на първите механични протези са съобщени редица случаи на травматична хемолиза [3, 7, 8, 11, 23, 27, 33, 34]. Феноменът е наблюдаван и на по-късен етап след въвеждането на т.нар. „покрити клапи с топче“ (totally cloth covered ball-end-cage prosthesis – SE 2300 2310) [14]. Тези клапи, въведени с цел да се намали честотата на тромбоемболизъм, са свързани с до 15% честота на тежка хемолиза [13, 23, 33, 34, 40, 41].

Проведени са множество проучвания, сравняващи тежестта на хемолиза между пациенти с различни модели механични и биологични клапи. Доказано е, че при механичните протези най-висока честота и тежест на ХС се наблюдава при клапите с две платна, по-ниска при т.нар. „кош с топче“, като най-щадящи са протезите с наклонящ се диск. Биологичните протези със стент водят до МХС при сравнително малка част от пациентите и то най-често в субклинична форма, а при тези без стент ХС на практика не се наблюдава [7, 11, 13, 19, 21, 23, 31, 32, 37, 40].

Най-голямото досега проучване, проведено с цел да се установи проспективно наличието на хемолиза и

връзката ѝ с броя, вида, размера и позицията на клапната протеза показва следните резултати:

– Потвърждава се становището, че пациентите с механични протези имат значително по-високи стойности на серумна лактатдеhidрогеназа (LDH), в сравнение с тези с биопротези – съответно 535 ± 140 U/L към 431 ± 128 U/L.

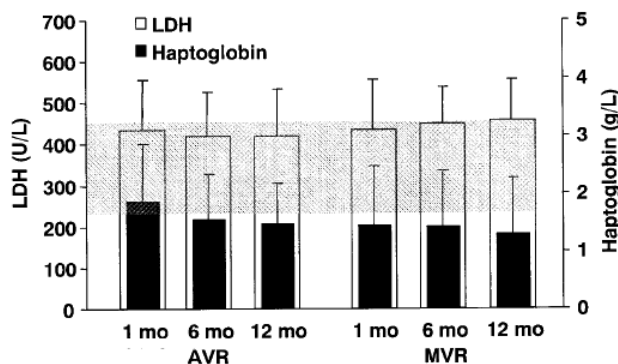
– Нито един от 278-те не е диагностициран с декомпенсирана анемия, но субклинична хемолiza се наблюдава при общо 49 пациенти – 44 (29%) с механична и 5 (2.8%) с биопротеза.

– Като цяло пациентите с биологична протеза на аортна позиция имат по-ниски стойности на LDH, в сравнение с тези с митрална (421 ± 115 U/L срещу 458 ± 97 U/L) (фиг. 1).

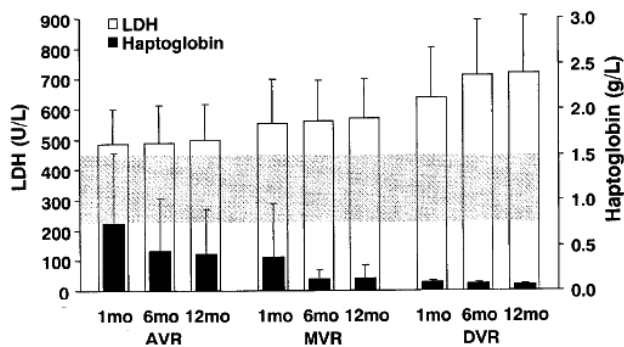
– При механичните протези се наблюдава значима разлика в нивата на LDH (за DVR съответно 718 ± 192 U/L, MVR 569 ± 129 U/L, AVR 500 ± 116 U/L) (фиг. 2).

– Установява се, че при протезирани със Sorin Bicarbon (SB) анемията е по-рядка – 22%, срещу 34% с CarboMedics (CM) (фиг. 3).

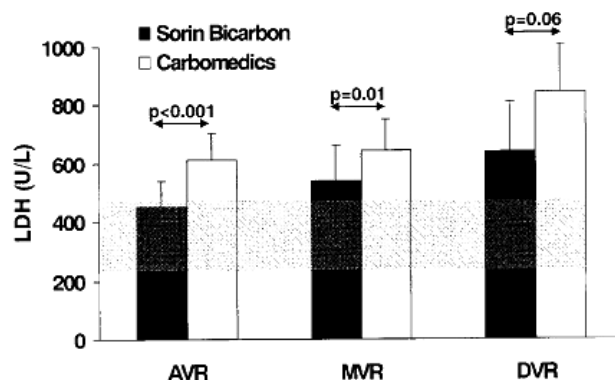
– Доказва се и повишена честота на хемолизата при митрална (MVR) в сравнение с аортна протеза (AVR), като най-висока е при пациенти, претърпели едновременно митрално и аортно клапно протезиране (DVR) [21].



Фиг. 1. Серумна ЛДХ (LDH) (в единици на литър) и хаптоглобин (в грам на литър) на 1-ви, 6-и и 12-и месец след AVR и MVR с биопротези. Горизонталната сива лента показва нормалните нива на ЛДХ



Фиг. 2. Серумна ЛДХ (LDH) (в единици на литър) и хаптоглобин (в грам на литър) на 1-ви, 6-и и 12-и месец след AVR, MVR и DVR с механични протези. Горизонталната сива лента показва нормалните нива на ЛДХ



Фиг. 3. Стойности на ЛДХ (LDH) (в единици на литър) на 12-ия месец след AVR и DVR със SB или CM протеза. Горизонталната сива лента показва нормалните нива на ЛДХ

Протезните материали се покриват с ендотел в рамките на няколко седмици от имплантирането им в човешкия организъм. При появата на клапна некомпетентност и регургитационни струи, насочени директно към дадена чужда повърхност (напр. митрален джет към платно, имплантирано на междупредсърдния септум) се наблюдава денудация на ендотела и многократно повишена механична хемолiza [28, 14, 39].

Най-честата причина за клинично значима ХА при пациент с изкуствена сърдечна клапа е парапротезната регургитация (ПР). Тя се определя като абнормен ретрограден кръвоток около циркумференцията на протезната клапа между ринга за сутура и клапния анулус [1, 4, 5, 6, 9]. Хемодинамичните характеристики на регургитационния джет (струя), заедно с величината на shear-стреса са основните детерминанти, влияещи върху степента на хемолизата. Мястото на клапната протеза, нейният вид и модел имат по-малко значение за тежестта на анемията [14]. Тя настъпва най-често в ранния постоперативен период, но може да се наблюдава и години след имплантацията. Основната причина за поява на ПР при пациенти с биологични клапи е частичната или пълната руптура на едно или повече клапни платна. Биопротезите, имплантирани в човешкото сърце, претърпяват сложни времезависими промени, водещи до калцификация, хордална дисфункция и трансклапна регургитация, които от своя страна са определящи за тежестта на механична хемолiza. Травмирането на еритроцитите води до отлагането на фибрин върху повърхността на протезата и с времето нарушава функцията ѝ [14, 15].

Редица допълнителни фактори могат да допринесат за появата или да утежняват вече клинично проявена анемия. В ежедневната практика в диференциално-диагностичен план трябва да се има предвид целият спектър от заболявания, водещ до хемолизен синдром [9].

Хемолитичните анемии се причиняват от остро или хронично скъсена продължителност на живота на еритроцитите, обусловена от различни вродени или придобити, енд- или екзогенни етиологични фактори. Нарушава се динамичното равновесие между физиологичната хемолита и регенераторните способности на костния мозък. ХА се делят на две големи групи:

– *Наследствени* – поради вродени еритроцитни дефекти (нарушена структура на еритроцитната мембрана, ензимопатии и хемоглобинопатии);

– *Придобити* – поради извънеритроцитни причини – имунни хемолитични анемии и неимунни хемолитични анемии, включващи интраваскуларната (клапна) и екстраваскуларна хемолитична анемия.

Анемията би могла да утежни хемолитата регсе, тъй като води едновременно до понижен вискозитет и повишен ударен обем, които от своя страна доказано увеличават турбулентността. Тежките физически усилия също са свързани с повишена хемолита, поради увеличен трансвалвуларен кръвоток [19, 21].

Механична хемолита се наблюдава и при пациенти с нативни клапни пороци. Тя е резултат от микротравмирането на еритроцитите, сблъскващи се с калцифицираните и склерозирани клапи [29, 31, 36, 39, 41].

Клинична картина

Анамнеза. Пациентите с минимална или леко-степенна хронична хемолитична анемия са асимптоматични, като хемолитата често се диагностицира инцидентно по повод на други изследвания. Пациентът може да съобщи за умора, задух, намален физически капацитет, тахикардия. Дефицитът на желязо поради хроничната хемоглобинурия може да екзацерира анемията и общата слабост. Повишените нива на билирубин предизвикват образуването на билирубинови жлъчни конкременти, поради което пациентът може да съобщи за диспепсия и абдоминална болка. Хемоглобинурията предизвиква тъмно оцветяване на урината, подобно на това при хематурия с тази разлика, че при хемоглобинурия не се наблюдават еритроцити в урината. От значение е времето изминало от протезирането, тъй като честотата на усложнения е правопрпорционална на „възрастта“ на клапата.

Физикален статус. По време на прегледа може да се открият признаци на анемия, както и на подлежащите заболявания. Общата бледост на кожата и видимите лигавици не са специфични за хемолитичните анемии. ХА се подозира при пациенти с протеза, представящи се с анемичен синдром, иктер, тъмна урина, регургитационен шум и застойна сърдечна

недостатъчност. Клапна дисфункция трябва да се подозира при промяна в акустичните характеристики на сърдечните тонове и шумове, както и при новопоявил се сърдечен шум [15, 19, 37].

ЛАБОРАТОРНИ НАХОДКИ ПРИ МЕХАНИЧНА ХЕМОЛИТИЧНА АНЕМИЯ

Предложени са две главни диагностични схеми при оценка на лабораторните резултати. Според класическите критерии МХА се разделя на:

- Лека – хемосидеринурия или липса на хаптоглобин, шистоцити (S) < 10/1000, ретикулоцити (R) < 5%, лактатдехидрогеназа (LDH) < 500 U/ml
- Умерена – хемосидеринурия или липса на хаптоглобин, шистоцити (S) > 10/1000, ретикулоцити (R) > 5%, лактатдехидрогеназа (LDH) > 500 U/ml
- Тежка – всички посочени плюс хемоглобинурия [11].

Понастоящем най-използвани в клиничната практика са следните критерии за оценка на тежестта на МХА:

1. Серумни нива на лактатдехидрогеназа – ЛДХ (LDH) > 460 U/L.
2. Наличието на всеки 2 от следните 4 показателя:
 - серумно ниво на хемоглобин < 13.8 g/dL (мъже); < 12,4 g/dL (жени);
 - серумен хаптоглобин < 0.5 g/L.
 - ретикулоцити > 2%.
 - наличие на шистоцити на кръвна натривка [21].

Хемолитен синдром – лабораторни параметри:

1. Понижени хемоглобин и еритроцити.
2. Повишена лактатдехидрогеназа (ЛДХ) – изолираното повишение на ЛДХ на фона на нормални АСАТ (аспартат-аминотрансфераза), АЛАТ (аланин-аминотрансфераза), КФК (креатинфосфокиназа) и АФ (алкална фосфатаза) дава основание да се мисли за еритроцитна деструкция.
3. Повишен общ билирубин поради индиректна хипербилирубинемия.
4. Повишени ретикулоцити (при остра хемолита не бива да се очаква веднага манифестно повишение, тъй като на еритропоезата са необходими няколко дни, за да реагира до степен, при която ретикулоцитозата става изразена).
5. Понижен хаптоглобин (при тежка интраваскуларна хемолита дори не може да бъде доказан).
6. Промени в урината – при хемоглобинурия се наблюдава мътна, тъмночервена до черна урина. Хемосидеринурия – при хемоглобинурия хемоглобиновите димери се абсорбират от тубулните епителни клетки. Желязото се превръща в хемосидерин и след около седмица попада в урината заедно с десквамираните епителни клетки. Хемосидерин в

урината може да се установи след остра, както и при хронична интравазална хемолиза.

7. Повишен свободен хемоглобин в плазмата – обикновено се асоциира с хемоглобинурия.

8. Наличие на шистоцити на кръвна натривка [6].

При МХА е доказана пряка връзка между стойностите на ЛДХ и преживяемостта на еритроцитите и тя трябва да се изследва при всички пациенти, при които има съмнение за хемолизен синдром [19].

ИНСТРУМЕНТАЛНА ОЦЕНКА НА ПРОТЕЗНАТА ДИСФУНКЦИЯ

Двуразмерната ехокардиография е „златен стандарт“ при оценката на клапната функция след протезиране [5]. 2D-ТТЕ се използва рутинно за проследяване на оперираните пациенти, като Pulse и CW Doppler са с по-висока сензитивност, в сравнение с Color Doppler при диагностициране на наличието на регургитация, докато последният се използва за полуколичествена оценка на тежестта на регургитация и с него се откриват отчетливи хемодинамични нарушения [5]. Най-често наблюдаваният механизъм на хемолиза е директният сблъсък на еритроцитите, увлечени от висококоростен джет, с протезната повърхност. По-рядко се среща фрагментация на регургитационния джет от дехисценция на клапните структури. При механични протези диагнозата може да бъде затруднена поради интензивните ехо-отражения на платната [18, 22, 41].

Трансезофагеалната ехокардиография (ТЕЕ) предоставя непосредствен ехографски образ с висока разделителна способност върху предсърдията и митралната клапа и понастоящем е метод на избор при оценка на парапротезна регургитация. Комбинацията от ТТЕ и ТЕЕ е високоинформативна и се препоръчва при всички пациенти, суспектни за МХС [5, 6, 14, 22, 35].

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозната терапия, включваща перорални или парентерални желязни препарати, заедно с витамин В₁₂ и фолати е ефективна при голямата част от субклиничните и леките случаи на МХС. В отделни, рефрактерни на посоченото лечение случаи, може да е необходима хемотрансфузия. Съществува консенсус относно необходимостта от оперативна намеса при тежки, неповлияващи се от консервативно лечение пациенти. При тях се извършва оперативна корекция на конкретното състояние, причиняващо механична хемолиза. Ако съществуват противопоказания за реоперация, редица автори предлагат бета-блокери като палиативна терапия с цел намаляване тежестта на хемолизата

(мотив за прилагането им е понижаващият ефект върху shear-стреса, в резултат на отрицателния им инотропен ефект) [19, 21, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хемолизен синдром се наблюдава при около 70% от всички клапно протезирани, като при 3-5% анемията е клинично значима. Въпреки огромния напредък в клапния дизайн и оперативната методика МХС остава едно от най-често срещаните, но въпреки това подценявани усложнения на сърдечната хирургия, изискващо мултидисциплинарен подход. Осведомеността на клинициста относно особеностите на синдрома и начините на лечение е решаваща за благоприятния изход от заболяването.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Amidon, T.M., T.M. Chou, J.S. Rankin et al. Mitral and aortic paravalvular leaks with hemolytic anemia. – Am Heart J, 12, 1993, 111-20.
2. Becassis, P., M. Hayot, J-M. Frapier. Postoperative exercise tolerance after aortic valve replacement by small-size prosthesis-Functional consequence of small-size aortic prosthesis. – J Am Coll Cardiol, 36, 2000, № 3, 871-77.
3. Brodeur, M.T.H., D.W. Sutherland, R.D. Koler et al. Red blood cell survival inpatients with aortic valvular disease and ball-valveprotheses. – Circulation, 32, 1965, № 3, 570-81.
4. Cardoso, C.P., T. Cachado P. Garcia. Hemolytic anemia after mitral valvulerepair: a case report. – BMC Research Notes, 6, 2013, 165.
5. Chen, Y.M. C.J. Kan, W. Lin, M. Chang et al. Detection of prosthetic mitral valve leak: Acomparative study using transesophageal echocardiography, transthoracic echocardiography, and auscultation. – J Clin Ultrasound, 5, 1990, 57-66.
6. Chung, E.J., T.Y. Kim et J. M. Hwang. Cases of Hemolytic Anemia with Periprosthetic Leaks Evaluated by Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography. – J Cardiovasc Ultrasound, 20, 2012, № 1, 52-56.
7. Cortufo, M. Intravascular hemolysis after mitral and aortic valve replacement with different types of mechanical prostheses. – Int J Cardiol, 69, 1999, 179-83.
8. DeCesare, W., C. Rath et C. Hufnagel. Hemolytic anemia of mechanical origin with aortic-valve prostheses. – N Engl J Med, 272, 1965, 1045-50.
9. Dhasmana, J.P., E.H. Blackstone, J.W. Kirklin, et al. Factors associated with periprosthetic leakage following primary mitral valve replacement: With special consideration of the suture technique. – Ann Thorac Surg, 35, 1985, 170-78.
10. Ellis, J.T., T.M. Wick, A.P. Yoganathan. Prosthesis-induced hemolysis:mechanisms and quantification of shear stress. – J Heart Valve Dis, 7, 1998, 76-86.
11. Eyster, E., J. Rothchild et O. Mychajliw. Chronic intravascular hemolysis after aortic valve replacement. Long-term study comparing different types of ball-valve prostheses. – Circulation, 44, 1971, № 4, 657-65.
12. Eyster, E., K. Mayer, S. McKenzie. Traumatic hemolysis with iron deficiency anemia in patients with aortic valve lesions. – Ann Intern Med, 68, 1968, 995-04.

13. Falk, R.H., J. Mackinnon, J. Wainscoat et al. Intravascular haemolysis after valve replacement: comparative study between Starr-Edwards (ball valve) and Bjork-Shiley (disc valve) prosthesis. – *Thorax*, 34, 1979, 746-48.
14. Garcia, M. J., P. Vandervoort, W.J. Stewart et al. Mechanisms of hemolysis with mitral prosthetic regurgitation study using transesophageal echocardiography and fluid dynamic simulation. – *J Am Coll Cardiol*, 27, 1996, № 2, 399-406.
15. Kloster, F. E. Diagnosis and management of complications of prosthetic heart valves. – *Am J Cardiol*, 35, 1975, № 35, 872-85.
16. Laflamme, J., R. Puri, M. Urena. Incidence and risk factors of hemolysis after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. – *Am J Cardiol*, 115, 2015, 1574-9.
17. Leverett, L.B., J.D. Hellums et E.C. Lynch. Red blood cell damage by shear stress. – *Biophys J*, 12, 1972, 257-73.
18. Liu, J.S., P. SH. Lu, S.H. Chu et al. Turbulence characteristics downstream of bileaflet aortic valve prostheses. – *J Biomech Eng*, 122, 2000, 118-24.
19. Maraj, R., L. E. Jacobs, A. Ioli et al. Evaluation of hemolysis in patients with prosthetic heart valves. – *Clin Cardiol*, 27, 1998, 387-92.
20. Marsh, G. W. Mechanical Haemolytic Anaemia after Mitral-Valve Replacement. – *Br Med J*, 2, 1966, 31-32.
21. Mecozzi, G., A.D. Milano, M. De Carlo et al. Intravascular hemolysis in patients with new generation prosthetic heart valves: A prospective study. – *J Thorac Cardiovasc Surg*, 123, 2002, 550-56.
22. Movsowitz, H.D., S. L. Shah, A. Ioli, et al. Long-term follow-up of mitral paraprosthetic regurgitation by transesophageal echocardiography. – *J Am Soc Echocardiogr*, 7, 1994, 488-92.
23. Myhre, E., J. Dale et K. Rasmussen. Erythrocyte destruction in different types of Starr-Edwards aortic ball valves. – *Circulation*, 63, 1970, 515-25.
24. Nevaril, C.G., E.C. Lynch, C.P. Alfrey Jr et al. Erythrocyte damage and destruction induced by shearing stress. – *J Lab Clin Med*, 71, 1968, 784-90.
25. Okita, Y., S. Miki, K. Kusuhara et al. Propranolol for intracatheter hemolysis after open heart operation. – *Ann Thorac Surg*, 1991, № 50, 1158-60.
26. Reed, W.A., M. Dunn. Fatal hemolysis following ball valve replacement of the aortic valve. – *J Thorac Cardiovasc Surg*, 48, 1964, 436-42.
27. Rodgers BM, D.C. Sabiston Jr. Hemolytic anemia following prosthetic valve replacement. – *Circulation*, 39, 1969, 155-61.
28. Sayed, H. M., J.V. Dacie, D.A. Handley et al. Haemolytic anaemia of mechanical origin after open heart surgery. – *Thorax*, 16, 1961, 356-60.
29. Shingu, Y., H. Aoki, N. Ebuoka. Surgical case for severe hemolytic anemia after mitral valve repair. – *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 11, 2005, № 3, 212-19.
30. Shivakumaraswamy, T., P. Mishra, B. Radhakrishnan. Intravascular hemolysis in patients with normally functioning mechanical heart valves in mitral position. – *Ind J Thorac Cardiovasc Surg*, 22, 2006, 215-18.
31. Silberman, S., J. Shaheen, D. Fink. Comparison of exercise hemodynamics among nonstented aortic bioprostheses, mechanical valves, and normal native aortic valves. – *J Card Surg*, 13, 1998, 412-6.
32. Skoularigis, J., M.R. Essop, D. Skudicky et al. Frequency and severity of intravascular hemolysis after left-sided cardiac valve replacement with Medtronic Hall and St. Jude Medical prostheses, and influence of prosthetic type, position, size and number. – *Am J Cardiol*, 71, 1993, 587-91.
33. Slater, S. D., I.A. Sallam, W.A. Baim et al. Haemolysis with Bjork-Shiley and Starr-Edwards prosthetic heart valves: a comparative study. – *Thorax*, 29, 1974, 624-32.
34. Stevenson TD, H.J. Baker. Haemolytic anaemia following insertion of Starr-Edwards valve prosthesis. – *Lancet*, 2, 1964, 982-5.
35. Sugeng, L., S.K. Shernan, L. Weinert et al. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in valve disease: comparison with surgical findings and evaluation of prosthetic valves. – *J Am Soc Echocardiogr*, 21, 2008, 1347-54.
36. Tsuji, A., Tanabe M., Onishi K. et al. Intravascular hemolysis in aortic stenosis. – *Internal Medicine*, 43, 2004, 935-38.
37. Vongpatanasin W., D. Hillis, R. Lange. Prosthetic Heart Valves. – *N Engl J Med*, 1996, № 335, 407-16.
38. Walsh, J.R., A. Starr et L.W. Ritzmann. Intravascular hemolysis in patients with prosthetic valves and valvular heart disease. – *Circulation*, 39, 1969, 135-40.
39. Warnes, C., M. Honey, N. Brooks. Mechanical haemolytic anaemia after valve repair operations for non-rheumatic mitral regurgitation. – *Br Heart J*, 44, 1980, 381-85.
40. Yacoub, M.H., D. H. Keeling. Chronic haemolysis following insertion of ball valve prostheses. – *Br Heart J*, 39, 1968, 676-8.
41. Yeo, T. C., T. K. Freeman, H.V. Shaff et al. Mechanisms of hemolysis after mitral valve repair: assessment by serial echocardiography. – *J Am Coll Cardiol*, 32, 1998, 717-23.
42. Yoganathan, A. P., K. B. Chandran, F. Sotiropoulos. Flow in prosthetic heart valves: state of the art and future directions. – *Ann Biom Eng*, 33, 2005, № 12, 1689-94.

СКРИТА ПСИХИАТРИЧНА БОЛЕСТНОСТ В КАРДИОЛОГИЯТА – СОМАТОФОРМНА ГРЪДНА БОЛКА

И. Нацов

Държавна психиатрична болница – Карлуково

HIDDEN PSYCHIATRIC MORBIDITY IN CARDIOLOGY – SOMATOFORM CHEST PAIN

I. Natsov

State Psychiatric Hospital – Karlukovo

Резюме. Трансформирането на потиснатите емоции и психологичните конфликти в телесни симптоми е широко разпространен феномен, предизвикващ субективно страдание, нарушения във функционието на личността и сериозни здравно-икономически разходи. Медицинската дуалистична онтология обозначава този феномен с термина „соматизация“. Соматоформни разстройства са тези, които имитират телесните, но за които не може да се установи органична причина и които са тясно свързани с концепцията за соматизация. Непознаването на този феномен води до чести и разнообразни консултации, излишни и неинформативни диагностични процедури, поредни хоспитализации. Високата цена на здравното обслужване на соматизиращите пациенти се формира не само от преките здравни услуги, но и от вторичното негативно въздействие върху семейството на тези пациенти, ятрогенните въздействия върху тях, зависимостта им от здравната система, значимо намалената им продуктивност. В статията се дискутират съвременните концепции в разбирането на соматоформната симптоматика, в частност на соматоформната гръдна болка и нейните кардиологични конотации. Поставя се акцент върху необходимостта от интегративен подход при лечението на пациенти със соматопсихичен коморбидитет и ролята на консултативната и лиезон психиатрия в осъществяването му.

Ключови думи: соматизация, соматоформна гръдна болка, консултативна и лиезон психиатрия

Адрес за кореспонденция: Д-р Иво Нацов, дм, ДПБ „Успение Богородично“, гара Карлуково, община Луковите, 5782 Карлуково, тел: 0882809060, e-mail: ivo_nacov@abv.bg

Summary. Transformation of suppressed emotions and psychological conflicts into bodily symptoms is a widespread phenomenon provoking subjective suffering, problems in personal functioning and serious health expenses. Medical dualistic ontology indicates this phenomenon as “somatization”. Somatoform disorders are a heterogeneous group, united by their tendency to present somatic, but “medically unexplained symptoms” and are closely linked with the concept of somatization. Lack of knowledge of this phenomenon leads to frequent and varied consultations, unnecessary and uninformative diagnostic procedures, as well as consecutive hospitalizations. The high cost of health care for somatizing patients is formed not only by the direct health services, but also by secondary negative impact on the family of these patients, the iatrogenic effects on them, their dependence on the health system, and their significantly reduced productivity. The article discusses modern concepts in the understanding of somatoform symptoms, particularly somatoform chest pain and its cardiac connotations. The emphasis is on the need for an integrative approach in the treatment of patients with psychosomatic comorbidity and the role of consultative and liaison psychiatry in its implementation.

Key words: somatization, somatoform chest pain, consultative and liaison psychiatry

Address for correspondence: Ivo Natsov, MD, PhD, State Psychiatric Hospital "Uspenie Bogorodichno", station Karlukovo, municipality Lukovit, Bg – 5782 Karlukovo, tel: 00359 882809060, e-mail: ivo_nacov@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Преди повече от 2000 години Aulus Cornelius Celsus отбелязва, че тревогата и гнева, както и други душевни преживявания често усилват сърдечния

пулс и по този начин влияят върху работата на сърцето. Независимо от напредъка в науката практикуващите лекари продължават да срещат трудности при диагностициране и лечение на пациенти, страдащи от гръдна болка, при които няма или са малко

доказателствата за коронарно заболяване. Много от тези пациенти продължават да получават кардиологично лечение въпреки липсата на подобрение и продължават да посещават спешните звена, ОПЛ практиките и извънболнични специалисти. Гръдната болка е честа причина за прием в кардиологични клиники, но едно проучване показва, че 33% от пациентите не са имали доказателства за артериална болест, а други 16% са имали минимална [12]. Изследване на гръдната болка в ОПЛ практики открива, че 50% от пациентите са останали с неясна етиология при 6-месечно проследяване [12]. Тези данни подсказват, че гръдната болка с недостатъчно доказателства за органична патология не е рядък феномен. Изследванията, които се осъществяват по повод търсене на органична причина за нейното възникване и многобройните посещения на лекари, изразходват значителен финансов ресурс.

В литературата по проблема повечето изследователи са включвали пациенти с нормални показатели на ангиограмата. По-голяма част от пациентите са били с атипична гръдна болка и нормални стойности на стрес-теста, докато само малка част с атипична гръдна болка и ST-депресия са имали подлежаща коронарна болест [8, 3, 5]. При около 50% от пациентите с нормална коронарна анатомия и атипична гръдна болка е налице езофагиален рефлукс [5] или дискенизии, при около 60% са открити респираторни разстройства [3, 5] и 60% са имали психиатрично разстройство. Психиатричните причини включват панически кризи, депресия и соматоформни разстройства. Соматоформни разстройства са тези, които имитират телесните, но за които не може да се установи органична причина и са тясно свързани с концепцията за соматизация. Тези разстройства се възприемат противоречиво и всяка клинична специалност има своя терминология за тях, включващи ги най-често в т.нар. *функционални симптоми*. Описаният от Kemp през 1973 г. кардиологичен X-синдром (cardiac syndrome X), разглеждан в психосоматична перспектива, би могъл най-вероятно да се свърже с концепцията за соматоформни разстройства. Трансформирането на потиснатите емоции и психологични конфликти в телесни симптоми медицинската дуалистична онтология обозначава с термина *соматизация*. Приемат се, че соматизацията е хипотетичен механизъм, лежащ в основата на множество телесни симптоми и синдроми, по повод на които пациентите търсят лекарска помощ, но които не могат изцяло да бъдат обяснени чрез органични причини. Тя е широко разпространен феномен, предизвикващ субективно страдание, нарушения във функциите на личността и сериозни здравно-икономически разходи.

МОДЕЛИ НА ВЪЗНИКВАНЕ НА СОМАТОФОРМНА СИМПТОМАТИКА

Перцептивно-когнитивни

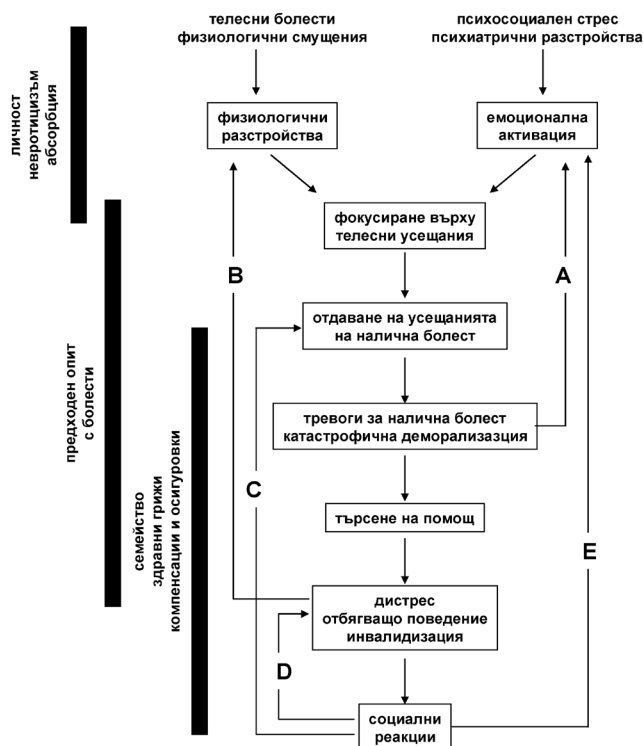
Един от най-известните модели е този на A. Barsky и G. Wyshak, фокусиран върху процесите перцепция и когниция. Тези автори смятат, че предразположените индивиди преувеличават своите нормални интероцептивни усещания и погрешно им приписват болестно значение. Като следствие от това пациентите фокусират вниманието си върху телесните процеси и преживяват широката гама телесни усещания като по-интензивни, по-вредни и по-обезпокоителни. Същите автори назовава този процес *соматосензорна амплификация*.



Фиг. 1. Кръг на соматосензорна амплификация на A. Barsky и G. Wyshak (1990) (оригиналът е любезно предоставен лично от A. Barsky)

Тенденцията към преувеличаване на значението на телесната симптоматика играе съществена роля при множество клинични състояния, при които за преживяваните соматични симптоми не се открива телесна причина. Концепцията за соматосензорна амплификация се използва за осмисляне на т. нар. *функционални телесни симптоми*. Тя обаче може да бъде важна и при *органични симптоми*, тъй като може да обясни някои от различията при съобщаването на симптомите от отделните пациенти с една и съща органична патология.

Перцептивно-когнитивният модел на соматосензорна амплификация е разширен чрез интегриране на поведенчески и социални аспекти от Kirmayer (фиг. 2).



Фиг. 2. Модел на соматизацията по L. J. Kirmayer (1997) (оригиналът е любезно предоставен лично от автора)

Интерпретацията на телесните усещания като симптом на болест води до търсене на помощ, което само по себе си може да е източник на поддържащи състоянието фактори. Неадекватното успокояване или неоптималната връзка лекар-пациент могат да засилят дистреса, породен от симптомите. Социалните аспекти на ситуацията (реакции на семейството, достъпност до здравни грижи, условията на работа, осигуровките и реимбурсацията) могат да редуцират мотивацията за използване на стратегии за самопомощ и справяне с оплакванията.

Наблягането върху основни перцептивни процеси при необяснимите телесни симптоми прави връзка с т.нар. *психобиологичен модел на соматизация*. Така например в определени случаи възможно психологичният стрес да предизвика по еферентен път, чрез автономната нервна система, болестни промени в органите, а в други случаи соматизацията се дължи на болестно промененото аферентно провеждане, възприемане и интерпретиране на информацията, идваща от тялото.

Приема се, че два когнитивни процеса са от особено значение: надценяване на телесните симптоми и непродуктивни обяснения за техните причини.

Алекситимия

Концепцията е формулирана от Nemiah, Freyberger, Sifneos (1976) и отразява връзката между степента на осъзнаване на емоциите и податливостта към соматични болести. Алекситимията се

описва като невъзможност за преживяване и изразяване на емоциите в комбинация с непълноценно себевъзприемане и „технически“ начин на мислене. Тя се дефинира чрез следните когнитивно-афективни характеристики:

- затруднено разпознаване и описване на собствените чувства;
- затруднено разграничаване на чувства от телесни усещания;
- бедност на фантазията;
- свърхангажираност с външни събития.

Тъй като алекситимните индивиди нямат психологичното преживяване на емоциите, а само усещат и възприемат свързаните с тях физиологични процеси, много автори смятат, че те интерпретират погрешно характеристиките на емоционалноиндуцираната физиологична активност като соматични симптоми.

Ендокринологични находки

Много от изследователите на *телесни симптоми без органичен корелат* намират, че при соматизация са налице ниски кортизолови нива и подчертават значимостта на съпътстваща депресия. Противоположно на ситуацията при депресия, при соматоформните разстройства съществуват достатъчно основания да се мисли за наличие на ниски кортизолови нива. [6]. Авторите предлагат следния теоретичен модел: хроничният стрес би могъл да доведе до двуфазова реакция на надбъбреците – в първата фаза кортизолемията расте, а във втората фаза кортизолът намалява поради изчерпване и успоредно се влошават възможностите за справяне със стресогенни стимули.

Имунологични находки

Белгийски учени описват увеличен гликопротеин 130 и намален повърхностен антиген CD8 (характерен за цитотоксичните Т-клетки) в серума, както и сигнификантно увеличение на интерлевкин-6R и интерлевкин-1RA при пациенти със соматизационен синдром и оценки по скалата за депресия на Hamilton над 16 т. [11]. Една много интересна находка е установяването на циркулиращи антитела срещу серотонин, ганглиозиди и фосфолипиди [10].

Роля на аминокиселините

По-ранните студии върху соматизиращи пациенти най-често показват намалена серумна концентрация на аминокиселините с разклонена верига, както и на валин, левцин, изолевцин, фенилаланин [17]. Много автори откриват намалени плазмени нива на триптофан и серотонин [19], а някои успяват да демонстрират намаление на L-триптофан, на серотонин или на метаболитите му и в ликвора [18].

Роля на серотонина

Друга група изследователи открива връзка между дефицита на серотонин и хипералгезия. Редица учени приемат, че намаленият праг на чувствител-

ност спрямо болка у жени в менопауза е причина за кардиологичния синдром X [1]. Подчертава се, че промените в серотониновите нива биха могли сами по себе си да предизвикат симптоми при соматизационни синдроми, а абнормното функциониране на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос би могло да се разглежда като опит на организма за възстановяване на хомеостазата [14].

Генетични фактори

Броят соматоформни симптоми се свързва и с определени мутации в гена на серотониновия транспортер (5HTTLPR). Индивиди с наличие/преобладаване на дългия алелен вариант на този ген (L-S и L-L) съобщават значимо повече соматични симптоми в рамките на двугодишен период, отколкото хора с преобладаване на късия вариант (S-S). *Функционалните соматични синдроми* показват изненадващо висока асоциация с мутации на по-дългия алел [16].

В обобщение може да се направи извод, че генезата на соматоформната гръдна болка е мултифакториална, включваща биологични, психологични, социални и поведенчески причини.

Клинична оценка

Схващането за мултифакториална генеза на некардиалната/соматоформната гръдна болка означава, че при снемане на анамнеза на подобни пациенти в ОПЛ практиките, извънболничните кардиологични служби, както и в кардиологичните болници вниманието трябва да бъде насочено не само към наличие на сърдечно заболяване, но и към други причини, в това число и психологични. Това може да се прави със стандартизирани въпросници (които не са обект на това изложение), включващи и възможност за позитивно диагностициране на некардиална/соматоформна/телесно необяснима гръдна болка. Психологични причини могат да се подозират, когато болковият синдром е провокиран от определена ситуация или е свързан с фобиен/страхов компонент. Уместно е според нас задаване на въпроси относно паническо разстройство, осведомяване за минали лечения по повод на „нервност“, запитване за неустановени причини на други телесни оплаквания въпреки многобройни посещения при различни лекари. Психологичните причини играят значителна роля дори и при липса на диагностицируемо психично разстройство, тъй като са свързани с перцепцията и интерпретацията на телесните усещания. Индивидуалната интерпретация се засяга не само от психичното състояние, но също така и от опита на пациента при предхождащи прекарани заболявания и познанията му за болестите изобщо. Това важи с особена сила за сърдечните заболявания. Гръдната болка може да се повлиява от вторична тревожност и от поведенчески промени – например отбягване на натоварвания. Много често липсата на обяснение, противоречивите обяснения или свърхангажи-

раността от страна на медицинския персонал могат да влошат състоянието, особено при първично тревожни пациенти. Подлагането на пациента на инструментални изследвания според нас е необходимо да бъде извършвано с оглед преценката на особеностите на гръдната болка и релативния риск от коронарно заболяване. Пациент с атипична гръдна болка и нисък риск за коронарно заболяване (например млада жена без наличие на коронарни рискови фактори) в ОПЛ практика вероятно не винаги е необходимо да се насочва за хоспитализация. От наша гледна точка би трябвало да се обясни, че причина за гръдна болка не е единствено сърдечно заболяване и по преценка да се направят необходимите консултации с други специалисти, психиатър, клиничен психолог, например. Такива консултации в общия случай преодоляват фиксирането на вниманието на пациента единствено върху възможността за наличие на сърдечен проблем и свързаните с това интензивни страхове. При пациент със средна степен на риск от коронарно заболяване (примерно мъж на средна възраст) консултация с кардиолог и провеждане на неинвазивни изследвания като стрес-тест и ехография вероятно ще доведе до намаляване на ятрогенния потенциал, който имат инвазивните. Ако неинвазивните изследвания показват наличие на коронарен проблем е ясно, че е необходимо извършване на инвазивни методи.

От психиатрична гледна точка смятаме, че пациентът би трябвало да се информира още в началото на консултацията за възможността от негативни стойности на ангиографията, което в общия случай затвърждава доверието в кардиолога. В противен случай пациентът би могъл да мисли, че специалистът е пропуснал нещо важно.

ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

При изключена органична причина, продължаваща симптоматика от болка и съпътстващи психологични проблеми, като неадекватни интерпретации на симптоматиката, депресивно настроение, панически атаки, умора или палпитации, се прилага психологично или психофармакологично лечение. Това налага тясна колаборация между специалисти – кардиолози и психиатри/клинични психолози. Психологичното лечение включва на първо място когнитивно-поведенческа терапия, чието приложението показва добри резултати.

Три рандомизирани, контролирани проучвания изследват ефективността на когнитивно-поведенческа терапия при некардиална гръдна болка. Тя е включвала корекция на катастрофичното мислене, релаксация, упражнения за дишане, физическа активност и стратегии за управление на стреса. В едно от изследванията са рандомизирани 35 пациенти, насочени от кардиологичните кабинети за когнитивно-поведенческа терапия или само за изследване и оценка. След средно 7,2 сесии групата с когнитивно-поведенческа терапия е показала ре-

дукция на гръдната болка, намаляване на функционалните ограничения и преживявания дистрес [9].

В друго рандомизирано, контролирано проучване 15 от 31 пациенти с некардиална гръдна болка са получили дефинитивно подобрение след 9 сесии когнитивно-поведенческа терапия сравнени с 4 от групата, получавала обичайни медикаменти [15]. Изследователите отбелязват, че редуцията на гръдната болка е свързана с приписване на причината за нея на стреса, а не на болест.

Когнитивно-поведенческа терапия е проучвана и в групов формат. Повечето от съобщенията наблягат на находката, че стриктното приписване на сърдечна причина за гръдната болка е бариера срещу лечението и негативен прогностичен индикатор, поради това е уместно да бъде централен фокус на терапията.

Релаксиращи техники и обратна връзка се използват за понижаване на физиологичната и емоционалната възбуда. Специфични процеси, като перцепция и внимание, са фокус на психологични интервенции, като трениране на вниманието, използване на техники за отвлекаемост. Поведенческите техники са насочени към патологичното поведение на боледуване като непрестанното търсене на медицинска помощ. Терапевтичните стратегии могат да бъдат насочени и към социалното обкръжение. Включването на близки и членове на семейството може да е полезно в модифициране на взаимоотношенията с хора, контактите, които поддържат, ролята на болен.

Психофармакологичното лечение е насочено към емоционалните нарушения и коморбидните психиатрични симптоми. Бензодиазепини е уместно да се използват за кратко при тревожност и безсъние. Употребата на серотонинови агонисти и други антидепресанти е в оптимални дози при наличие на депресия и/или тревожност и в по-ниски дози при безсъние и болка без депресия. Съществуват отделни съобщения за отворени проучвания с антиконвулсанти. Такива са проучванията върху gabapentine и topiramate показали позитивни резултати [7]. В друго съобщение 8 пациенти са постигнали клинично подобрение при лечение с pregabalin в рамките на 5-9 седмици [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Телесното и психичното здраве са неразделно свързани. Честотата на психични разстройства сред пациенти с телесни болести е 2-3кратно по-голяма от тази в останалата популация. Причинно-следствената връзка е двупосочна – лошото психично здраве води до соматични заболявания и обратно. Соматизацията е синтаксисът на психосоматичния дискурс. Независимо от многобройните доказателства за връзката между психично и телесно здраве те се изучават отделно и структурите, работещи в тези области на медицината, се финансират отделно. Тази липса на интеграция и неспособност да се работи ефективно със соматопсихичния коморбиди-

тет води не само до влошен клиничен изход за пациента, но и до значително увеличаване на здравните разходи с около 10-15%. Няма да бъде грешно, ако се каже, че по-добрият мениджмънт на този коморбидитет предлага повече възможности за достигане на качествено обслужване на по-ниска цена. Консултативната и лиезон (свързваща с останалите домейни на медицината) психиатрия има ключова роля в осъществяването на медицински грижи в интерфейса между телесното и психичното здраве.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Цонев, С. и Т. Донова. Кардиологичен синдром X при жене-инструментална, биохимична, регулаторна характеристика и прогноза. – Българска кардиология, 2011;1,12-19.
2. Arnstein, P. M. The neuroplastic phenomenon: a physiologic link between chronic pain and learning. – J Neurosci Nurs, 1997;29, 179-186.
3. Bass, C, C. Wade, D. Hand et al. Patients with angina with normal and near normal coronary arteries; clinical and psychosocial state 12 months after angiography. – BMJ, 1983;287:1505-8.
4. Chambers, J, C. Bass. Chest pain with normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors. – Prog Cardiovasc Dis, 1990;33:161-84.
5. Cooke, R. A., J. B. Chambers, A. Anggiansah et al. Chest pain and normal coronary arteries: a clinical evaluation with oesophageal function tests, exercise ECG, end tidal CO₂ measurement and psychiatric scores [abstract]. – Eur Heart, J 1991;12(suppl):103-92.
6. Ehler, U., D. H. Hellhammer. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. – Psychoneuroendocrinology, 2000;25, 1-35.
7. Garcia-Campayo, J., C. Sanz-Carillo. Topiramate as a treatment for pain in multisomatoform disorder patients: an open trial. – Gen Hosp Psychiatry, 2002;24, 417-421.
8. Kaski, J. C. Chest pain and normal arteriograms: role of "microvascular spasm". – Lancet, 1998;351:1144-5.
9. Kapfhammer, H. P., H. Gündel, (Hrsg). Psychotherapie der Somatisierungsstörungen. – Thieme, Stuttgart, 2001;117-139
10. Klein, R., P. A. Berg. Diagnostic relevance of antibodies to serotonin and phospholipids in fibromyalgia syndrome. – J Rheumatol, 2002;29, 395-396.
11. Maes, M., A. H. Lin, L. Delmeire et al. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. – Biol Psychiatry, 1999;45, 833-839
12. Mayou, R, B. Bryant. Quality of life after coronary artery surgery. – Q J Med, 1987;239:239-48.
13. Moldofsky, H., J. J. Warsh. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism („fibrositis syndrome“). – Pain, 1978;5, 65-71.
14. Neeck, G., W. Riedel. Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress? – Baillieres Clin Rheumatol, 1994;8, 763-775.
15. Oosterbaan, D. B., A. J. van Balkom, C. A. van Boeijen. An open study of paroxetine in hypochondriasis. – Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2001;25, 1023-1033.
16. Rief, W., A. Hennings, S. Riener, F. Enteneuer. Psychobiological differences between depression and somatization. – J Psychosom Res, 2010;68, 495-502.
17. Russell, I. J., J. E. Michalek, G. A. Vipraio et al. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. – J Rheumatol (Suppl. 19), 1989;158-163.
18. Ströhle, A., A. Mundt, A. Kupsch et al. Pregabalin in patients with antidepressant treatment resistant somatoform disorders. A case series. – J Clin Psychopharmacol, 2007; 27, 537-539.
19. Schwarz, M. J., M. Spath, H. Muller-Bardorff. Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. – Neurosci Lett, 1999;259, 196-198.
20. Vassallo, C. M., E. Feldman, T. Peto et al. Decreased tryptophan availability but normal postsynaptic 5-HT_{2c} receptor sensitivity in chronic fatigue syndrome. – Psychol Med, 2001;31, 585-591

ОБИКОЛКАТА НА ТАЛИЯТА ПРИ ПРЕПУБЕРТЕТНИ ДЕЦА ПРЕДСКАЗВА АРТЕРИАЛНОТО НАЛЯГАНЕ И НАЛИЧИЕТО НА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

Й. Йотов¹, С. Галчева², В. Йотова² и Е. Дянков²

¹Втора клиника по кардиология, ²Катедра по педиатрия,
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

BLOOD PRESSURE AND HYPERTENSION ARE PREDICTED BY WAIST CIRCUMFERENCE IN PREPUBERTAL CHILDREN

Y. Yotov¹, S. Galcheva², V. Iotova² and E. Dyankov²

¹Second Cardiology Clinic, ²Department of Pediatrics,
UMHAT “Sv. Marina” – Varna

Резюме.

Целта на настоящото проучване е да се оцени връзката между затлъстяването и артериално налягане (АН) при здрави градски деца преди пубертета. Общо 168 ученици (46% момчета) на средна възраст $8,1 \pm 1,2$ години (6-10 години) са включени в изследването. Ръстът, теглото и обиколката на талията (ОТ), както и систолното и диастолното АН са измерени по стандартна методология. ОТ и индексът на телесна маса (ИТМ) се корелират с измерванията на АН. Множествени линейни и логистични регресионни анализи са извършени за оценка на ефекта от затлъстяване върху АН и наличието на артериална хипертония (АХ). АН е по-високо при момчетата и момичетата с наднормено тегло. ОТ силно корелира с АН: $r = 0,74$ за систолното, $r = 0,68$ за диастолното, $r = 0,74$ за средното, и $r = 0,35$ за пулсовото налягане. ОТ е единственият значим фактор, свързан със систолното и пулсовото АН, докато ИТМ е най-важен за диастолното АН при линейния регресионен анализ. Хипертония е налице при повече от 50% от децата с наднормено тегло. Рискът за развитие на АХ е бил 3.81 (95% CI = 1.68-9.65) пъти по-висок, ако детето преди пубертета е имало по-голяма ОТ. **Изводи:** АН корелира силно с мерките за затлъстяване при градски деца преди пубертета. ОТ и ИТМ са предсказващи по различен начин за отделните видове измервания на АН. Централният тип затлъстяване е по-значителен предиктор за АХ и високо нормално АН в сравнение с ИТМ.

Ключови думи:

деца преди пубертета, затлъстяване, артериално налягане, хипертония

Адрес

Доц. д-р Й. Йотов, дм, Втора клиника по кардиология, УМБАЛ „Света Марина“, бул. “Христо Смирненски” 1, 9010 Варна, тел: +35952 978 373, факс: +35952302933, e-mail: y_yotov@yahoo.com

за кореспонденция:

Summary.

The aim of our study was to assess the relation between obesity and blood pressure (BP) in healthy urban prepubertal children. Overall, 168 school children (46% boys), at a mean age 8.1 ± 1.2 years (6-10 years), were enrolled. Height, weight and waist circumference (WC), as well as systolic and diastolic BP, were measured using standard methodology. WC and body mass index (BMI) were correlated with BP measurements. Multiple linear and logistic regression analyzes were performed for the effect of adiposity on BP and hypertension status. BP was higher in boys and girls with overweight. WC was highly correlated with BP – $r = 0.74$ for systolic, $r = 0.68$ for diastolic, $r = 0.74$ for mean, and $r = 0.35$ for pulse pressure. WC was the only significantly related factor with systolic and pulse BP while BMI was most important for the diastolic and mean BP in the linear regression analyzes. Hypertension was present in more than 50% of the obese children. The risk of being hypertensive was 3.81 (95%CI = 1.68-9.65) times if the child had a large WC in prepuberty. Conclusions: BP highly correlates with adiposity measures in urban prepubertal children. WC and BMI are differentially associated with the BP measurements. The central adiposity is a more significant predictor of hypertension and high normal BP compared to BMI.

Key words:

prepubertal children, obesity, blood pressure, hypertension

Address

Asoc. Prof. Y. Yotov, MD, PhD, Second Cardiology Clinic, UMHAT “Sv. Marina”, 1 Hristo Smirnenski blvd., Bg – 9010 Varna, tel: +35952 978373, fax: +35952302933, e-mail: y_yotov@yahoo.com

for correspondence:

ВЪВЕДЕНИЕ

Артериалната хипертония (АХ) е свързана със сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност в световен мащаб и е водещ рисков фактор, който допринася за непрекъснатото увеличаване на разпространението на сърдечно-съдовите заболявания [1, 2]. От друга страна, наднормената телесна маса е шестият най-важен рисков фактор, допринасящ за общата тежест на заболяванията в света [3]. Въз основа на популационни изследвания се прави извод, че най-малко 2/3 от разпространението на хипертония може да се дължи пряко на затлъстяването [4].

Свързаните със затлъстяването метаболитни нарушения и увреждането на функцията на сърдечно-съдовата система могат да присъстват още в ранна детска възраст и те прогресират безсимптомно в продължение на десетилетия, преди клиничната изява [5-7]. Затлъстяването е хронично състояние, повлияно от различни генетични и екологични фактори, и продължава и в зряла възраст [8]. Днес стойността на ИТМ като адекватна мярка на затлъстяването в детска възраст се оспорва [9, 10]. Обиколката на талията (ОТ) е опростена алтернативна мярка, която се явява по-добър маркер за централното затлъстяване и е по-тясно свързана с висцералната мастна тъкан.

Артериалното налягане (АН) се изследва най-вече при деца и юноши в училищна възраст [11], но има ограничен брой проучвания през предпубертетната възраст, които да свързват масата на торса с измервания на АН [12-17] при различни етноси и раси.

Целта на настоящото проучване е да се оцени връзката между затлъстяването и артериалното налягане при здрави предпубертетни градски деца в България и наличието на артериална хипертония сред тях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Дизайн на проучването

Извадка от 168 здрави предпубертетни деца (78 момчета и 90 момичета), на възраст от 6-10 години (средна възраст $8,1 \pm 1,2$ години, без разлика във възрастта по пол) взеха участие в проучването. Те са част от представително срезово проучване сред извадка от училищата във Варна за установяване на нормалните перцентилни криви за ОТ при български деца и юноши [18], осъществено чрез телефонен или личен контакт. Участниците представляват 12% от възрастовата подгрупа в първоначалното изследване. Критериите за изключване са: наличие на остро заболяване и хронични заболявания, вече развили

се признаци на пубертет. Общият брой на анализирани индивиди в крайна сметка бе 167, 1 момиче е изключено поради липсващи данни за АН. Протоколът е одобрен от Комитета по етика на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, и е взето писмено информирано съгласие от родителите и децата преди включването им в проучването.

Антропометрични мерки

Всички антропометрични мерки бяха измерени от един и същ добре обучен изследовател (С. Г.). Теглото бе измервано с точност до 0,1 kg с помощта на калибрирана цифрова теглилка (TANITA Ltd., West Drayton, Middlesex, UK), като участниците бяха претеглени в изправено положение, боси и облечени в леки дрехи. Ръстът бе измерван с точност до 1 mm с преносим стадиометър (Seca Ltd., Хамбург, Германия), като детето бе в изправено положение и главата бе в равнина Франкфурт. ОТ бе измервана с точност до 1 mm с гъвкава, нееластична лента по средата между десетото ребро и кръста на илиачната кост в края на спокоен експириум. ИТМ бе изчислен като тегло (kg)/ръст² (m²). Пубертетното развитие бе оценено клинично по наличието на вторични полови белези в съответствие с критериите на Tanner.

Измерване на артериалното налягане

Артериалното налягане (АН) бе измервано от двама изследователи (Е. Д., С. Г.). Измерванията бяха извършвани с помощта на живачен сфигмоманометър KaWeM5 (Kirchner & Wilhelm GmbH+ Co. KG, Asperg, Германия), на по-слабата ръка на нивото на сърцето, като децата са били в покой най-малко 30 min. Подбрани бяха размери на маншета, подходящи за съответната възраст [19]. Три отчитания бяха направени през 2-минутни интервали и средната стойност на последните две бяха взети за систолното АН (САН) и диастолното АН (ДАН). Средното артериално налягане (СрАН) и пулсовото налягане (ПН) бяха изчислени по установени формули.

Лабораторни изследвания

Венозни кръвни проби бяха събрани от всички участници в легнало положение след 12 часа гладуване през нощта. Високочувствителен С-реактивен протеин (hsCRP) бе изследван по метода ELISA с установен търговски кит (DRG International, Inc., NJ, USA).

Определения за артериална хипертония и затлъстяване

АХ бе определена като САН или ДАН над специфичния за възрастта, пола и ръстта 95-и перцентил [20]. Участниците със САН или ДАН между 90-и и 95-и перцентил бяха определени като такива с „високо нормално АН“. Централното затлъстява-

не бе оценено въз основа на българския стандарт за възрастово и полово специфична ОТ [18] и децата бяха разделени в три категории: „нормално тегло“ (от 25-и до < 75-и пересентил), „деца в риск“ (от 75-и до < 90-и пересентил) и „абдоминално затлъстяване“ (\geq 90-и пересентил). Затлъстяването бе дефинирано също и като \geq 95-ия възрастово и полово специфичен пересентил на ИТМ според критериите на Cole и сътр. [21] Ние използвахме мерките за централно затлъстяване като определящи за затлъстяване, а другият начин на дефиниране бе използван само в отделни случаи.

Статистически анализ

Нормалното разпределение на всички променливи бе оценено по формални методики и бе извършена логаритмична трансформация на ИТМ, триглицеридите (ТГ) и hsCRP преди по-нататъшната статистическа обработка. Резултатите са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение (SD) или медиана (интерквартилен обхват) за непрекъснати променливи и като брой (%) за бройни такива. Бяха изчислени също така и нормализирани стойности (Z-скор) за мерките на АН. Анализ на вариабилността (ANOVA) за тренд или t-тест на Student за независимите променливи бяха използвани за тестване на значението на връзката между всички хемодинамични измервания и степента на централно затлъстяване или по пол. Корекция на р-стойността по метода на Bonferroni бе приложена при множествени сравнения между нормалната група, тази в риск и със затлъстяване. Тестът за χ^2 бе използван за анализ на пропорционални променливи. Статистическа достоверност беше приета при стойности на $p < 0.05$.

Парциални корелационни коефициенти по Pearson, след корекция за възраст и пол, бяха изчислени за определяне на линейна корелационна зависимост между САН, ДАН, ПН, СрАН и ОТ и логаритмично трансформирания ИТМ.

Поетапен стъпков линеен регресионен анализ бе приложен за изследване на връзката между АН и мерките за затлъстяването – ОТ и ИТМ. Всички модели включваха всяка една мярка на АН като зависима променлива и ОТ, логаритмично трансформирания ИТМ, възрастта, пола, теглото и ръста при раждане и наличието на фамилна анамнеза за хипертония (да, не) като независими променливи.

Приемно-оперативни криви (ROC) бяха създадени, за да се направи оценка на ролята на различните предиктори на затлъстяването за правилно класифициране на всеки участник като имащ нормално или високо АН (високо нормално или АХ). Като референтна бе използвана кривата на статус на затлъстяване, дефиниран по най-горните персентили едновременно на ОТ и на ИТМ.

Номинален логистичен регресионен модел бе създаден, за да се открие най-добрият предиктор за категориите АН. В него бяха включени артериалната хипертония като зависима променлива с трите си категории – нормално кръвно налягане, високо нормално и АХ, и категориите на ОТ, на ИТМ, възрастта, пола и фамилната анамнеза за хипертония като независими променливи. Бинарен логистичен регресионен модел бе изграден за отчитане на ефекта на затлъстяването върху наличието на АХ в тази възрастова група. Моделът включваше наличие на АХ (да/не) като зависима променлива и ОТ като категорична променлива (последният квартил спрямо по-ниските три квартила), коригиран статистически за логаритмично трансформирания ИТМ, пола, възрастта и фамилната анамнеза за хипертония. Бе приложен стъпков обратен подбор на променливите по метода на Wald, при ниво на значимост $p < 0.1$ за оставане в модела.

За анализите бе използван софтуерен пакет SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

РЕЗУЛТАТИ

Исходните данни на всички участници са представени в табл. 1.

Измерванията на АН по пол и ниво на коремно затлъстяване са представени в табл. 2. Не са намечени различия по пол, с изключение на ПН, която е значително по-високо при момчетата, отколкото при момичетата – 42.56 ± 8.61 срещу 42.17 ± 6.68 mm Hg ($p = 0.029$). Очевидна е значимата тенденция на по-високо АН с увеличаване на наднорменото тегло. Мерките за АН не се различават, без значение по какъв начин е оценено затлъстяването и затова са представени само резултатите за абдоминално затлъстяване.

Парциалните корелационни коефициенти, коригирани за пол и възраст, между ОТ и АН са за: САН, $r = 0.74$, ДАН, $r = 0.68$; СрАН, $R = 0.74$ и за ПН, $R = 0.35$ ($p < 0.0001$ за всички сравнения). ОТ обяснява повече от 50% от дисперсията на САН, като показателят за това R^2 и за другите измервания на АН е приблизително същия (не е показано). Линейните регресионни модели показаха, че различните мерки за затлъстяване имат различен ефект върху отделните измервания на АН. ОТ бе сигнификантната независима променлива за САН, с бета-коефициент 0.93 , $p < 0.0001$, и за ПН – $\beta = 0.31$, $p < 0.0001$ (заедно с наличието на фамилна анамнеза за хипертония), докато lnИТМ е най-важен за ДАН – $\beta = 33.07$, $p < 0.0001$, и за СрАН – $\beta = 37.48$, $p < 0.0001$.

По-голямата част от децата с наднормено тегло са с високо АН. Техният хипертоничен статус в зави-

симост от наличието на затлъстяване по категории е представен на фиг. 1. Като цяло 24,4% (41) от децата са имали хипертония и 12,5% (21) са имали високо нормално АН, без разлика между половете.

Категориите на ИТМ и ОТ са до голяма степен припокриващи се, но тези за ОТ са по-близо до категориите, определящи затлъстяването и по двата метода. ROC кривите на различно определени категории затлъстяване да предскажат наличието на АХ са показани на фиг. 2. Налице е по-добро съгласие за тези на ОТ, с площ под кривата (AUC) 0,83, 95% CI 0,76-0,89, и съответно 0,84, 95% CI 0,78-0,90, докато

категиите на ИТМ не прогнозираат толкова добре – AUC 0,74, 95% CI 0,66-0,81 ($p < 0,0001$ за тестване на нулевата хипотеза AUC = 0,5 за всички криви).

Логистичният регресионен анализ определи ОТ като най-добър предиктор на наднормено АН (табл. 3). Бинарната логистична регресия показва, че присъствие на участник в най-високия квартил на ОТ увеличава риска му от развитие на АХ 3,81 пъти (95% CI 1,68-9,65) в сравнение с принадлежност към другите квартилите, коригирани за възраст, пол, ИТМ и фамилна анамнеза за хипертония ($p = 0,001$).

Таблица 1. Клинични характеристики на пубертета при деца по категории в зависимост от обиколката на талията

	Нормално тегло (n = 62)	Деца в риск (n = 37)	Абдоминално затлъстели (n = 69)	p
Възраст (год.)	7.8 ± 1.4	8.3 ± 1.1	8.2 ± 1.1	NS ††
N (мъже/жени)	25/28	19/27	34/34	NS ††
Телесно тегло (kg)	24.6 ± 5.1	36.3 ± 5.4	45.3 ± 7.1	<0.0001 ††
Ръст (m)	1.24 ± 0.09	1.34 ± 0.07	1.38 ± 0.09	<0.0001 †
ИТМ (kg/m ²)	18.0 (17.0 - 20.0)	24.2 (23.0 - 26.1)	28.7 (27.3 - 30.7)	<0.0001 ††
ОТ (cm)	54.7 ± 3.9	65.8 ± 4.2	77.1 ± 5.3	<0.0001††
hsCRP (mg/l)†	0.5 (0.2-1.7)	1.4 (0.7-2.3)	2.5 (1.4-5.3)	<0.01††

Данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение (SD), медиана (интерквартилен ранг) или брой лица. Сравнения: * – между нормално тегло и рисковата група; † – между нормално тегло и абдоминално затлъстяване; ‡ – между група в риск и абдоминално затлъстяване.

NS – незначима. ИТМ – индекс на телесна маса; ОТ – обиколка на талията; hsCRP – високочувствителен C-реактивен протеин.

† Анализът е извършен след изключване на участници с нива на hsCRP > 10 mg/l (n = 137).

Таблица 2. Мерки на артериалното налягане и Z-скор на артериалното налягане по пол и категория на затлъстяване

Мярка на АН	Нормално ТТ (n = 62)		Деца в риск (n = 37)		Абдоминално затлъстяване (n = 69)		p за тренд
	Момчета	Момичета	Момчета	Момичета	Момчета	Момичета	
САН mm Hg	96.38 ± 7.87	99.18 ± 10.43	109.27 ± 6.95	108.18 ± 8.03	119.32 ± 9.76	117.06 ± 8.12	< 0.0001
ДАН mm Hg	58.21 ± 4.69	58.82 ± 6.72	65.07 ± 3.84	67.50 ± 4.60	73.74 ± 9.55	72.18 ± 8.60	< 0.0001
ПН mm Hg	38.17 ± 5.61	40.36 ± 6.29	44.20 ± 7.79	40.68 ± 7.39	45.59 ± 9.63	44.88 ± 5.78	< 0.0001
СрАН mm Hg	70.92 ± 5.32	72.26 ± 7.59	79.79 ± 3.53	81.05 ± 4.84	88.92 ± 8.48	87.12 ± 7.99	0.001
Z-скор САН	-0.93 ± 0.59	-0.76 ± 0.88	0.03 ± 0.52	0.00 ± 0.68	0.78 ± 0.73	0.74 ± 0.69	< 0.0001
Z-скор ДАН	-0.81 ± 0.47	-0.79 ± 0.73	-0.12 ± 0.39	0.16 ± 0.50	0.75 ± 0.96	0.67 ± 0.94	< 0.0001
Z-скор ПН	-0.51 ± 0.65	-0.27 ± 0.94	0.19 ± 0.91	-0.22 ± 1.11	0.35 ± 1.12	0.41 ± 0.87	< 0.0001
Z-скор СрАН	-0.91 ± 0.51	-0.81 ± 0.79	-0.07 ± 0.34	0.10 ± 0.50	0.81 ± 0.81	0.73 ± 0.83	0.001

Данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение (SD). ТТ – телесно тегло; САН – систолно артериално налягане; ДАН – диастолно артериално налягане; ПН – пулсово налягане; СрАН – средно артериално налягане

Таблица 3. Съотношение на вероятностите тест на номиналния логистичен регресионен модел със зависима променлива артериална хипертония или високо нормално кръвно налягане, референтната категория е нормално систолно и диастолно артериално налягане

А. Краен множествен номинален модел логистична регресия с тествани променливи и степента на значимост

Променлива	-2 log likelihood на редуцирания модел	Chi-Square*	df	Значимост
Начало	193.006	0.000	0	–
Възраст	194.724	1.718	2	0.424
Пол	193.299	0.293	2	0.864
ФА за АХ	196.478	3.472	2	0.176
ОТ категории	220.216	27.210	4	< 0.0001
ИТМ категории	202.636	9.630	4	0.047

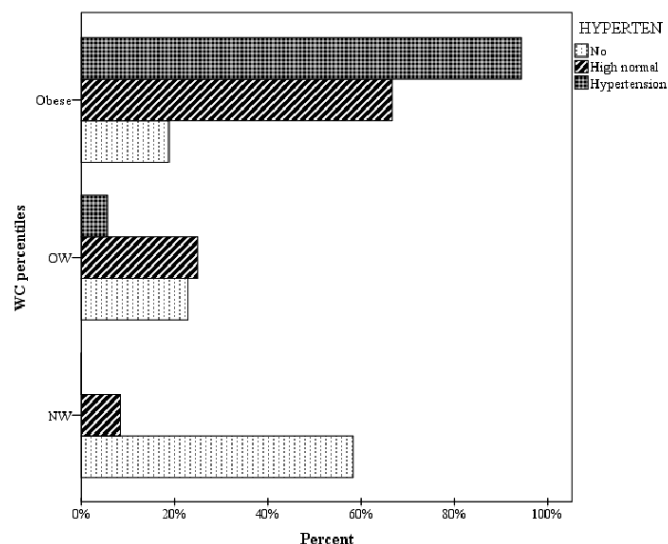
* χ^2 статистика е разликата в -2 log-likelihoods между окончателния модел и редуцирания модел. Редуцираният модел се образува след изключване на ефекта на дадената променлива от крайния модел. Нулевата хипотеза е, че всички параметри на тези променливи са 0
ФА за АХ – фамилна анамнеза за артериална хипертония; ОТ – обиколка на талията; ИТМ – индекс на телесна маса

Б. Съотношение на шансовете (OR) за артериална хипертония и високо нормално налягане според нивото на коремното затлъстяване, което е дефинирано според категориите на обиколката на талията, и след корекция за възраст, пол, фамилна анамнеза за артериална хипертония и индекс на телесна маса. Референтната категория е деца с нормално тегло

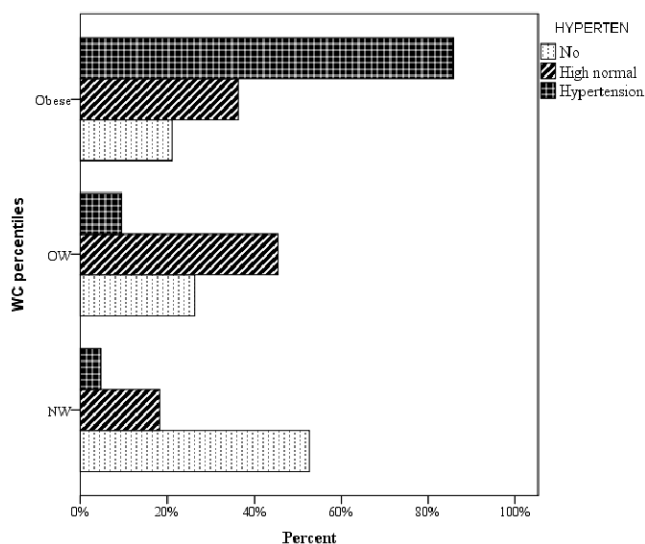
Променливи	OR	95% CI	p
Хипертония с/у нормално АН			
Деца в риск	11.78	1.27-109.09	0.03
Затлъстяване	14.98	3.99-56.23	< 0.0001
Високо нормално АН с/у нормално АН			
Деца в риск	4.56	0.37-56.82	0.239
Затлъстяване	7.84	1.75-35.12	0.007

АН – артериално налягане

А. Момчета

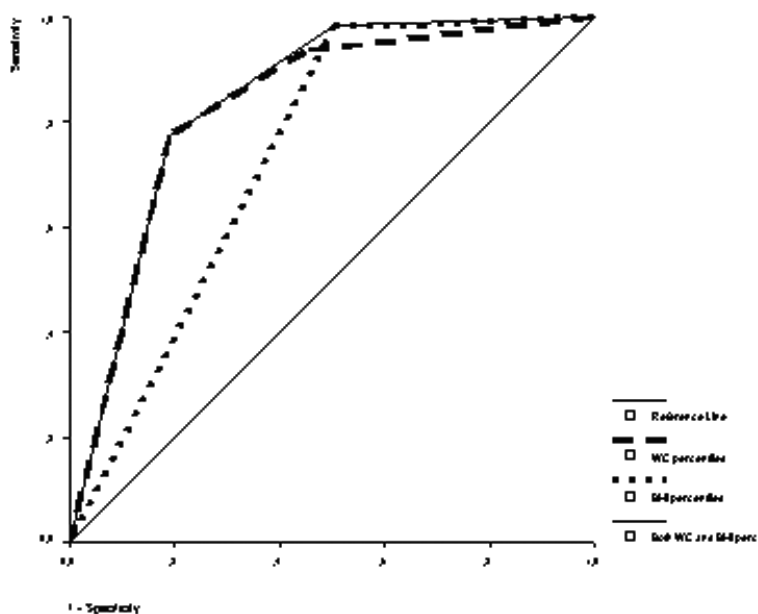


Б. Момичета



BP – артериално налягане; **WC** – обиколка на талията; **Obese** – затлъстяване; **OW** – наднормено тегло; **NW** – нормално тегло; **Hypertension** – артериална хипертония; **High normal** – високо нормално артериално налягане.

Фиг. 1. Относителен дял на случаите според категории на артериална хипертония и на абдоминално затлъстяване, стратифицирани по пол



Фиг. 2. ROC криви на затлъстяване, измерено по ИТМ, обиколката на талията или и по двете, за да се прогнозира наличие на артериална хипертония или високо нормално кръвно налягане при здрави деца преди пубертета

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото изследване се оценява ефектът на затлъстяването върху АН при предпубертетни деца от градовете. Въпреки че отдавна е установена положителната връзка между затлъстяването и високото АН при възрастни [22, 23], има само няколко изследвания, които проучват тази връзка в детството. Повечето от данните са за ефекта от ИТМ при юноши за развитие на бъдещи сърдечно-съдови събития, включително АХ [24, 25].

Намерихме средна разлика в АН 20/14 mm Hg между децата със и без затлъстяване преди пубертета. Това е повече от установената разлика от други изследователи в предишни изследвания. Разликата в АН в изследването на Maffeis и сътр. [13] е била 13/7 mm Hg. АН в групата със затлъстяване е сравнимо с нашите резултати, но те са измерили значително по-ниско АН при децата с нормално тегло. В едно наскоро публикувано проучване от E. Falaschetti и сътр. [12], който представи данни при над 7000 полово несъзрели деца, средната разлика в АН е била 11/4 mm Hg при момчетата и 12/5 mm Hg за момичетата. Възможно обяснение за наблюдаваната разлика е наличието на остатъчна стохастична грешка на наблюдателя, която не може да бъде напълно елиминирана. Въпреки че лекарите, които измерваха АН, бяха частично заслепени за целите на изследването, визуалната оценка на структурата на изследваното лице може да е повлияла на точността на измерванията им. Това обаче може само да усили възможния ефект на затлъстяването върху АН, но не и да промени посоката на взаимовръзката. На второ място, ефектът на големината на маншета на апаратите за измерване на АН в гранична възраст, каквато е предпубертетът, може да повлияе на получените от нас резултати, но отново това може да има само влияние върху прецизността на измерването, но не и на посоката на ефекта [26]. Най-сетне, съществува вероятност и за кохортен ефект и общият риск от общо и коремно затлъстяване да е бил по-нисък в момента, когато другите изследователи са разглеждали тяхната популация.

Ние открихме, че има линейно нарастване на АН с квантилите на ОТ и ИТМ. Този извод потвърждава предишни наблюдения за ефекта на затлъстяването върху АН в предпубертетна възраст [2, 13]. Множествената линейната регресия показва дивергентен ефект на различните мерки за затлъстяване върху АН. ОТ е по-важен фактор за САН и ПН, докато ИТМ е по-значим за ДАН и СРАН. По-голямата част от случаите на хипертония в нашето изследване са дефинирани като такива въз основа на повишение на САН. Някои епидемиологични проучвания при възрастни показват, че САН е по-важно

за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност [27, 28]. По този начин прогностичен фактор като ОТ, който може да бъде потенциално повлиян още в началото на живота на индивида, би имал по-голям ефект върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност в по-напреднала възраст.

Корелацията между мерките на АН и затлъстяването е силно значими статистически, с изключение само на ПН, което показва умерена корелация. Намерената от нас корелация е по-висока, отколкото в проучване на латвийски учени [29], което само потвърждава по-значимата връзка между абдоминалното затлъстяване и артериалната хипертония.

Предсказващата сила на коремното затлъстяване за определяне на хипертоничното състояние е по-голяма от ефекта на ИТМ, както личи от логистичния регресионен модел. Отношението на шансовете в нашето изследване – 3,8, е сравнимо с намереното и от други автори [12, 17]. Falaschetti и сътр. [12] установяват, че наличие на наднормено тегло, измерено чрез ИТМ, е свързано в значителна степен с риск от развитие на АХ – OR = 3,3 за момчетата и 3,5 за момичетата, а рискът, свързан със затлъстяване, е бил дори още по-голям – OR = 10,7 и 13,5, съответно за двата пола. В селска общност в Канада наличието на статус на затлъстяване, оценен посредством персентилите на ИТМ, е било свързано с АХ и прехипертония [30]. Използваният от изследователите множествен логистичен регресионен модел е установил, че във възрастовата група 4-12 години шансът затлъстелите деца да имат предхипертония или развита АХ е съответно 5,4 (95% CI = 2,3-16,0) и 7,8 (95% CI = 3,2-19,0).

В литературата има разногласия коя мярка за затлъстяване – ИТМ или ОТ, е по-важна за предсказване на АХ при предпубертетни деца. В скорошно проучване на 5131 деца на възраст от 5-11 години категоризиране на затлъстяването и по телесно тегло, и по ОТ е свързано с повишен риск от попадане в една от трите различни категории абнормно АН: прехипертония, хипертония и преходна хипертония [31].

Нашето изследване е срезово по дизайн. Този тип проучвания обикновено са податливи на систематична грешка при оценка както на крайния резултатит, така и на факторите, влияещи върху него, тъй като се оценяват по едно и също време и е трудно да се разграничат. От друга страна, предпубертетният период на развитие при човека е сравнително кратък и проспективни проучвания са трудно осъществими. Освен това, на практика е трудно да се проведе подобно лонгитудинално проучване в детството. Набирането на референтната група е обикновено най-голямото предизвикателство в тези случаи, защото децата и родителите им, които биха участвали, са здрави доброволци и се намират трудно. Друг възможен недостатък на

това проучване е аускултаторният начин за измерване на АН, тъй като този метод е много податлив на междуизследователска вариабилност. Но нашето убеждение е, че грешката при измерване едва ли е диференцирана в двете групи и тя може само да промени силата на ефекта и засяга по-скоро точността, а не валидността на изследването.

Друг важен въпрос е дали измерваните затлъстяване и повишено АН при деца се проследяват и в зряла възраст. Наскоро публикуван обзор по темата показва, че затлъстяването в детска възраст губи своята прогностична способност за наличие на възрастова АХ, след коригиране за ИТМ при възрастни [8]. Нашето убеждение е обаче, че съществува подобна връзка и са необходими бъдещи лонгитудинални проспективни проучвания за доказването ѝ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето проучване показва, че АН силно корелира с мерките за затлъстяване при градски деца преди пубертета. Асоциацията с ОТ е по-силна за систолното артериално налягане и за пулсовото АН, докато ИТМ е свързан по-тясно с диастолното и средното артериално налягане. Централният тип затлъстяване е по-значим предиктор за развитие на артериална хипертония и на високо нормално АН, отколкото ИТМ. Това го прави като потенциално подходящ за намеса в началото на живота.

Проучването е частично финансирано от грант, получен от ESPE Research Fellowship и предоставен от компания Novo Nordisk, а също и от грант по проект от Фонд „Медицинска наука“ на Медицински университет, Варна

Библиография

1. Lawes, C. M., Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. – *Lancet*, 2008, 371:1513-1518.
2. Kearney, P. M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. – *Lancet*, 2005, 365: 2172-223.
3. Haslam, D. W., James W. P. Obesity. *Lancet*, 2005, 366: 1197-1209.
4. Krause, R. M., Winston M., Fletcher B. J. et al. Impact on cardiovascular disease. – *Circulation*, 1998, 98:1472-1476.
5. Narkiewicz, K. Obesity and hypertension – the issue is more complex than we thought. – *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 264-267.
6. Ritchie, S. A., Connell J. M. C. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. – *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007, 17: 319-326.
7. McCarthy, H. D. Body fat measurements in children as predictors for the metabolic syndrome: focus on waist circumference. – *Proc Nutr Soc*, 2006, 65: 385-392.
8. Owen, C. G., Whincup P. H., Orfei, L. et al. Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life? Evidence from observational studies. – *Int J Obes*, 2009, 33: 866-877.
9. Savva, S. C., Tornaritis M., Savva M. E. et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular risk factors in children than body mass index. – *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24:1453-1458.
10. Garnett, S. P., Baur L. A., Srinivasan S. et al. Body mass index and waist circumference in midchildhood and adverse cardiovascular disease risk clustering in adolescence. – *Am J Clin Nutr*, 2007, 86:549-555.
11. Ruiz, J. R., Ortega F. B., Loit H. M. et al. Body fat is associated with blood pressure in school-aged girls with low cardiorespiratory fitness: the European Youth Heart Study. – *J Hypertens*, 2007, 25:2027-2034.
12. Falaschetti, E., Hingorani A. D., Jones A. et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of prepubertal children. – *Eur Heart J*, 2010, 31(24): 3063-3072.
13. Maffeis, C., Pietrobelli A., Grezzani A. et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. – *Obes Res*, 2001, 9:179-187.
14. Yalcin, B. M., Sahin E. M., Yalcin E. Which anthropometric measurements is most closely related to elevated blood pressure? – *Fam Pract*, 2005, 22:541-547.
15. He, Q., Zhang X., He S. et al. Higher insulin, triglycerides, and blood pressure with greater trunk fat in Tanner 1 Chinese. – *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15: 1004-1011.
16. Freedman, D. S., Kahn H. S., Mei Z. et al. Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. – *Am J Clin Nutr*, 2007, 86:33-40.
17. Genovesi, S., Antolini L., Giussani M. et al. Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension. – *J Hypertens*, 2008, 26:1563-1570.
18. Galcheva, S. V., Iotova V. M., Yotov Y. T. et al. Waist circumference percentile curves for Bulgarian children and adolescents aged 6-18 years. – *Int J Pediatr Obes*, 2009, 4:381-388.
19. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. – *J Hypertens*, 2003, 21:1011-1053.
20. Lurbe, E., Cifkova R., Cruickshank J. K. et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. – *J Hypertens*, 2009, 27:1719-1742.
21. Cole, T. J., Bellizzi M. C., Flegal K. M., Dietz W. H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. – *BMJ*, 2000, 320:1240-1245.
22. Hajjar, I., Kotchen T. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. – *JAMA*, 2003, 290:199-206.
23. Doll, S., Paccaud F., Bovet P. et al. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. – *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, 26:48-57.
24. Freedman, D. S., Dietz W. H., Srinivasan S. R. Berenson G. S. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. – *Pediatrics*, 1999, 103:1175-1181.
25. Sorof, J., Daniels, S. Obesity hypertension in children. – *Hypertension*, 2002, 40:441-447.
26. Gillman, M. W. et Cook, N. R. Blood pressure measurement in childhood epidemiological studies. – *Circulation*, 1995, 92:1049-1057.
27. Benetos, A., Thomas, F., Bean, K. et al. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. – *Arch Intern Med*, 2002, 162:577-581.
28. Borghi, C., Dormi A., Ambrosioni E., Gaddi A. Brisighella Heart Study working party. Relative role of systolic, diastolic and pulse pressure as risk factors for cardiovascular events in the Brisighella Heart Study. – *J Hypertens*, 2002, 20(9):1737-1742.
29. Madrevica, I., Krikis J. et Ligere R. Waist circumference and BMI as predictors of arterial hypertension in childhood and adolescence in Latvia [Abstract]. – *Endocrine Abstracts*, 2007, 14: P241.
30. Salvadori, M., Sontrop, J. M., Garg, A. X. et al. Elevated blood pressure in relation to overweight and obesity among children in a rural Canadian community. – *Pediatrics*, 2008, 122:e821-e827.
31. Genovesi, S., Antolini, L., Giussani, M. et al. Hypertension, prehypertension, and transient elevated blood pressure in children: association with weight excess and waist circumference. – *Am J Hypertens*, 2010, 23:756-761.

СЪДОВИ ИНДЕКСИ – МАРКЕРИ ЗА ЛЕВОКАМЕРНА ДИСФУНКЦИЯ

Ж. Чернева^{1*}, З. Кунева² и Д. Василев²

¹Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, ²Клиника по кардиология
УМБАЛ, „Александровска“ – София

VASCULAR INDICES – MARKERS FOR LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION

Zh. Cherneva¹, Z. Kuneva² and D. Vasilev²

¹Department of Propedeutic of Internal Disease, ²Clinic of Cardiology
UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia

Резюме.

Увод: Клиничното значение на различните доплер-сонографски съдови параметри – сърце–глезен съдов индекс (cardio-ankle vascular index – CAVI) и интима–медия дебелина (intima–media thickness – IMT) на каротидните артерии, като маркери за левокамерна дисфункция и дисгликемия при пациенти с коронарна болест е все още неизяснено. **Цел:** Да се определи значението на показателите за артериална ригидност и атеросклероза на каротидните артерии като независими маркери за левокамерна дисфункция и дисгликемия при пациенти с коронарна болест. **Методи:** Нашето проучване включва 120 пациенти с установена коронарна болест. Оценени са доплер-сонографски показатели за артериална ригидност (CAVI) и атеросклероза (IMT). Измерени са различни ехокардиографски показатели за левокамерна диастолна дисфункция (E/E'), систолна дисфункция (ejection fraction – EF%), субклинична левокамерна дисфункция (глобална лонгитудинална левокамерна деформация – GLVS). Определена е плазмената концентрация на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}) и са дефинирани нарушенията на гликемията: предиабет при HbA_{1c} между 5,7-6,4% и диабет – HbA_{1c} > 6,4%. Изследвана е връзката между различните ехокардиографски показатели, метаболитни нарушения с CAVI и IMT. **Резултати:** Резултатите показват, че CAVI корелира със субклиничната левокамерна дисфункция (GLVS) (p = 0,033), а IMT е свързана с изявена левокамерна систолна дисфункция (EF%) (p = 0,025). Диабетът (p > 0,05), предиабетът (p > 0,05) и левокамерната диастолна дисфункция (p > 0,05) не показват асоциация с показателите за атеросклероза и артериална ригидност. **Заклучение:** Показателят за артериална ригидност на каротидните артерии (CAVI) може да бъде използван като надежден маркер за субклинична левокамерна дисфункция, а този за атеросклероза (IMT) – за изявена левокамерна систолна дисфункция. Това потвърждава, че артериалната ригидност (артериосклерозата) отразява най-ранните структурни и функционални промени на съдовете. Това трябва да я отличи от атеросклерозата, която е по-късно усложнение на възпалението и може да доведе до левокамерна систолна дисфункция.

Ключови думи:

атеросклероза, артериална ригидност, коронарна болест, левокамерна дисфункция

Адрес

Жейна Влаева Чернева, Катедра "Пропедевтика на вътрешните болести", УМБАЛ „Александровска“,

за кореспонденция:

ул. „Св. Георги Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 0889374028, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

Summary.

Background: The clinical significance of the different dopplersonographic vascular parameters – cardio-ankle vascular index – CAVI and intima media thickness – IMT of carotid arteries as predictors for left ventricular dysfunction and dysglycaemia in patients with coronary artery disease is still elusive. **Aim:** To determine the value of the various indices for arterial stiffness and atherosclerosis of the carotid arteries as independent markers for left ventricular dysfunction and dysglycaemia in patients with coronary artery disease. **Methods:** The study included 120 consecutive patients with stable angina. Doppler-sonographic markers for arterial stiffness (CAVI) and atherosclerosis (IMT) were evaluated. Various echocardiographic indicators for left ventricular diastolic dysfunction (E/E'), systolic dysfunction (ejection fraction – EF%), subclinical left ventricular dysfunction (global longitudinal left ventricular strain – GLVS) were determined. Plasma concentration of HbA_{1c} was measured and impairments of glycaemia were defined: prediabetes if HbA_{1c} is 5.7-6.4% and diabetes – HbA_{1c} > 6.4%. The correlation of all these echocardiographic indicators and metabolic impairments with CAVI and IMT was studied. **Results:** CAVI correlates with subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with coronary artery disease (p = 0,033). IMT is associated with left ventricular systolic dysfunction (p = 0,025). Diabetes, (p > 0,05), prediabetes (p > 0,05) and left ventricular diastolic dysfunction (p > 0,05) do not show any association with indices for atherosclerosis and arterial stiffness. **Conclusion:** Arterial stiffness of carotid arteries (CAVI) can be used as a reliable predictor for subclinical left ventricular dysfunction while atherosclerosis of the carotid arteries (IMT) may be a marker for left ventricular systolic dysfunction. This confirms that arterial stiffness (arteriosclerosis) reflects the earliest structural and functional changes. It should be differentiated from atherosclerosis which is a later complication of inflammation and can lead to left ventricular systolic dysfunction.

Key words:

atherosclerosis, arterial stiffness, coronary artery disease, left ventricular dysfunction

Address

Zheyana Vlaeva Cherneva, MD, PhD, Department of Propedeutic of Internal Disease, UMHAT “Aleksandrovska”,

for correspondence:

1 “Sv. Georgi Sofiyski” St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 889374028, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

*През време на изследването д-р Ж. Чернева работи в Клиника по кардиология, УМБАЛ “Александровска”

ВЪВЕДЕНИЕ

Атеросклерозата може да се разглежда в два аспекта: фиброза, свързана със съдовата ригидност и разтегливост; образуване на атероматозни плаки, водещи до структурни промени на интимата и медиата на съдовата стена. Дегенеративните промени на артериалните съдове, свързани с фиброза и артериална ригидност, се наричат артериосклероза. Тя е една от най-ранните прояви на структурни и функционални промени на артериалната стена. Сърце-глезен съдови индекс (cardio-ankle vascular index – CAVI) отразява степента на фиброза, а дебелината интима-медия (intima-media thickness – IMT) е индекс, свързан с формирането на атероматозни плаки. Високите стойности на CAVI и IMT са позитивно асоциирани със систолната хипертония, исхемичната болест, инсулта, сърдечната недостатъчност и предсърдното мъждене, които са водещи причини за смъртност в развитите и развиващите се страни. Неинвазивното определяне на показателите за артериална ригидност и атеросклероза е с важно клинично приложение, защото те са прогностични маркери за сърдечно-съдови заболявания [2, 3].

Ехокардиографските методи като тъканен доплер, спекъл трекинг характеризират по-точно както миокардната перфузия, така и механиката на миокардната контракция и релаксация (миокардна деформация). Те са надеждни методи за определяне на глобалната и регионалната сърдечна функция. Прилагат се за ранното диагностициране на левокамерната дисфункция преди развитието на левокамерна хипертрофия и сегментни нарушения в кинетиката [1].

От друга страна, връзката между миокардната перфузия и левокамерната функция е все още непълно изяснена. Чрез стрес-индуцираната исхемия може по-точно да се определят ранните диастолни нарушения. Систолното зашеметяване на миокарда продължава дори след възстановяване на сегментните нарушения на кинетиката. Определянето на глобалната лонгитудинална деформация (GLVS) във възстановителния период е надежден и обективен метод за ранното диагностициране на коронарната болест и подобряването на лечението при тези пациенти [4].

Целта на нашето проучване е да се определи значението на показателите за артериална ригидност и атеросклероза на каротидните артерии като независими маркери за левокамерна дисфункция и дисгликемия при пациенти с коронарна болест.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването включва 120 пациенти със стабилна стенокардия. Клинико-демографските характеристики на пациентите са представени в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-демографски показатели при пациенти със стабилна ангина

Пол, М:Ж	53:67 (44%:56%)
Възраст, год.	63.8 ± 11,47
Преживян миокарден инфаркт, n (%)	6 (5%)
Артериална хипертония, n (%)	113 (94%)
Известен захарен диабет, n (%)	32 (27%)
Предиабет, n (%)	50 (42%)
Дислипидемия, n (%)	96 (80%)
Тютюнопушене, n (%)	79 (66%)
Обструктивна сънна апнея, n (%)	8 (7%)
Периферна съдова болест, n (%)	2 (0,02%)
Предсърдно мъждене, n (%)	20 (17%)
Хронична бъбречна недостатъчност, n (%)	8 (7%)

Измерена е плазмената концентрация на HbA_{1c} и са диагностицирани нарушенията на гликемията. За предиабет се приемат нива на HbA_{1c} между 5,7-6,4%; за новооткрит захарен диабет – нива на HbA_{1c} над 6,4%. Определени са различни ехокардиографски показатели за левокамерна диастолна дисфункция (E/E'), левокамерна систолна дисфункция (фракция на изтласкване – ФИ%), субклинична левокамерна дисфункция (глобален лонгитудинален левокамерен стрейн – GLVS). Направена е доплер-сонографска оценка на артериалната ригидност (CAVI) и атеросклерозата на каротидните артерии (IMT).

Клинични методи

В изследваната група диагнозата стабилна стенокардия е поставена според препоръките на Европейското дружество по кардиология (2014). Препоръчва се използването на стъпков подход за вземане на решения при пациенти със съмнение за стабилна стенокардия. Процесът започва с клинична оценка на вероятността за наличие на стабилна стенокардия при даден пациент (определяне на РТР – предхождаща теста вероятност – стъпка 1). Стъпка 1 се последва от неинвазивен тест (обикновено чрез извършване на каротиден ултразвук) при пациенти с междинна вероятност за заболяването (стъпка 2). След поставянето на диагнозата се назначава оптимална медикаментозна терапия (OMT) и се извършва стратификация на риска от последващи събития (стъпка 3) – обикновено на базата на наличните неинвазивни тестове, за да се селектират пациентите, които биха имали полза от инвазивно изследване и реваскуларизация. В зависимост от тежестта на симптомите може да се извърши ранна инвазивна коронарна ангиография (ICA) с инвазивно потвърждение на значимостта на стенозата (FFR) и последваща реваскуларизация, заобикаляйки неинвазивните тестове в стъпки 2 и 3.

Ехокардиография

Диастолната левокамерна дисфункция е определена чрез съотношението E/E' , измерено чрез пулсов и тъканен доплер. Левокамерната систолна дисфункция е представена чрез ФИ%, изчислена по метода на Teicholz (Тайхолц) и Simpson (Симпсън). Субклиничната левокамерна дисфункция (глобален лонгитудинален левокамерен стрейн) е измерена чрез спекъл трекинг.

Доплер-сонография на каротидните артерии

Интима–медия дебелина (IMT) – индекс за формирането на атеросклеротични плаки, е представена като средната стойност на интима–медия, измерена 1 cm от бифуркацията на общата каротидна артерия. Сърце–глезен индексът (CAVI) – индекс за артериална ригидност и фиброза, е представен чрез бета-индекса (β), посредством ендотелен трекинг.

Статистически методи

Статистическият анализ е направен с помощта на SPSS 15.0. Дескриптивната статистиката е представена като абсолютни стойности или проценти. Променливите са отразени чрез средните и стандартните им отклонения ($\text{average} \pm \text{SD}$). За отхвърляне на нулевата хипотеза е прието ниво на значимост – $p < 0,05$. Използвани са тестове за определяне на разпределението (Kolmogorov–Smirnov и Shapiro–Wilk), както и сравнителен двуизвадков (Kolmogorov–Smirnov) анализ.

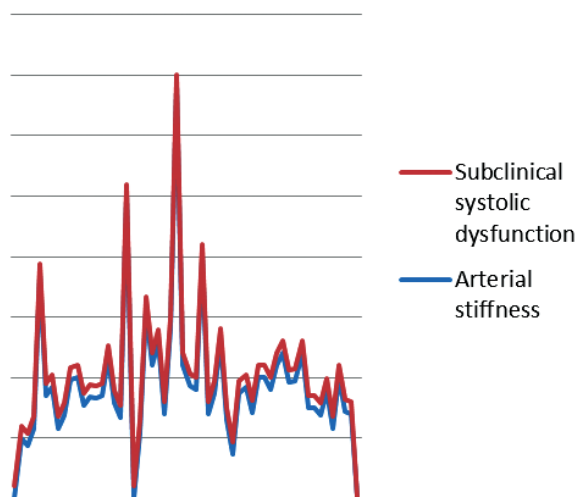
РЕЗУЛТАТИ

Съдови индекси, метаболитен статус и ехокардиографски параметри при пациенти със стабилна ангина

На табл. 2 е илюстрирана връзката между съдовите индекси, метаболитния статус и ехокардиографските параметри при пациенти със стабилна ангина. Съдовите индекси за артериална ригидност (CAVI) и атеросклероза (IMT) не показват корелация с метаболитния статус (диабет и предиабет) ($p > 0,05$). Не е установена връзка между диабета и предиабета с левокамерната дисфункция ($p > 0,05$). Обратно, съществува връзка между съдовите маркери и ехокардиографските параметри: маркерът за артериална ригидност (CAVI) ($p = 0,033$) корелира със субклиничната левокамерна дисфункция (глобален лонгитудинален левокамерен стрейн – GLVS) (фиг. 1) и за атеросклероза (IMT) ($p = 0,025$) с левокамерната систолна дисфункция (ФИ%). Резултатите не показват корелация между съдовите индекси (CAVI и IMT) и диастолната дисфункция ($p > 0,05$). Средните стойности и стандартни отклонения на съдовите показатели за артериална ригидност и атеросклероза при пациенти със и без субклинична левокамерна систолна дисфункция и левокамерна систолна дисфункция са представени в табл. 3.

Таблица 2. Корелация между съдовите индекси, метаболитния статус и ехокардиографските показатели при пациенти със стабилна ангина

	Съдови индекси	
	CAVI вляво/ CAVI вдясно	IMT вляво/ IMT вдясно
Метаболитен статус		
Захарен диабет – 32	$p = 0,39$	$p = 0,47$
Без захарен диабет – 88	$p = 0,93$	$p = 0,55$
Ехокардиографски показатели		
Диастолна дисфункция, $E/E' - 108$	$p = 0,91$	$p = 0,25$
Левокамерна систолна дисфункция, EF% – 12	$p = 0,68$	$p = 0,025$, $r = 0,048$
Субклинична ЛК дисфункция, GLVS – 84	$p = 0,033$, $r = 0,047$	$p = 0,32$



Фиг. 1. Връзка между артериалната ригидност (CAVI) и субклиничната ЛК дисфункция (GLVS)

Таблица 3. Средни стойности на CAVI и IMT при пациенти със и без субклинична левокамерна дисфункция и левокамерна систолна дисфункция

Групи пациенти в зависимост от ехокардиографските параметри	Съдови индекси	
	CAVI вляво/CAVI вдясно	IMT вляво/IMT вдясно, (mm)
Със субклинична левокамерна дисфункция – 84	$9,83 \pm 4,67/9,5 \pm 3,9$ $p = 0,033/0,029$ $r = 0,047/0,046$	$0,82 \pm 0,14/0,82 \pm 0,11$ $p = 0,32/0,92$
Без субклинична левокамерна дисфункция – 36	$8,72 \pm 4,58/8,4 \pm 4,9$ $p > 0,05$	$0,81 \pm 0,14/0,82 \pm 0,10$ $p > 0,05$
С левокамерна систолна дисфункция – 12	$11,9 \pm 7/11,2 \pm 5,3$ $p = 0,68/0,36$	$1,02 \pm 0,22/0,97 \pm 0,16$ $p = 0,025/0,036$ $r = 0,048/0,044$
Без левокамерна систолна дисфункция – 108	$9,27 \pm 4,34/9,4 \pm 4,09$ $p > 0,05$	$0,80 \pm 0,11/0,81 \pm 0,09$ $p > 0,05$

ОБСЪЖДАНЕ

Връзка между съдовите индекси за артериална ригидност (CAVI) и атеросклероза (IMT) и метаболитния статус (захарен диабет и предиабет)

Нашите резултати не показват асоциация между артериалната ригидност (CAVI) и дисгликемията (предиабет и диабет). Това потвърждава, че намаляването на еластичността на големите съдове е резултат от сложното взаимодействие между различни фактори. Артериалната ригидност е свързана както с възрастта, така и със заболявания като артериална хипертония, захарен диабет, при които сложни клетъчни механизми потенцират намаляването на еластичността на съдовата стена [6, 20].

Натрупването на крайните гликирани продукти е само един от сложните патофизиологични механизми за артериална ригидност. Те са резултат на неензимното гликиране на белтъците и образуване на кръстосани връзки с колагена и еластина, което води до увеличаване на ригидността на съдовата стена. От друга страна, крайните гликирани продукти стимулират възпалителен отговор – потенцират експресията на растежни фактори – p12(ras), (NF-κB), свободни радикали (ROS), цитокини. Последните намаляват съдовата еластичност, като активират матриксните металопроотеинази (MMP), предизвикват ендотелна дисфункция, увеличават гладкомускулния тонус и нарушават ендотелния отговор. По този начин се ускоряват атеросклерозата и съдовата увреда [20, 23].

Дисгликемията се установява често при пациенти с коронарна болест. Основна роля в общите патогенетични механизми между дисгликемията и коронарната болест играе персистиращото възпаление, за което допринася и хипергликемията. При пациенти с обезитет и нарушен глюкозен толеранс например са повишени нивата на IL-8 [11], което стимулира адхезията на моноцитите към ендотелните клетки, а при пациенти със захарен диабет – IL-18 и TNF-α [7, 8, 9].

Въпреки това не бе установена корелация между атеросклерозата (IMT) и дисгликемията (предиабет и захарен диабет) в нашето изследване. Това показва, че атеросклерозата при пациенти с дисгликемия е не само усложнение на хипергликемията. Вероятно е налице възпаление, което допринася за развитието и тежестта на коронарната болест, която е резултат на персистиращо възпаление. Съществуват голям брой възпалителни цитокини, които участват в него – интерлевкини, матриксини, острофазови белтъци, адхезионни молекули, хемокини – моноцитен хемоатрактантен протеин, тумор-некротичен фактор, интерферони и др. [10, 11, 13, 22]. Те играят важна роля в патогенезата на ате-

росклерозата – от първоначалната адхезия на клетки към ендотела до дестабилизиране на плаката и нейната руптура [10, 15, 21].

Ето защо за превенцията на коронарните инциденти е необходим едновременен контрол както на възпалението, така и на хипергликемията.

Връзка между съдовите индекси за артериална ригидност (CAVI) и субклиничната левокамерна дисфункция

Нашите резултати показват връзка между субклиничната левокамерна дисфункция, измерена като глобален лонгитудинален левокамерен стрейн (GLVS), и артериалната ригидност (CAVI), като не се установява такава корелация с атеросклерозата на каротидните артерии (IMT). Това потвърждава, че артериалната ригидност е една от най-ранните прояви на структурни и функционални промени в съдовото русло.

Лонгитудиналният strain се изчислява като процент на намаляване дължината на миокарда по време на систола, като базата се придвижва предимно към върха. Съществува възходящ градиент на стойностите на лонгитудиналния strain от основата към върха, като най-високите са тези на апикалните сегменти. Големината на деформацията (strain) е по-голяма в субендокарда в сравнение със субепикарда и поради намаляване на дължината, лонгитудиналният strain е с негативна стойност [5, 19].

Артериалната ригидност корелира с телесистолната еластичност и намаляването на пиковата скорост на систолно движение на митралния пръстен [18]. Понижената разтегливост на съдовата стена увеличава систолното и намалява диастолното артериално налягане, води до нарушение на миокардното кръвоснабдяване в резултат на намаленото коронарно перфузионно налягане и увеличава следнатоварването. По този начин се нарушава кръвотокът в миокарда и се редуцира функционалният коронарен резерв. Артериалната ригидност е свързана предимно с ранната диастолна левокамерна деформация в сравнение с другите ехокардиографски параметри [16, 17, 18, 24].

Mizuguchi et al. установяват, че левокамерната релаксация, измерена с двуразмерна спекъл трекинг ехокардиография (GLVS), корелира с артериалната ригидност на каротидните артерии – CAVI. Cut-off стойностите за миокардната деформация (GLVS) са приблизително – 16,7%, докато нормалните стойности са около – 20% [14].

Нашите резултати потвърждават, че CAVI е независим предиктор за сърдечно-съдови заболявания. Добавянето на CAVI към RAMA-EGAT score (скалата за оценка на сърдечно-съдовия риск при тайландци) значително подобрява диагностицирането на коронарната болест. Неговата оптималната гранична (cut-off) стойност е 8. При тази стойност се постига:

сензитивност – 92%; специфичност – 63%; точност – 70%, и се подобрява прогнозата на коронарната болест независимо от RAMA-EGAT [5, 16, 22].

Същевременно, не е установена статистически значима връзка между сърдечната дисфункция, оценена с ехокардиографски показатели за левокамерна диастолна дисфункция (E/E'), систолна дисфункция (EF%) и артериалната ригидност. Това потвърждава, че маркерът за артериалната ригидност (CAVI) е един от най-ранните прояви на структурни и функционални промени и може да бъде използван за скрининг при млади пациенти с умерен сърдечно-съдов риск.

Връзка между показателите за атеросклероза (IMT) и левокамерна систолна дисфункция

IMT на каротидната артерия, определена с доплер-сонография, е утвърден показател за атеросклероза. Дебелината интима-медия на каротидните артерии корелира с тази на аортата, установена чрез трансезофагеална ехокардиография. Това потвърждава, че IMT е надежден показател за системна атеросклероза.

Нашите резултати не показват корелация между атеросклерозата (IMT), субклиничната левокамерна дисфункция (GLVS) и левокамерната диастолна дисфункция (E/E'). Установена е статистически значима асоциация с изявената левокамерна систолна дисфункция (EF%). Това показва, че IMT може да се използва като сурогатен маркер за атеросклероза, свързан с образуването на атеросклеротични плаки и вероятна левокамерна систолна дисфункция [14, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показателят за артериална ригидност на каротидните артерии (CAVI) може да бъде използван като надежден показател за субклинична левокамерна дисфункция, а този за атеросклероза (IMT) – за изявена левокамерна систолна дисфункция. Това потвърждава, че артериалната ригидност (артериосклерозата) е първата клинична изява на оксидативния стрес, която отразява най-ранните структурни и функционални промени на съдовете. Това трябва да я отличи от атеросклерозата, която е по-късно усложнение на възпалението и може да доведе до левокамерна систолна дисфункция.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Abraham, T. et H Liang. Stress Echocardiography. – JACC, 53, № 8, 2009:706-8
2. Artis, N. et al. Two dimensional strain imaging: A new echocardiographic advance with research and clinical applications. – Int J Cardiol, 2008;123:240-248.
3. Bailey, A. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. – Mech Ageing Dev, 2001; 122: 735-55.

4. Biswas, M. et al. Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. – Echocardiography, 2013 Jan;30(1):88-105.
5. Blessberger, H. et T. Binder. Two dimensional speckle tracking echocardiography: Basic principles. – Heart, 2010;96: 716-722.
6. Dijk, J. et al. Increased arterial stiffness is independently related to cerebrovascular disease and aneurysms of the abdominal aorta: the second manifestations of arterial disease (SMART) study. – Stroke, 2004;35:1642-46.
7. Evenson, K. et al. Carotid artery intima-media thickness is closely related to impaired left ventricular function in patients with coronary artery disease: a single-centre, blinded, non-randomized study. – Cardiovascular Ultrasound, 2014, 12:39.
8. Fukuta, H. et al. Relationship Between Renal Function, Aortic Stiffness and Left Ventricular Function in Patients With Coronary Artery Disease. – Circ J, 2009; 73: 1740-1745.
9. Goldberger, Z. et al. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. – Am Heart J, 2010; 160: 701-714.
10. Ilyas, B. et al. Renal function is associated with arterial stiffness and predicts outcome in patients with coronary artery disease. – Q J Med, 2009; 102:18-191.
11. Jesmin, S. et al. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin resistant diabetic rats. – Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003; 23: 2021-6.
12. Kim, S. et al. Arterial stiffness and abdominal obesity are associated with the relaxation abnormality of left ventricle functioning older adults. – Circulation, 2005;111: 3384-90.
13. Laurent, S. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. – Stroke, 2003;34:1203-6.
14. Lorenz, M. et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. – Lancet, 2012; 379: 2053-2062.
15. Mattace-Raso, F et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. – Circulation, 2006;113:657-63.
16. Miyoshi, T. et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in human hypertension. – Korean Circ J, 2006;36:221-8.
17. Mizuguchi, Y. et al. Predictive value of associations between carotid arterial sclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular risk factors. – J Am Soc Echocardiogr, 2007; 20:806-812
18. Park, H. et al. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. – J Cardiol, 60 (2012) 372-376.
19. Seo, W. et al. The value of brachial-ankle pulse wave velocity as a predictor of coronary artery disease in high-risk patients. – Korean Circ J, 2010;40:224-229.
20. Shirwany, N, Zou M. Arterial stiffness: a brief review. – Acta Pharmacologica Sinica, (2010) 31: 1267-1276.
21. Sun, CH Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in human hypertension. – Korean Circ J, 2006;36:221-8.
22. Sutton-Tyrrell, K. et al. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. – Circulation, 2005;111: 3384-90.
23. Verzijl, N. et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. – J Biol Chem, 2000; 275: 39027-31.
24. Wang, H. et al. Descriptive study of possible link between cardio-ankle vascular index and homocysteine in vascular-related diseases. – BMJ, Open 2013; 3: e002483 doi:10.1136/bmjopen-2012-002483.

КАРДИОСЕЛЕКТИВЕН ТРОПОНИН I – ПРЕДИКТОР НА ПОВИШЕНА БОЛНИЧНА СМЪРТНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТРИ ИСКХЕМИЧНИ МОЗЪЧНИ ИНСУЛТИ

С. Дакова¹, З. Рамшева² и К. Рамшев¹

¹Клиника „Интензивна терапия“, ²Централна клинична лаборатория, ВМА – София

CARDIAC TROPONIN I AS A PREDICTOR OF INCREASED HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE?

S. Dakova¹, Z. Ramsheva² and K. Ramshev¹

¹Clinic of Intensive Care, ²Central Laboratory, Medical Military Academy – Sofia

Резюме.

Повишаването на нивата на серумния тропонин при пациенти с остри исхемични мозъчни инсулти (ОИМИ) е често срещана лабораторна констелация, придружена най-често с различни ЕКГ промени. Точната интерпретация винаги е предизвикателство, тъй като няма единно становище дали се касае за остър коронарен синдром или за вторично настъпили увреждания в сърдечния миокард, както и каква точно е прогностичната им стойност. **Цел:** Основната цел на нашето проучване бе да се проследят и анализират данни от пациенти с ОИМИ. Бяха проследени нива на серумен тропонин I (сТnI) с цел да се проучи тяхното отношение към болничната смъртност. **Материали и методи:** В проучването бяха включени 218 пациенти на възраст над 18 год., хоспитализирани в Клиника „Интензивна терапия“ – ВМА, за периода 11.2012-11.2014 г. Ретроспективно анализирахме серумни нива на тропонин I при приемане (на 1-ви ден), на 3-ти ден и 5-ти ден от началото на заболяването. **Резултати:** Статистическата обработка на данните показва, че повишени нива на серумен тропонин са независим фактор за болнична смъртност. И при трите измервания повишение имаше основно в групата на пациентите с ОИМИ, починали по време на болничното лечение. Анализите доказаха, че връзката тропонин–болнична смъртност е силна, достоверна и статистически значима и в трите времеви момента ($P < 0,0001$). **Заключение:** Кардиоселективният тропонин I е силен независим фактор, който предсказва по-висока болнична смъртност при пациенти с ОИМИ. Това ни дава основание да предложим рутинно проследяване на сТnI с цел ранна стратификация на високо рисковите пациенти.

Ключови думи:

Остър исхемичен инсулт, тропонин, болнична смъртност

Адрес

за кореспонденция:

Д-р Северина Цецкова Дакова, Клиника "Интензивна терапия", ВМА, ул. „Св. Георги Софийски“ № 3, 1606 София, тел. 0889283753, e-mail: erin_sd@abv.bg

Summary.

Background: Elevated cardiac troponin levels after acute ischemic stroke (AIS) are common laboratory constellation in Intensive Care Unit (ICU), accompanied most often by different ECG abnormalities. The challenge is to understand in details every single case, just because the pathogenesis of these secondary myocardial injury is not clear enough. The prognostic value of elevated cardiac troponin I (cTn I) is still discussed. **Objective:** The aim of our study was to analyze data from patients with AIS and to investigate if elevated levels of cTnI in those patients are able to predict higher in-hospital mortality. **Materials and Methods:** The study included 218 patients aged over 18, who were admitted in Clinic of Intensive Care (MMA) in a two-year period between November 2012 and November 2014. We analyzed retrospectively the serum levels of troponin I in 218 patients at the admission (day 1), days 3 and 5. **Results:** The statistical data analysis showed that elevated levels of cardiac troponin are independent predictor of in-hospital mortality. All three measurements were mainly elevated in group of patients AIS died in hospital. On logistic regression analysis the relationship between troponin and mortality was strong, reliable and statistically significant for all three measurements ($P < 0.0001$). **Conclusion:** The cTn I is strong independent predictor of higher hospital mortality in patients with AIS. This allows us to offer routine monitoring of cTnI in ICU for early stratification of high risk patients with AIS.

Key word:

acute ischemic stroke, cardiac troponin I, in hospital mortality

Address

for correspondence:

Severina Tsetsikova Dakova, MD, Clinic of Intensive Therapy, MMA, 3 „Sv. Georgi Sofiyski“ St., Bg – 1660 Sofia, tel. +359889283753, e-mail: erin_sd@abv.bg

По данни на Световната здравна организация мозъчен инсулт получават около 17 млн. души по света годишно, като 6.7 млн. от тях не оцеляват [27]. Мозъчносъдовите заболявания са сериозен медико-социален проблем, тъй като водят до висока болестност, смъртност и инвалидизация [9]. Ишемичният мозъчен инсулт (ИМИ) е сред водещите причини за смърт в световен мащаб. Той е най-често регистриран и честота му достига до 88% от всички мозъчносъдови болести (МСБ). Като причина за смърт В САЩ МСБ вече е на пета позиция, но в Европа продължава да бъде в челната тройка, заедно с ишемичната болест на сърцето и онкологичните заболявания [9]. На стария континент смъртността достига до 1 056 982 души годишно за 2014 [17]. По-висока е в Централна и Източна Европа в сравнение със Северна, Южна и Западна Европа. През последните години водещите по смъртност страни в Европа в резултат на мозъчносъдови заболявания са България, Румъния, Латвия и Македония [23].

Според Националния център по здравна информация през 2009 г. от мозъчен инсулт у нас са заболели 50 678 болни, от които 95.8% (48 551) са били хоспитализирани. Случаите на остър ишемичен мозъчен инсулт (ОИМИ) са били 85.6% (43 578) случая, като 51.2% от заболелите са жени. През 2012 г. случаите на инсулти са били общо 50 783. Най-силно засегнати са хората над 55-годишна възраст – 91% от всички, или общо 46 248, от които 21 954 мъже и 24 294 жени. Във възрастовата група 35-55 години броят на случаите е 4343, а при най-младите на възраст под 35 години – 192 случая. През същата година смъртността от МСБ за страната е била 23 105 души. Около 20,3% от инсултите завършват фатално по време на болничното лечение или до 30-ия ден от началото на инцидента [2, 24, 25]. Затова изключително важна е ранната диагностика и стратификация на пациентите с висок риск от настъпване на различни сърдечни усложнения и смърт.

Значението и мястото на сърдечния тропонин Т (сТnT) и I (сТnI) бяха определени през 2000 г. Тогава Европейското дружество по кардиология и Американската колегия по кардиология промениха дефиницията на миокарден инфаркт (МИ) и включиха в нея тропонин като основен ранен биохимичен маркер за миокардна исхемия. Един от проблемите при интерпретацията на повишените му серумни нива обаче е, че той е високо чувствителен, но не специфичен биомаркер, откриващ надеждно наличието на миокардна некроза, но не и причината за нея [14]. Стана ясно, че тропонинът може да бъде повишен и при редица състояния различни от остър коронарен синдром (ОКС) – мозъчен инфаркт, белодробна емболия, бъбречна недостатъчност, сепсис,

остър перимиикардит, аритмии, сърдечна недостатъчност, тако-цубо и стрес-кардиомиопатия, амилоидоза, миокардна контузия и др. До момента няма ръководство, което да дава насоки за лечение на пациентите с повишен тропонин, без коронарна или миокардна патология. Това се дължи на липсата на ясна концепция за значението му по отношение на другите заболявания. Основна част от препоръките са насочени към диагностика и лечение на подлежащата основна причина [1, 18].

Ролята на тропонина при остри мозъчносъдови инциденти все още се дискутира и изисква задълбочени анализи, особено при ОИМИ. Смята се, че те се дължат не неврогенно индуцирано миокардно увреждане. Повишаването на сТn при ОИМИ се свързва с по-тежки инсулти, с повишен риск от смърт, с лезии предимно в инсуларната кора и басейна на дясната средна мозъчна артерия. Пряката корелация между повишените нива на сТn и лошата прогноза при ОИМИ може да се използва за определяне на краткосрочните и дългосрочните клинични прогнози. Той би могъл да се използван като ранен предиктор на болнична или 30-дневната смъртност, както и за усложнения от ССС [3, 6, 8, 10, 12].

Цел

Да се проследят и анализират повишени нива на серумен тропонин I при пациенти с ОИМИ и тяхното отношение към болничната смъртност в Клиниката по интензивна терапия (КИТ) към ВМА – София.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Извършен бе ретроспективен анализ на данни от лист „История на заболяването“ на пациенти, лекувани в Клиниката по интензивна терапия на ВМА – София, с диагноза ИМИ за периода 11.2012-11.2014 г. От общо 2561 хоспитализирани пациенти в Клиниката бяха проследени 218 пациенти с ОИМИ, които са 8,51%. Според локализацията на инсулта, пациентите бяха разделени на инсулти в басейна на лява, дясна средномозъчна артерия или вертебробазиларна система. Нативна компютърна томография (КТ) на главния мозък и/или МРТ (при хоспитализацията) е извършена при всеки пациент при приемане. Тежестта на неврологичния дефицит е оценявана по скалата NIHSS на входа и изхода, нарушенията в съзнанието – по GLS. Функционалният статус на пациентите е оценяван при дехоспитализация според модифицираната скала на Ранкин (mRS). Наблюдавани са лабораторни показатели като хемоглобин, креатинин, гломерулна филтрация, холестерол, триглицериди. Определен е рисков про-

фил на таргетните групи. Тропонин I е проследяван на 1-вия, 3-тия и 5-ия ден от болничното лечение.

Пациентите са разделени в две групи: на де-хоспитализирани живи и на починали по време на болничното лечение. Тропонинът е проследен в трите времеви момента и в двете групи.

Включващи критерии: възраст над 18 г.; анамнеза за ИМИ с давност по-малко от 24 часа от началото на симптомите; образно изследване на мозък КТ/МРТ до 12 часа от постъпването; ЕКГ, ТТЕ (не е задължително); лабораторен панел; изследване на тропонин при постъпването, на 3-тия и 5-ия ден.

Исключващи критерии: възраст под 18 г.; мозъчен кръвоизлив – субарахноидална (САХ) или интрацеребрална хеморагия (ИЦХ); ОКС по-малко от 1 месец преди хоспитализацията; ХБН; БТЕ; септично състояние; липсващи резултати от тропонин.

Статистически методи

За обработка на данните от проучването бе използвана версията на SPSS Windows 13.0. Непараметричен коефициент на линейна корелация – Спирман. Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато р стойността е < 0.05 . За търсене на връзка между две качествени променливи беше използван χ^2 (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher exact test). Чрез ROC анализ бе установено отношението на шансовете съответно с доверителен интервал, чувствителност и специфичност.

Лабораторен метод

Апарат IMMULITE/IMMULITE 1000 Troponin беше използван за *in vitro* диагностика на кардиоселективен тропонин I. Чрез имунохимичен метод – хемилуминисцентен имуноанализ, на „сандвичев принцип“, с две моноклонални антитела, които свързват специфични епитопи от молекулата на тропонина, се направи количествено определяне на тропонин в хепаринизиран серум. Референтна граници – 0,00-0,06 ng/ml.

РЕЗУЛТАТИ

Средната възраст на пациентите, включени в проучването, беше $73,76 \pm 13,18$ (SD) години. За мъжете средната възраст бе $72,64 \pm 13,50$ (SD) години, докато за жените $75,27 \pm 12,67$ (SD) години. Разделението по пол е в полза на мъжете 57,3% (125/218) и за жените 42,7% (93/218). Сред пациентите с остър исхемичен инсулт най-честа локализацията е била в басейна на лява средномозъчна артерия (БЛСМА) – 39,9% (87/218), следвана от басейна на дясна средно мозъчна артерия (БДСМА) – 39,0% (85/218) и вертебробазиларна система (ВБС) – 21,1% (46/218). При мъжете на средна възраст 72,64 години ИМИ в БЛСМА е бил с по-голяма честота (табл. 1).

След разделяне на пациентите във възрастови групи с 10-годишен интервал, се отбеляза тенденция за по-висока честота на ИМИ в групата 70-79 год. и 80-89 год. (табл. 2).

Таблица 1. Разпределение по пол, възраст и диагноза

Пол	Диагноза	Брой	Средна стойност	Медиана	Минимум	Максимум	Стандартна девиация
Жени	1. ИМИ в БЛСМА	35	76,31	80,00	37	95	12,511
	2. ИМИ в БДСМА	35	73,94	78,00	32	90	13,502
	3. ИМИ във ВБС	23	75,70	77,00	36	91	11,956
	Общо	93	75,27	79,00	32	95	12,670
Мъже	1. ИМИ в БЛСМА	52	74,75	77,00	43	96	12,720
	2. ИМИ в БДСМА	50	69,56	68,50	29	94	14,390
	3. ИМИ във ВБС	23	74,57	75,00	50	92	12,457
	Общо	125	72,64	74,00	29	96	13,501
Общо	1. ИМИ в БЛСМА	87	75,38	79,00	37	96	12,587
	2. ИМИ в БДСМА	85	71,36	74,00	29	94	14,117
	3. ИМИ във ВБС	46	75,13	75,50	36	92	12,086
	Общо	218	73,76	76,50	29	96	13,188

Таблица 2. Разпределение на пациентите във възрастови групи

Възраст (banded)					
Valid	Год.	Честота	Процент	Валидиран %	Кумулативен %
	≤ 49	8	3,7	3,7	3,7
	50-59	30	13,8	13,8	17,4
	60-69	37	17,0	17,0	34,4
	70-79	52	23,9	23,9	58,3
	80-89	75	34,4	34,4	92,7
	90+	16	7,3	7,3	100,0
	Общо	218	100,0	100,0	

Таблица 3. Разпределение на пациентите в двете основни групи

		Честота у	%	Валидиран %	Кумулативен %
Valid	Група 0 – живи	123	56,4	56,4	56,4
	Група 1 – починали	95	43,6	43,6	100,0
	Всичко	218	100,0	100,0	

Дехоспитализираните живи пациенти са били 56,4% (123/218) – група 0. Починалите в болница пациенти са 95/218, или 43,6% – група 1. Отчетената смъртност сред пациентите с ОИМИ е по-висока от данните, изнесени от Националния център по здравна информация за страната през 2012 г. – 20,3% (табл. 3).

Кардиоселективният тропонин I (сТnI) е проследен на 1-вия (при приемане), 3-тия и 5-ия ден и при двете групи пациенти. Чрез непараметричен метод за сравняване медианите на променливи величини се установи, че между двете групи пациенти и в трите времеви моменти, има статистически значима разлика между серумните нива на тропонин (табл. 4).

В групата починали по време на болничното лечение пациенти медианите на трите измервания на сТnI са били повишени над горната референтна граница от 0,06 ng/ml, докато в групата на живите са били в норма.

Ако приемем, че посочената от лабораторията горна референтна норма на тропонина е и наша, тогава се получава разпределение на пациентите според серумните нива на тропонин, както е посочено в таблица 5.

Таблица 4. Непараметричен метод за сравняване на медиани при променливи величини

Статус на пациентите		Тропонин I при приемане	Тропонин I на 3-ти ден	Тропонин I на 5-и ден
Група 0 – живи	Брой	123	123	123
	Средна стойност	0,2230	0,3157	0,0578
	Медиана	0,0200	0,0200	0,0100
	Стандартна девиация	1,06594	1,69742	0,19589
Група 1 – починали	Брой	95	95	89
	Средна стойност	1,0291	1,1119	0,4561
	Медиана	0,1800	0,2400	0,1500
	Стандартна девиация	2,89983	3,21448	1,48363
Общо	Брой	218	218	212
	Средна стойност	0,57343	0,6627	0,2250
	Медиана	0,0600	0,0900	0,0500
	Стандартна девиация	2,10758	2,50049	0,98946

Таблица 5

Ден	Тропонин	Брой пациенти	Честота (%)	Починали	Общо
При приемане	≤ 0,060	115	52,8	21	218
	0,061+	103	47,2	73	
На трети ден	≤ ,060	99	45,4	4	218
	0,061+	119	54,6	91	
На пети ден	≤ ,060	119	54,6	18	212
	0,061+	93	42,7	77	

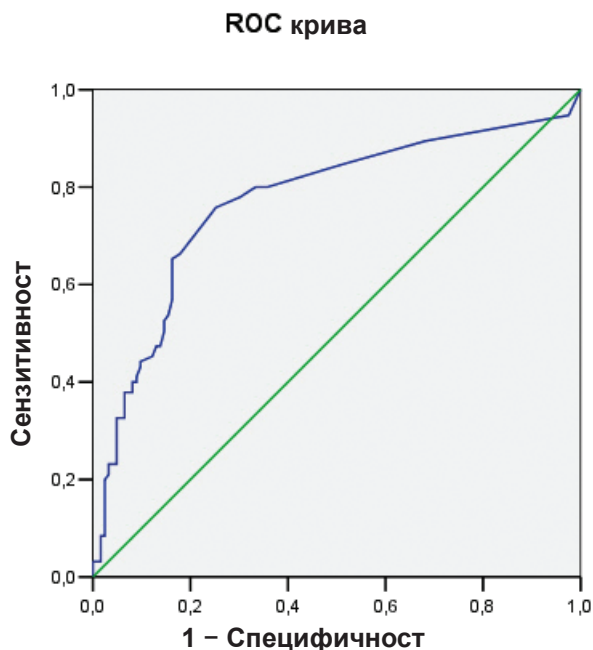
Вижда се, че при приемане в КИТ 103/218, или 47,2% от пациентите с ОИМИ, са с повишен тропонин над горната граница, определена от референтна лаборатория 0,06 ng/ml. След допълнителни анализи се проучи, че от тях починалите пациенти са 73/103, или 70,9%. Отнесени към цялата изследвана популация това са 73/218, или 33,4%. За третия ден броя на пациентите с повишен тропонин е бил 119/218 или 54,6%. От тях са починали 91/119, или 76,5%. Това са 41,7% от всички пациенти 91/218. На 5-ия ден 93/212 имат cTnI над 0,06 ng/ml, което прави 42,7%, а починалите са 77/93, или 82,8%. Спрямо цялата популация това са 36,2%, или 77/212 пациенти. Тези данни еднозначно показват, че тропонинът има статистически значимо по-високи серумни концентрации в групата починали пациенти.

Използвахме логистичен регресионен анализ, за да можем да изчислим принадлежността на едно лице към категорията *случай-починал*, или *контрол-жив*, в зависимост от нивата на серумния тропонин (да почине в болница или да бъде дехоспитализиран). Определихме отношението на шансовете с техния 95% доверителен интервал и логистичното уравнение, което изразява връзката между зависимата променлива и фактора. Чрез ROC анализ бяха

установени точките на деление при проследените пациенти, като те не съвпадат с референтната норма от лаборатория. За първия и петия ден cut off точките установени от ROC анализа бяха 0,075 ng/ml, а за третия е 0,085 ng/ml (табл. 6 и фиг. 1).

За изследването на тропонин при приемането чувствителността на метода е 74,16%, а специфичността – 76,42%, за третия – чувствителността е 86,52%, а специфичността – 78,05%, и за петия ден – 77,53% чувствителност и 88,62% специфичност. В практиката се счита, че моделът може да се използва, ако и двата процента са по-големи от 70. От примера се вижда, че тропонин (разглежданият фактор) може да се използва за правилно разпознаване на възможността даден пациент да е в група 0 или 1.

Отношението на шансовете, показващо анализа от данните на пациентите е посочено в табл. 7. Вероятността пациент с ОИМИ и повишен тропонин над 0,075 ng/ml установен през 1-вия ден, да почине в болница, е около 9 пъти по-висока, отколкото при пациент с тропонин под 0,075 ng/ml. Вероятността за подобен изход при установяване на повишен тропонин на 3-ия и 5-ия ден има още по-голяма значимост, около 25 пъти.



Diagonal segments are produced by ties.

Фиг. 1

Таблица 6. Резултати за значимите количествени независими променливи, определени чрез ROC анализ

Не зависима променлива	Cut-off точка на прекъсване	AUC	95% доверителен интервал на AUC	Чувствителност	Специфичност
Тропонин при приемане	0,075	0,771	0,704-0,837	74,16%	76,42%
Тропонин на 3-тия ден	0,085	0,859	0,808-0,910	86,52%	78,05%
Тропонин на 5-ия ден	0,075	0,884	0,836-0,932	77,53%	88,62%

Таблица 7

Независима променлива	Cut-off точка на прекъсване	OR – отношение на шансовете	CI 95% – доверителен интервал – долна граница	CI 95% – доверителен интервал – горна граница	P-стойност
Тропонин при приемане	0,075	9,076	4,892	16,837	< 0,0001
Тропонин на 3-ти ден	0,085	24,593	11,725	51,583	< 0,0001
Тропонин на 5-и ден	0,075	26,861	12,732	56,670	< 0,0001

Неврологичният дефицит при всички пациенти, оценяван по скалата NIHSS при постъпването, варира от 2 до 21 точки, средно $10,2 \pm 5,5$ точки. В групата на преживелите пациенти при постъпване средния NIHSS е $6,10 \pm 4,43$ точки, а при изписването стойностите му са средно $4,62 \pm 3,72$ точки. В групата на починалите средният брой точки при приемане е значително по-висок $15,5 \pm 3,95$ точки. Функционален статус на преживелите по скалата на Ранкин (0-2) е регистриран при 48,8% (60/123), а с mRS (3-5) са 51,2% (63/123) от пациентите.

ОБСЪЖДАНЕ

Повишеният тропонин в условията на ОИМИ най-общо се смята, че произхожда от вторично увредените клетки на миокарда в резултат на неврогенно индуцирана стрес-кардиомиопатия. Най-често се свързва с неблагоприятни последиствия, усложнения от сърдечен и извънсърдечен произход и тежки инвалидизации [20]. Неврогенната стрес-кардиомиопатия (НСК), или „неврогенно зашеметеният миокард“ [16], е синдром, който може да се наблюдава при различни остри неврологични увреди като САХ [5, 4], травматично увреждане на мозъка [21], исхемичен или хеморагичен инсулт. Честота на НСК след ОИМИ е 1,2% в популацията [28]. При пациентите с остър исхемичен инсулт има повишаване на cTnI и то се открива в до 34% от случаите [13].

От изключително значение е ранното разпознаване, специфичното лечение и правилното мониториране на пациентите с остри мозъчносъдови инциденти. Важна е ранната стратификация на пациентите с висок риск от настъпване на различни сърдечни усложнения и смърт. Отношението на тропонина към смъртността при ОИМИ е проучено в метаанализ, публикуван през 2009 г. Той показва еднозначно, че повишеният биомаркер е свързан с по-висок риск от смърт, по-тежки инвалидизации и различни отклонения в ЕКГ. Открива се при един на всеки 5 пациенти с ОИМИ [13]. Не е напълно изяснен патофизиологичният механизъм за неговото повишаване. Но за най-приемлива

се смята теорията за катехоламин индуцираната миокардна травма. Мозъчни увреди предизвикват внезапно покачване на вълнечерпното налягане и последваща автономна дисфункция. Вегетативният баланс се нарушава с бързо покачване нивата на катехоламините както системно, така в невроналните синапси и в миокарда. Силно повишените нива на катехоламини са кардиотоксични, водят до свръхактивирането на бета-адренергичните рецептори и могат да причинят клетъчна смърт в хиперконтракtilно състояние [13]. Дали обаче тропонинът не се повишава в резултат на остър коронарен синдром не е напълно ясно, тъй като проведените инвазивни интервенции в условия на остър инсулт са малко. Дори данните от тях обаче са противоречиви [22]. Друг въпрос, който се повдига, е дали и как тропонинът трябва да бъде мониториран при пациенти с ОИМИ? В последното ръководство за лечение на инсулти на Американската асоциация е посочено, че тропонинът подлежи на проследяване при пациенти с ИМИ [11]. Европейските ръководства обаче не го препоръчват [19, 24]. Във връзка с профилактиката на катехоламин-индуцираното миокарно увреждане има проучвания, според които в остриите стадии са използвани β -блокери. Ефектът им е бил положителен. Отчетени са по-леки инсулти в групата лекувана с β -блокери. Това лечение обаче също не е залегнало в ръководствата и подлежи на допълнителни проучвания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от нашето проучване показаха еднозначно, че повишените стойности на тропонин в условията на интензивни звена се свързват с висока болнична смъртност. Стойностите на тропонина биха могли да се използват като ранен предиктор за смъртност и като независим рисков фактор. С нашето проучване се надяваме да допринесем за промяна в настоящите препоръки за мониториране на пациентите с ОИМИ.

Библиография

1. Agewall, S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. – *Eur Heart J*, 2011; 32(4):404-11.
2. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. – *Ann Intern Med*, 2005;142:786-791.
3. Andonova, S, Kirov F, Minchev D. et al. Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Cerebral Stroke – a Pilot Study. Stroke with Thrombolysis in Bulgaria. – *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics*, 6, 2010:15-19.
4. Ay, H, Koroshetz WJ, Benner T. et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. – *Neurology*, 2006;66:1325-1329.
5. Banki, NM. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. – *Circulation*, 2005; 112: 3314-9.
6. Banki, N, Kopelnik A, Tung P. et al. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. – *J Neurosurg*, 2006; 105: 15-20.
7. Chalela, JA, Ezzeddine MA, Davis L. et al. Myocardial injury in acute stroke: A troponin I study. – *Neurocrit Care*, 2004;1:343-346.
8. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. No repinephrine stimulates a poptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. – *Circulation*, 1998; 98: 1329-34.
9. Di Angelantonio, E, Fiorelli M, Toni D. et al. Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke. – *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2005;76:76-81.
10. Donnan, GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM (May 2008). „Stroke“. – *Lancet*, 371 (9624): 1612-23.
11. James, P, Ellis CJ, Whitlock RM. et al. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. – *BMJ*, 2000;320:1502-1504.
12. Jauch, EC, Saver JL, Adams HP Jr. et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. – *Stroke*, 2013;44(3):870-947 Epub 2013 Jan 31.
13. Jensen, JK, Kristensen SR, Bak S. et al. Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. – *Am J Cardiol*, 2007;99:108-112.
14. Kerr, G, Ray G, Wu O. et al. Elevated troponin after stroke: a systematic review. – *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28:220-226.
15. Korff, S., Katus H, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. – *Heart*, 2006; 92: 987-993.
16. Alpert, JS, Apple F, Armstrong PW. et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. – *Eur Heart J*, 2000;21:1502-1513.
17. Thygesen, K, Alpert JS, White HD et al. Universal definition of myocardial infarction. – *Circulation*, 2007;116: 2634-2653.
18. Laowattana, S, Oppenheimer SM. Protective effects of beta-blockers in cerebrovascular disease. – *Neurology*, 2007; 68: 509-14.
19. Lee, VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijedicks EF. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. – *Neurocrit Care*, 2006; 5: 243-9.
20. Melanie Nichols, Nick Townsend, Scarborough P, and Mike Rayner Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update *European Heart Journal* vol, 35 | 42.
21. Morrow, DA, Cannon CP, Jesse RL et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. – *Clin Chem*, 2007;53:552-74.
22. National Institute of Clinical Excellence: Acute Stroke and TIA Clinical Guidelines. London, NICE, June 26, 2008.
23. Providencia, R, Barra S, Paiva L. Clin Res Atrial fibrillation, elevated troponin, is chemi stroke and adverse outcomes: understanding the connection. – *Cardiol*, 2013; 102(10); 701-11.
24. Riera, M, Llompарт-Pou JA, Carrillo A, Blanco C. Head injury and inverted Tako tsubo cardiomyopathy. – *J Trauma*, 2010; 68: E13-5.
25. Richa, Sh. et al. A Blood-based Biomarker Panel to Detect Acute Stroke. – *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23, № 5, 2014:(910-918).
26. Saposnik, G, Gladstone D, Raptis R. Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke: Predicting Response to Thrombolysis and Clinical Outcomes. – *Stroke*, 44, 2013:99-104.
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of Patients with Stroke: Assessment, Investigation, Immediate Management and Secondary Prevention Glasgow, SIGN, 2008.
28. Titianova, E, Velcheva I, Stamenov B. Treatment of Acute Ischemic Stroke with Thrombolysis problems and perspectives. – *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics*, 5, 2009:122-123.
29. Titianova, E, Velcheva I, Stamenov B. Treatment of Acute Ischemic Stroke with Thrombolysis in Bulgaria. – *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics*, 6, 2010:9-14.
30. WHO, The 10 Causes of Death. 310. Geneva, 2011.
31. Yoshimura, S, Toyoda K, Ohara T, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. – *Ann Neurol*, 2008; 64: 547-54.

ТЯСНОКОМПЛЕКСНИ ЕКСТРАСИСТОЛИ, ПРЕДИЗВИКВАЩИ ПРОМЕНЛИВ ПО СТЕПЕН AV БЛОК – КАКЪВ Е МЕХАНИЗМЪТ?

И. Байрактарова, М. Стоянов и Ч. Шалганов

Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница – София

NARROW QRS-COMPLEX EXTRASYSTOLES INDUCING A VARYING DEGREE OF AV BLOCK – WHAT IS THE MECHANISM?

I. Bayraktarova, M. Stoyanov and Tch. Shalganov

Cardiology Department, National Heart Hospital – Sofia

- Резюме.** Екстрасистолната аритмия е често срещан клиничен феномен. Лечение е необходимо при лимитираща симптоматика и/или при много голям относителен дял на ектопията. Възможните лечебни подходи, както и дългосрочната прогноза, са свързани с точния вид на екстрасистолите. Стандартната повърхностна електрокардиограма невинаги дава достатъчна диференциалнодиагностична информация. Представяме случай на рядък вид екстрасистолна аритмия с ЕКГ характеристики едновременно на надкамерна и камерна. Точната диагноза беше поставена чрез електрофизиологично изследване.
- Ключови думи:** екстрасистоли, AV блок, ЕКГ, електрофизиологично изследване, радиочестотна аблация
- Адрес за кореспонденция:** Доц. д-р Чавдар Шалганов, дм, Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница, ул. "Коньовица" № 65, 1309 София, тел: 02/92-11-411, факс: 02/92-11-402

- Summary.** Extrasystolic arrhythmia is a common clinical finding. Treatment is indicated in case of limiting symptoms and/or large proportion of the ectopy. The possible treatment options as well as the long-term prognosis depend on the precise type of the extrasystoles. Standard surface electrocardiogram does not always provide sufficient information for a differential diagnosis. We present a case of rare extrasystolic arrhythmia with ECG features typical of both supraventricular and ventricular ectopy. The precise diagnosis was established through an electrophysiological study.
- Key words:** extrasystoles, atrioventricular block, electrocardiogram, electrophysiological study, radiofrequency ablation
- Address for correspondence:** Assoc. Prof. Tchavdar Shalganov, MD, PhD, Cardiology Department, National Heart Hospital, 65 Koniovitsa St., Bg – 1309 Sofia, tel: +359-2-9211-411, fax: +359-2-9211-402

ВЪВЕДЕНИЕ

Надкамерните екстрасистоли са често срещана аритмия в клиничната практика. Въпреки че понякога може да се установи провокиращ фактор за възникването им (възпалителен процес, исхемия, хормонален дисбаланс, психоемоционално и физическо натоварване, алкохол, употреба на кофеинови и никотинови продукти и други стимуланти и т.н.), нерядко екстрасистолите са непровокирани. Честотата им се увеличава с възрастта и прогнозата им

като цяло е благоприятна, освен в случаите, когато провокират друга надкамерна аритмия, например предсърдно мъждене или трептене [3, 5]. Терапия се налага в случаите, когато те са свързани с друга аритмия, или при лоша субективна поносимост.

Клиничен случай

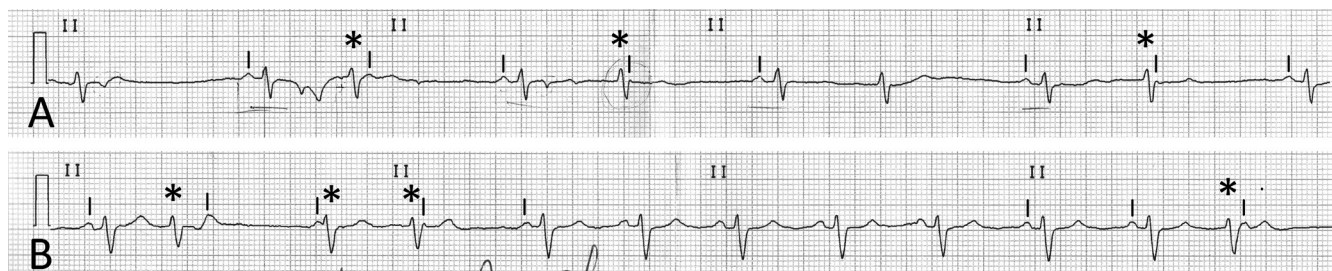
Представяме пациент на 54 години без известни сърдечно-съдови и други заболявания, занимавал се със състезателно гребане в продължение

на 10 години в миналото, понастоящем практикуващ редовно фитнес. От около 1 година е с изява на чести и субективно мъчителни екстрасистоли. По този повод в амбулаторни условия била започната терапия с бизопролол и магнезиев препарат, която напълно потиснала симптоматиката в рамките на няколко дни. Месец по-късно пациентът преустановил лечението. Останал асимптомен в продължение на няколко месеца. След епизод на интензивно физическо натоварване оплакванията рецидивирали. В амбулаторни условия са проведени изследванията от препоръчания от EHRA диагностичен алгоритъм за установяване етиологията на екстрасистолната аритмия [14]. Пациентът е със структурно здраво сърце, ехокардиографски се отбелязва единствено лека левокамерна хипертрофия; няма отклонения в хормоналния статус на щитовидната жлеза. От проведения амбулаторен холтер-ЕКГ са отбелязани много чести (почти 4600) надкамерни екстрасистоли, описани с отрицателна Р-вълна в отвеждания II, III и aVF, и положителна – в отвеждане aVR. Терапията с бизопролол и магнезий е възобновена без ефект. След проведен неуспешен опит за лечение с пропафенон, пациентът е приемал с ефект амиодарон, но след достигане на насищащата доза лечението е било прекратено. Към настоящия момент пациентът е на терапия с верапамил ретард 120 mg дневно, с която се чувства добре. Предвид силната мотивация на пациента да не приема системна перорална терапия е насочен за провеждане на електрофизиологично изследване (ЕФИ) и преценка за радиофреквентна аблация.

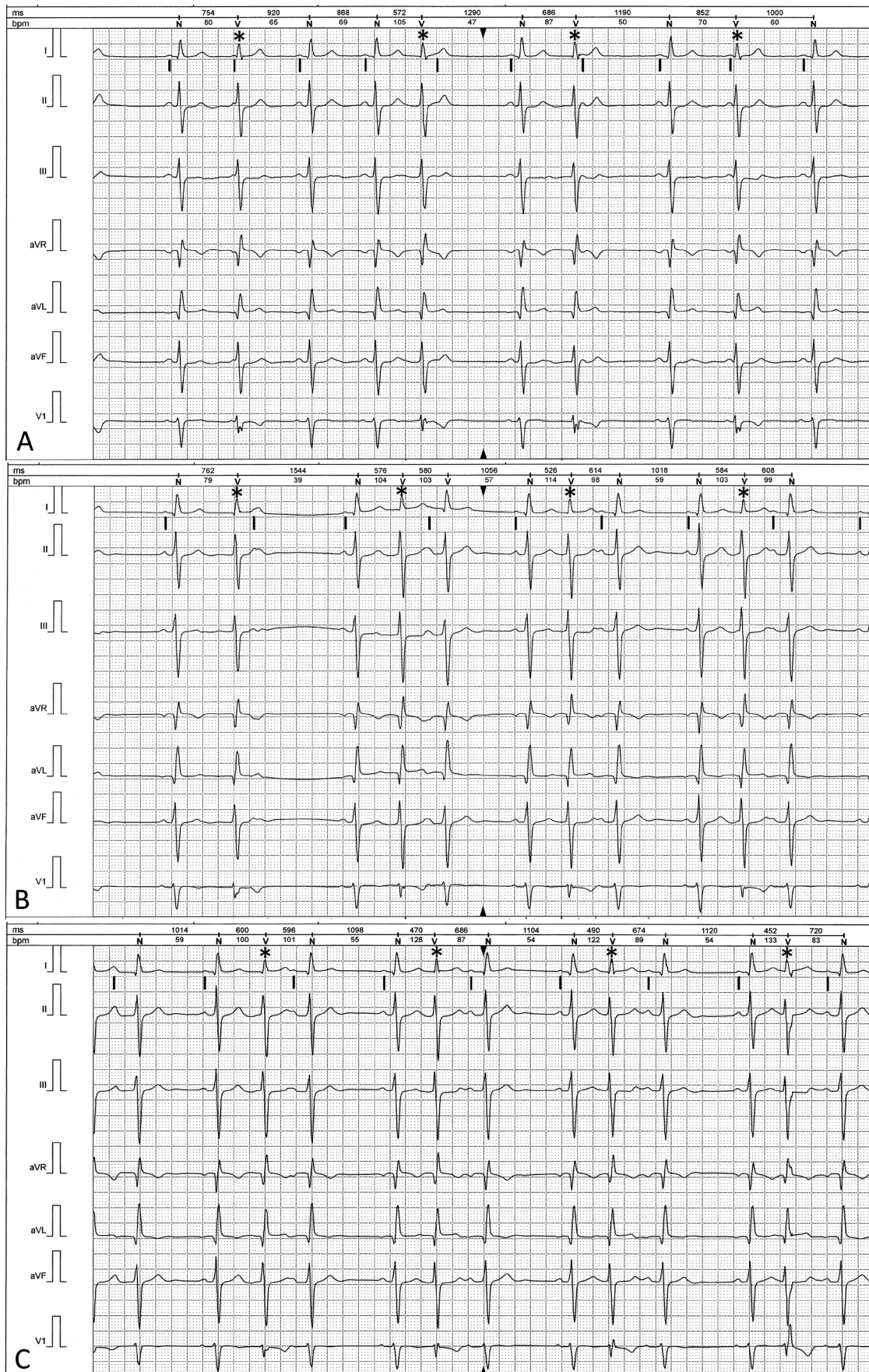
По време на болничния престой от стандартни повърхностни електрокардиограми се регистрира синусов ритъм с траен ляв преден хемиблок, без преексцитация, с чести мономорфни тясноком-

плексни екстрасистоли под формата на би- и тригеминия, като камерният комплекс наподобява този в синусов ритъм, а редовната синусова Р-вълна попада на различни места спрямо ектопичните комплекси (фиг. 1, А и В).

Проведен е холтер-ЕКГ на фона на спряна медикаментозна терапия. Изследването е в продължение на 37 часа. По време на записа се регистрират около 36 300 (23%) надкамерни екстрасистоли, преобладаващо тяснокомплексни, малка част с различна по степен аберация по тип ДББ (фиг. 2С). Проведено е планираното ЕФИ 7 дни след прекратяване на провежданата антиаритмична терапия. Използвани са следните диагностични катетри – 20-полюсен катетър тип “хало” в дясното предсърдие в близост с трикуспидалния клапен пръстен и 6-полюсен катетър в коронарния синус (фиг. 3). Регистрира се синусов ритъм с наличие на чести единични екстрасистоли с камерен комплекс, наподобяващ по форма и ширина този в синусов ритъм, с предсърден потенциал, попадащ в камерния комплекс или след него, като в повечето случаи Р-вълната е с активационна крива както тази по време на синусов ритъм и много редки екстрасистоли с налична ретроградна Р-вълна. След въвеждане на аблационен катетър с 4-mm връх се осъществи поточков мепинг, като в началото на изследването катетърът се позиционира в областта на снопа на Хис за измерване на изходни проводни интервали (фиг. 3А). В синусов ритъм се регистрира Хисов потенциал от дисталната електродна двойка на аблационния катетър, а по време на екстрасистола се регистрира QRS 2 от фиг. 3А. В хода на процедурата катетърът от коронарния синус се препозиционира в областта на снопа на Хис (фиг. 3С).



Фиг. 1. ЕКГ от два последователни дни (показано е само отв. II). Със звезда (*) са маркирани екстрасистолните комплекси, а с вертикална черта (|) – синусовите Р-вълни в съседство. Скорост на записа 25 mm/s



Фиг. 2. Холтер-ЕКГ, периферни отвеждания и V1. Ектопичните QRS-комплекси са маркирани със звезда (*), а синусовите Р-вълни – с вертикална черта (|). Скорост на записа 25 mm/s



Фиг. 3. Записи от електрофизиологичното изследване. Със звезда (*) са маркирани екстрасистолните комплекси. В панели А и В аблационният катетър е позициониран върху снопа на Хис. В панел С катетърът от коронарния синус е преместен върху снопа на Хис, поради което хисовият потенциал вече се регистрира в най-долния канал. Н – потенциал от снопа на Хис; А – предсърден потенциал; V – камерен потенциал; Hal – 20-полюсен катетър тип „хало“; Abl – аблационен катетър; CS – катетър в коронарния синус. Най-горе са ЕКГ отвеждания I, aVF и V1. Скорост на записите 150 mm/s

Каква е представената на фигурите тяснокомплексна екстрасистолна аритмия?

ОБСЪЖДАНЕ

Практически в посочените електрокардиографски записи се регистрират няколко различни ритмологични феномена, които пораждат съмнението за крайната диагноза, потвърдена с проведеното ЕФИ.

На фиг. 2А се вижда синусов ритъм с честота $\sim 70/\text{min}$ (R-R и P-P интервали $\sim 870\text{ ms}$, PQ-интервал $\sim 160\text{ ms}$) и чести екстрасистоли (QRS-комплекси 2, 5, 7, 9), които имат характеристики едновременно на камерни и на надкамерни: от една страна, са с тесен комплекс и морфология, почти идентична на синусовата, а от друга страна, не са предхождани от ектопична P-вълна и са последвани от пълна компенсаторна пауза. Също така ясно се виждат синусовите P-вълни, попадащи на различни места спрямо екстрасистолните QRS-комплекси – в QRS 9 P-вълната е разположена много близо до началото на камерния комплекс и създава впечатление за скъсен PQ-интервал, QRS 2 попада по средата на P-вълната, QRS 7 изпреварва P-вълната, която се наслаждава в началото на ST-сегмента на екстрасистолния комплекс и не се провежда, а в QRS 5 P- и T-вълните се сливат. На фиг. 2В QRS 2 също е екстрасистолен и в ST-сегмента му попада следващата синусова P-вълна, която също се блокира и имитира AV блок II степен II тип.

На фиг. 2С са регистрирани още по-ранни ектопични комплекси – до степен да са интерполирани, като още по-ясно се демонстрира фактът, че екстрасистолите не влияят на базалния P-P цикъл. Проявява се и интересно взаимовлияние на синусовите и ектопичните комплекси в зависимост от времето им отстояние. От една страна, отдалечеността на ектопичния комплекс от предшестващия го синусов оче-

видно влияе върху морфологията на екстрасистолния QRS – докато в преобладаващата част от случаите ектопичният комплекс е морфологично много сходен със синусовия и само във V1 има дискретна прилика с формата на ДББ, при скъсяване на куплиращото разстояние ектопичният комплекс аберира с типична морфология на ДББ (QRS 12, фиг. 2С), феномен, базиран на по-дългия рефрактерен период на дясното бедро на проводната система [8].

От друга страна, времето от екстрасистолата до следващия синусов импулс определя “съдбата” на последващия импулс. Ако екстрасистолата е твърде късна, ектопичният импулс се провежда към камерите и идващият почти веднага след него импулс от синусовата Р-вълна се среща със зона на проводната система в рефрактерен период и се блокира частично или напълно (описаните комплекси на фиг. 2А, също Р в края на Т-вълната на QRS 2 на фиг. 2В). Ако екстрасистолата е достатъчно ранна (и базалният Р-Р цикъл – достатъчно дълъг), за да се възстанови локалната проводимост, следващата Р-вълна се провежда, но се отбелязва наличието на променлив AV блок I степен, като регистрираният PQ-интервал видимо се влияе от времето от предшестващия ектопичен комплекс. На фиг. 2С QRS 8, 9, 10 (където QRS 8 и 10 са синусови комплекси, а QRS 9 е интерполирана екстрасистола) PQ 8 е 160 ms, постекстрасистолният R9-R10 интервал е 674 ms и последващият PQ 10 интервал е удължен спрямо предходния синусов до 200 ms. Дори по-отчетливо, на фиг. 2В, QRS 3, 4, 5 (където QRS 3 и 5 са синусови комплекси, а QRS 4 – интерполирана екстрасистола) изходният PQ 3 интервал е 160 ms, постекстрасистолният R4-R5 интервал е още по-къс – само 580 ms, а следващият го синусов PQ 5 интервал, макар и труден за прецизно определяне поради сливане на Р с предходната Т-вълна, е над 200 ms.

Всъщност на базата на обсъдените до момента находки от повърхностната ЕКГ може да се направят следните изводи – екстрасистолите споделят някои характеристики с предсърдните, но не са предсърдни. По други особености приличат на камерните, но не са камерни.

Проведеното ЕФИ поставя диагнозата. В представените електрофизиологични записи се вижда, че в синусовите комплекси се регистрират ясни А-, Н- и V-потенциали, като АН и НV интервалите са в границите на нормата (фиг. 3А). В регистрираните ектопични комплекси камерното възбуждение следва на фиксирано отстояние Хисов потенциал, който не се предшества от предсърдни деполяризации. Регистрират се комплекси, в които предсърдното възбуждение с характерна синусова крива попада върху или на различно разстояние след описаната

HV секвенция. Фактически записите на фиг. 3А, QRS 2, фиг. 3В, QRS 2, и фиг. 3С, QRS 1, обясняват описаните отношения между синусовите Р-вълни и ектопичните QRS 9 и 2 на фиг. 2А и QRS 2 на фиг. 2В.

Съвременните схващания за автоматизма на специализираната проводна система придават автоматичните свойства на AV съединението на клетки от системата на Хис-Пуркиние [6, 10, 12]. Така наречените “нодални” ритми вероятно произхождат от коронарния синус ниско в предсърдията или от снопа на Хис, а не от клетките на самия AV възел [1, 15]. Липсата на регистрирано ретроградно възбуждение на предсърдията до голяма степен изяснява локализацията на ектопичното огнище като част от снопа на Хис.

Ектопията от снопа на Хис се счита за рядка аритмия [9], въпреки че според някои наблюдения ектопията с такава локализация е по-скоро многолика и трудна за диференциране на стандартна ЕКГ, и от такава гледна точка може би често се пропуска или класифицира по друг начин [1, 2, 13].

Особеностите на представената от нас екстрасистолна аритмия, видими в повърхностната ЕКГ, отговарят до голяма степен на критериите за поставяне на диагноза екстрасистоли от снопа на Хис, описани от Fletcher през 1953 [9] и прецизирани от Marriott през 1957 [13], а именно: 1. изпреварващи екстрасистоли с морфология като на проведените синусови комплекси; 2. последователността на синусовите Р-вълни остава непроменена по време и форма; и 3. екстрасистолите са последвани от пълна компенсаторна пауза.

Въпреки че интерполираните Хисови екстрасистоли (и описани като нодални такива при отбелязаното по-горе съображение) са относително рядка находка [1], считаме, че в третия критерий може да се добави “или са интерполирани”. Такъв феномен се наблюдава при ниска базова честота, предоставяща достатъчно време за възстановяване на проводната система и отменяща необходимостта от компенсаторна пауза.

Описаният от нас AV блок I и II степен при кратък куплиращ интервал между екстрасистолата и последваща синусова Р-вълна е една от типичните форми на изява на Хисовите екстрасистоли на стандартна ЕКГ [2, 15]. Този феномен се обяснява със скрито ретроградно провеждане на изпреварващото Хисово възбуждение към AV възела. Макар и блокирано в AV възела и недостигащо предсърдията (липса на ретроградна Р-вълна), това ретроградно провеждане модифицира провеждането на следващия синусов импулс. Твърде скоро пристигнала, Р-вълната се блокира напълно от абсолютно рефрактерния AV възел (QRS 2 на фиг. 2В). Малко по-късно идваща спрямо

предходната екстрасистола Р-вълна може да се проведе, но с известно забавяне през частично рефрактерния AV възел (синусовите комплекси след интерполирани екстрасистоли на фиг. 2В и С). Поради липсата на обективно нарушение на провеждането (при пациента се измерват нормални AH- и HV-интервали на проведените синусови комплекси), в литературата феноменът се описва като псевдо-AV блок. На повърхностна ЕКГ в зависимост от особеностите на проводната система при конкретния пациент и характеристиката на екстрасистолите, псевдо-AV блокът може да е високостепенен и да налага допълнителна антибрадикардна терапия, а именно имплантирането на постоянен кардиостимулатор [2, 11].

При представения случай не се наблюдава аритмия, налагаща обмислянето на антибрадикардни терапевтични устройства. С оглед лошата субективна поносимост обаче, както и желанието на пациента за живот без перорална терапия, в контекста на ЕФИ, довело до финалната диагноза, се направи опит за провеждането на радиочестотна аблация на ектопичното огнище. Направи се детайлен мепинг предно и предносептално, както и около и над устието на коронарния синус. Приложиха се и няколко радиочестотни приложения с много ниска начална енергия и бавно увеличаване на мощността на места с регистриращ се хисов потенциал и скъсен HV интервал. При някои от приложенията се регистрира феномен на загряване със зачестяване на ектопията, но без потискането ѝ. Поради високия риск от увреждането на нормалната проводна система процедурата беше прекратена. В специализираната литература са описани две успешни аблации на екстрасистоли от снопа на Хис – от Choi et al. [4] с радиочестотна аблация и от Eizmendi et al. [7] чрез криоаблативна техника. Принципно, с оглед структурните особености на снопа на Хис (относително тънък спрямо дължината си) опитите за аблация на ектопично огнище, което е част от самия сноп, носят значителен риск от загуба на физиологичната функция на тази критична част от проводната система. Нещо повече, трудно е предварително да се прецени относителният размер на ектопичното огнище спрямо размера на снопа. Това прави баланса успешна аблация/запазена проводна функция твърде деликатен. Доколкото криоаблацията предоставя по-плавен и до известна степен обратим контрол върху нанесената аблационна лезия, такъв метод теоретично би могъл да се обсъди като предпочитан [7]. При опит за провеждане на аблация все пак не бива да се забравя преценката полза/риск на всеки етап от процедурата. С оглед елективния характер на процедурата при нашия пациент и подобрената субективна поносимост на фона на ретарден вера-

памил при предшестваща амбулаторна терапия, не упорствахме излишно в опитите за аблация на уточненото огнище в снопа на Хис.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представяме първи за България случай на екстрасistolна аритмия от огнище в снопа на Хис. Този тип електрокардиографска и електрофизиологична находка, изглежда, е по-скоро недостатъчно прецизно диагностициран, отколкото обективна рядкост. Симптоматиката на пациента до голяма степен зависи от конкретната проява на аритмията и от придружаващия широк набор съответни ЕКГ образи. Терапията следва да се съобрази със субективното усещане и обективната находка на съпътстващия сърдечно-съдов статус, като дефинитивната аблационна терапия на този етап е практическа казуистика.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Abedin, Z., R. P. Saprú. His bundle ectopic beats: His bundle electrocardiographic study. – JAMA, 227, 1974, №5, 549-551.
2. Ameen, A. et al. His bundle extrasystoles revisited: the great electrocardiographic masquerader. – Pacing Clin Electrophysiol, 34, 2011, № 6, 56-59.
3. Binici, Z. et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. – Circulation, 121, 2010, № 17, 1904-1911.
4. Choi, K. J. et al. Successful ablation of Hisian ectopy identified by a reversed His bundle activation sequence. – J Interv Card Electrophysiol, 6, 2002, № 2, 183-186.
5. Chong, B. H. et al. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. – Europace, 14, 2012, № 7, 942-947.
6. Damato, A. N., S. H. Lau. His bundle rhythm. – Circulation, 40, 1969, № 4, 527-534.
7. Eizmendi, I. et al. Successful catheter cryoablation of Hisian ectopy using 2 new diagnostic criteria based on unipolar and bipolar recordings of the His electrogram. – J Cardiovasc Electrophysiol, 23, 2012, № 3, 325-329.
8. Fisch, C. Aberration: seventy five years after Sir Thomas Lewis. – Br Heart J, 50, 1983, № 4, 297-302.
9. Fletcher, E. Extrasystoles arising from the main bundle of His. – Br Heart J, 17, 1955, № 4, 566-568.
10. Hoffman, B. F., P. F. Cranefield. The physiological basis of cardiac arrhythmias. – Am J Med, 37, 1964, № 5, 670-684.
11. Jimenez-Diaz, J. et al. Mobitz type II second-degree AV block with narrow QRS and junctional extrasystoles: what is the mechanism? – J Cardiovasc Electrophysiol, 25, 2014, 4, 447-449.
12. Kurian, T. et al. Anatomy and physiology of the human AV node. – Pacing Clin Electrophysiol, 33, 2010, № 6, 754-762.
13. Marriot H. J. L., S. M. Bradley. Main-stem extrasystoles. – Circulation, 16, 1957, № 4, 544-547.
14. Raviele A. et al. Management of patients with palpitations: a position paper from the European Heart Rhythm Association. – Europace, 13, 2011, № 7, 920-934.
15. Rosen K. M. et al. Pseudo A-V block secondary to premature nonpropagated His bundle depolarizations: documentation by His bundle electrocardiography. – Circulation, 42, 1970, № 3, 367-373.

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ КАРЦИНОИД – СИНДРОМ НА ХЕДИНГЕР

Т. Великов, Е. Кинова, Т. Куртева и А. Гудев

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – София

A RARE CASE OF CARDIAC INVOLVEMENT DUE TO CARCINOID – HEDINGER SYNDROME

T. Velikov, E. Kinova, T. Kurteva and A. Goudev

Clinic of Cardiology, UMHAT “Tsaritsa Joanna – ISUL” – Sofia

Резюме. Карциноидът е рядък тумор със спорадичен характер и бавен растеж, като е възможно почти безсимптомно протичане. Характерна особеност е секретирането на разнообразни вазоактивни субстанции, предизвикващи различни симптомокомплекси. Засягането на сърцето се среща при 37% от случаите и е известно като синдром на Хедингер. Представеният клиничен случай подчертава значението на типичните ехокардиографски промени с ангажиране на трикуспидална и пулмонална клапа, насочващи към диагнозата “карциноид”.

Ключови думи: карциноид, синдром на Хедингер, трикуспидална регургитация

Адрес за кореспонденция: д-р Т. Великов, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, ул. „Бяло море“ № 8, ет. 4, 1527 София, тел. +359 2 9432 226, факс: +359 2 9432 126, e-mail: toni_velikov@abv.bg

Summary. Carcinoid is a rare, sporadic, slow-growing tumor which can show almost no clinical manifestations. It is characterized by secreting different types of vasoactive substances causing a variety of symptoms and syndromes. In 37% of the cases, the tumor engages the heart, known as Hedinger syndrome. The following clinical case tends to stress the typical echocardiographic findings showing engagement of the tricuspid and pulmonic valves, leading in the diagnosis of “carcinoid”.

Key words: carcinoid, Hedinger syndrome, tricuspid regurgitation

Address for correspondence: T. Velikov, MD, UMHAT “Tsaritsa Joanna – ISUL”, 8 Bialo more St., fl. 4, Bg – 1527 Sofia, tel.: +359 2 9432 226, fax: +359 2 9432 126, e-mail: toni_velikov@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Карциноидните тумори са редки неоплазми с бавен растеж, като първите случаи са описани преди повече от 100 години [13]. Терминът „карциноид“ е заместен от “диференцирана ендокринна неоплазма” от СЗО през 2000 г. Тези тумори произлизат от високоспециализирани ендокринни клетки, които експресират подобни на невроните антигени, откъдето произлиза наименованието „невроендокринни“ [1]. В началото на заболяването при повечето пациенти липсват специфични симптоми [9]. Това води до забавяне на диагностицирането на невроендокринните

тумори (НЕТ). Наличието на диария (70%) и флъш (84%), по-рядко на сърдечно засягане, обикновено е късно в хода на заболяването [6]. При над половината от болните се откриват локални или далечни метастази в момента на поставяне на диагнозата. Прогнозата се определя от нивото на диференцираност, стадия и първичната локализация на тумора [4].

Представяме случай на пациентка, при която диагнозата се поставя след поредица от хоспитализации и лечение за други заболявания. Целта ни е да насочим вниманието към карциноидния синдром в диференциалнодиагностичния план при пациентите с дясна сърдечна недостатъчност.

Клиничен случай

Представяме случай на седемдесет и една годишна жена, която постъпва в клиниката след продължително, но неуспешно лечение за лесна умора, недостиг на въздух, отоци по долните крайници. През последната година е била трикратно хоспитализирана с поставяни различни диагнози – възпалителен белодробен процес, карцином на белия дроб, белодробна тромбоемболия, перикардит. През този период оплакванията ѝ са били свързани с пристъпи на топли вълни и зачервяване на лицето на фона на повишаване на артериалното налягане до 180/100 mm Hg. Изследвани са плазмен серотонин и 5-ХИОК, които са били с повишени стойности. Проведена е и сцинтиграфия с КТ за визуализация на соматостатиновите рецептори. Пациентката е с дългогодишна артериална хипертония като придружаващо заболяване с максимални стойности до 200/100 mm Hg, добре контролирана. През последните месеци е с тенденция за намаляване на стойностите на артериалното налягане. За минали заболявания пациентката съобщава, че през 2003 г. е извършена нефректомия на левия бъбрек по повод на липофибром, установен е хроничен пиелонефрит на десния бъбрек. При проведения скенер тогава е установена случайно формация в черния дроб, която през 2004 г. е диагностицирана като хемангиом и е проследявана ежегодно. При проведена рентгенография се установяват данни за преживян специфичен процес вляво, върхово, но с (-) отр. проба на Манту. През 2012 г. е била със засягане от херпес зостер. Пролежава в Кардиологично отделение през 04.2012 г. с диагноза “ексудативен перикардит” по повод на прекордиална болка и перикарден излив, при липса на маркери за възпаление. След насочено снемане на анамнезата, съобщава за еднократен епизод на зачервяване и леко подуване на лицето. Отрича диария към момента на пролежаването, но впоследствие такава се появява. Пациентката е провеждала лечение със сандостатин, беталок зок, трифас, хепа сейф, спиронолактон и диуретици. Фамилната ѝ обремененост е свързана с майка ѝ, починала от исхемичен мозъчен инсулт. За рисков фактори и алерии не съобщава.

От физикалния статус се установява, че пациентката е в запазено общо състояние, с нормостеничен хабитус, без увеличени лимфни възли и щитовидна жлеза. Кожата и лигавиците са с нормална оцветка, а езикът е влажен и необложен. Гръдният кош е симетричен със запазена респираторна подвижност и сонорен перкутанен тон. При аускултация се установява чисто везикуларно дишане, отслабено в дясна основа, без хрипове двустранно. Обективното изследване установи още цианоза по устните, наличие на шиен венозен застои и пулсираща туморна формация вляво на шията.

Болната е с ритмична сърдечна дейност, с честота 82/min, приглушени сърдечни тонове и артериално налягане 120/80 mm Hg. Установява се още протомезосистоличен шум на Боткин–Ерб и сърдечния връх. Коремът е мек, над нивото на гръдния кош, с притъпление по фланговете, асцит и физиологична перисталтика. Набелязан е оперативен цикатрикс от горна срединна лапаротомия. Налични са хепатомегалия (4-5 cm под ребрената дъга), но слезката не се палпира. Сукусио реналис е отрицателно двустранно. Отоци се забелязват само по долните крайници, със запазени пулации.

От лабораторните изследвания не бяха установени съществени патологични отклонения.

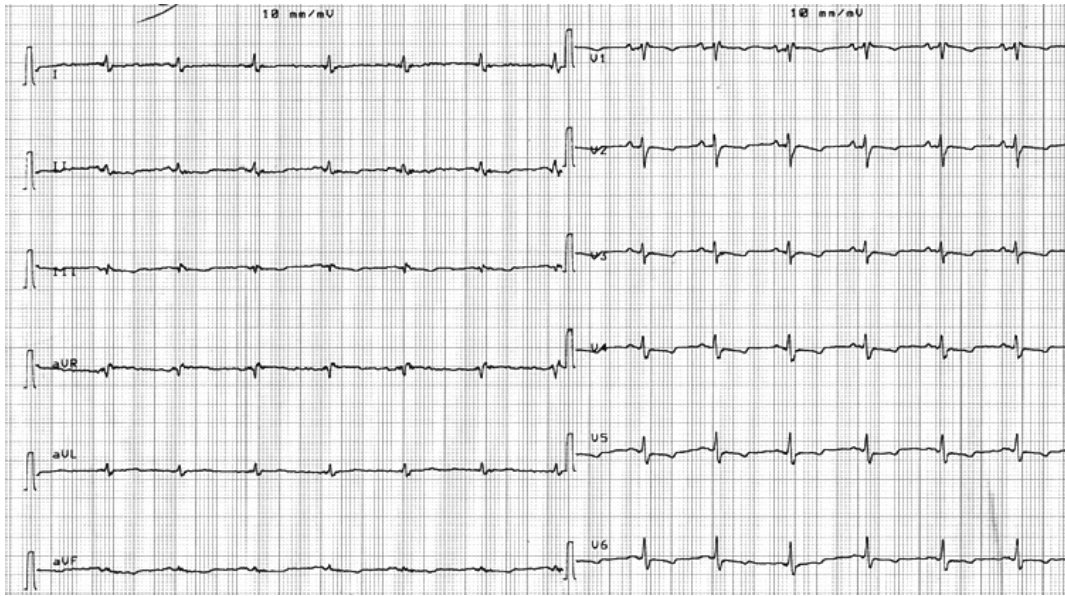
ЕКГ е с данни за синусов ритъм, S1-S2-S3-синдром, нисък волтаж, непълен ДББ, дифузни ST-T промени, СЧ 80/min (фиг. 1). Изследването е без промяна при изписване.

Рентгенографията показва двустранно бели дробове без огнищни промени в паренхима, по-високо разположен десен диафрагмален купол, сърдечна сянка на широка основа с изгладена сърдечна талия и увеличен левокамерен конвекситет.

От проведената ехокардиография са налице данни за значително дилатирани десни сърдечни кухини, систолна експанзия и избутване на междукламерната преграда към лявата камера (ЛК). Трикуспидалната клапа е с ригидни и фиксирани трикуспидални клапни платна, с цветен Doppler се визуализира високостепенна регургитация, с регургитационен градиент до 14 mm Hg (фиг. 2). Пулмоналната клапа е уплътнена, с максимален градиент 9 mm Hg и високостепенна регургитация. ЛК е със запазени размери, обеми и помпена функция и с диастолна ЛК дисфункция по типа на удължена релаксация. Налице е умерен перикарден излив и плеврален излив вдясно. При изписване се наблюдава редукция на изливите.

Ехографското изследване на коремните органи показва чернодробна лезия, интерпретирана като чернодробен хемангиом с централно изкръвяване (фиг. 3), дифузен паренхимен процес на черния дроб от застоен тип и състояние след левостранна нефректомия.

С оглед на диагностично уточняване при суспекция за карциноид с ангажиране на трикуспидална и пулмонална клапа се проведеха допълнителни лабораторни изследвания: серотонин (плазма): 63 u/L (0-25); 5-ХИОК (5-хидроксииндолацетна киселина) в урина: 74.82 umol/24 h (13.1-52.3). Хромогранин А (плазма): > 767 ng/ml (до 100 ng/ml). Пациентката беше насочена за SPECT-CT (томографска сцинтиграфия, съчетана с КТ) с 99mTc-тектротид, което показва патологична експресия на соматостатинови рецептори в единична формация в черния дроб, както и в две перитонеални лезии – най-вероятно вторични. Предположи се първична локализация на НЕТ в областта на главата на панкреас или дуоденум (фиг. 4).

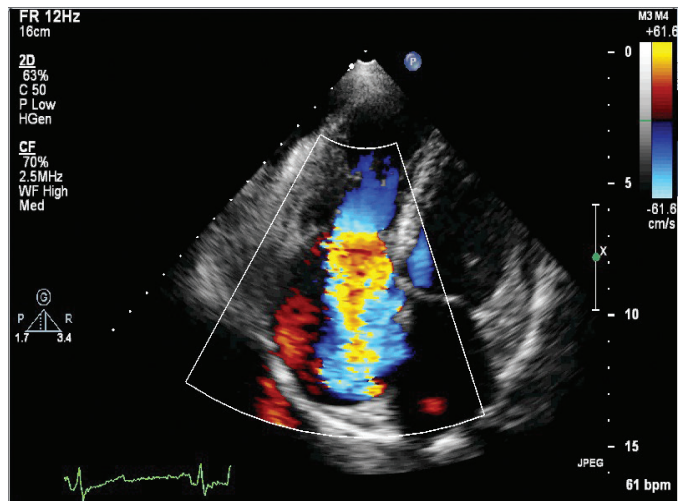


Фиг. 1. ЕКГ

а Апикален четирикухиен образ



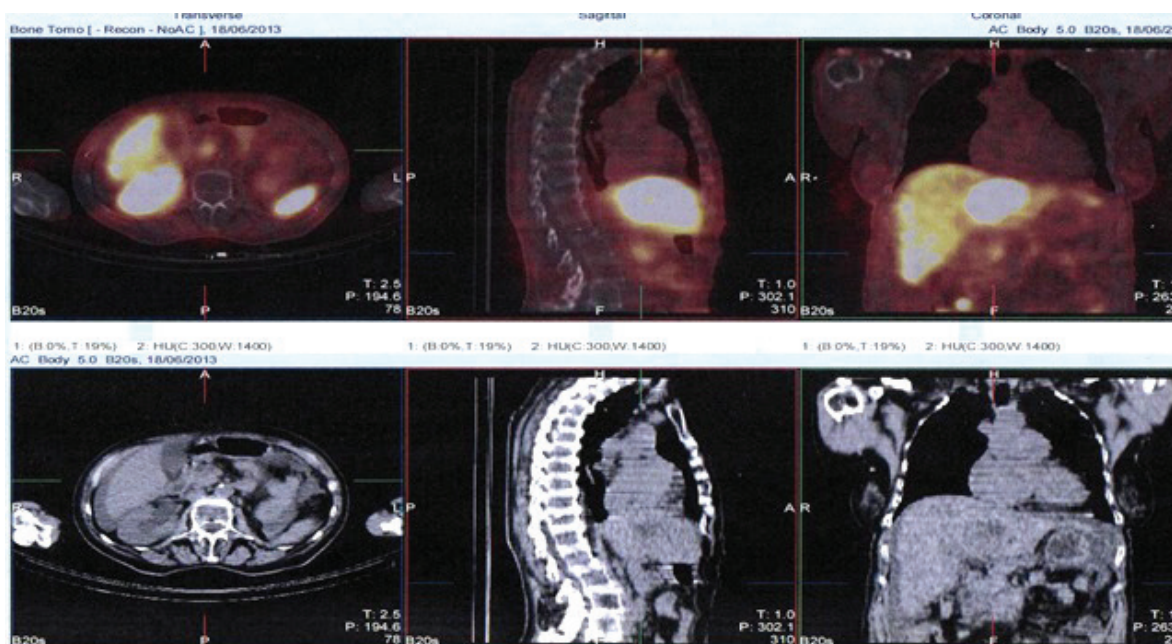
б Апикален четирикухиен образ на цветен доплер при трикуспидална клапа



Фиг. 2. Ехография



Фиг. 3. Абдоминална ехокардиография на черен дроб



Фиг. 4. SPECT CT с ^{99m}Tc -тетротид

В Клиника по кардиология се проведе симптоматично лечение с диуретици, β -блокери, антикоагулант, H_2 -блокери, хепатопротектори, с компенсация на сърдечната недостатъчност (СН).

Впоследствие болната бе хоспитализирана в Клиника по гастроентерология. От проведената перкутанна биопсия на черния дроб се установи метастаза на добре диференциран невроендокринен карцином, G1 (карциноид). Имунохистохимичното изследване показва, че туморните клетки експресират хромогранин и синаптофизин, като пролиферативният индекс Ki67 се експресира в около 1% от туморните клетки. Проведе се и ентероклизис (контрастиране на тънко черво през сонда), регистриращо промени, които могат да се свържат с карциноиден тумор на терминалния илеум с чернодробна дисеминация и асцит.

След хистологичната верификация пациентката е диспансеризирана от онколог и е назначено лечение със соматостатинов аналог, първоначално в натоварваща доза, след което веднъж месечно.

Болната е проследена седем месеца от началото на терапията. Ехокардиографски не се регистрират значителни промени в тежестта на клапните лезии, но на фона на назначената медикаментозна терапия пациентката е в хемодинамично компенсирано състояние и функционалният капацитет е подобрен.

Обсъждане

Повечето НЕТ не се унаследяват, а възникват спонтанно. В редки случаи тези тумори са част

от наследствени синдроми като множествена ендокринна неоплазия. Мутацията в MEN1 гена е най-честата соматична мутация при спорадични тумори като карциноида. Честотата на карциноидните тумори при възрастни е 5 случая на 100 000 годишно, което представлява 5-кратно повишаване от 1973 г. насам [10, 14]. Тези тумори често се класифицират според ембрионалния си произход. От предното черво произлизат бронхиалните и стомашните тумори. Средното черво дава начало на тънкочревните и произхождащите от апендикса тумори, а от задното произлизат ректалните. Около 68% от карциноидните тумори се развиват в гастроинтестиналния тракт (ГИТ), като най-честа локализация е апендиксът. В белите дробове и бронхите се локализируют 25% от случаите на карциноид и по-рядко – в други части на ГИТ, тимуса, гонадите [8, 11, 12]. Гастроентеропанкреатичните тумори от своя страна са класифицират чрез СЗО класификацията от 2000 г. според локализацията, диференцираността и хормоналната продукция [5].

Характерно за карциноидните тумори е, че складират и секретират различни вазоактивни субстанции [7], които могат да бъдат използвани за идентифицирането и локализирането им. Излагането на сърцето на серотониново въздействие води до ендомиокардна фиброза, клапно засягане и дясна сърдечна недостатъчност [6], т.нар. *синдром на Хедингер*.

За диагностика и проследяване на карциноидните тумори се използва набор от лабораторни и образни методики. Хромогранин А и 5-ХИОК са ос-

новните биохимични таргети за изследване при пациентите с карциноид [2]. Експресията на ядрения протеин Ki67 в биопсичен материал се използва за стадиране на НЕТ и определяне на терапевтичното поведение. От образните изследвания соматостатин-рецепторната скintiграфия с ¹¹¹In-octreotide остава златният стандарт, като позитрон-емисионната томография може да се превърне в алтернатива благодарение на по-добрата си сензитивност и пространствена резолюция [4].

Спорадичността на заболяването при пациентката се потвърждава от липсата на фамилен анамнез. Първата проява на заболяването е случайно откритата вторична лезия, интерпретирана като хемангиом. Бавният растеж и липсата на симптоми от 2003 г. до 2012 г. не дават основание за различна интерпретация. Прави впечатление, че първа изява е сърдечното засягане, което се среща при 37% от случаите и почти задължително при наличието на чернодробна метастаза [6]. Диарията и флъшът, въпреки че се срещат при над 58% от случаите, се изявяват около година след проявите на СН и венозния застой [6]. Типичната ехокардиографска находка подлага на съмнение за първи път диагнозата хемангиом. Това става причина за провеждането на панела от лабораторни и образни методики за верифициране на диагноза, стадиране и терапевтично поведение.

Пролиферативният индекс Ki67 определя стратегията при лечението на карциноидния тумор. Експресията му в около 1% от клетките показва висока диференцираност, определяща необходимостта от монотерапия със соматостатинови аналози. Втора линия остава интерферон α , като при по-високодиференцираните тумори химиотерапевтиците рядко носят полза. Циторедуктивната хирургия представлява следващата и основна стъпка в лечението, след като е постигнат контрол на симптомите. Туморната резекция в едни случаи може да доведе до излекуване, в други води до контрол на симптомите и подобряване на прогнозата. При засягане на сърцето лечението е симптоматично, като при някои пациенти може да се обмисли клапно протезиране.

Подобни наблюдения описват Engelsmann и сътр. в клиничния си случай карциноид на терминалния илеум [3]. В момента на диагнозата при тяхната пациентка също са налични вторична лезия в черния дроб и засягане на сърцето. Изследваната 5-ХИОК в техния случай е многократно повишена,

за разлика от минималното повишение, установено от нас. Диарията става причина за установения синдром на Хедингер при техния случай, докато при нашия тя се появява около година след проявите на сърдечно засягане.

В заключение, карциноидът е рядко заболяване с бавен растеж, почти безсимптомно протичане и възможност за излекуване при навременно откриване. Засягането на сърцето, т.нар. *синдром на Хедингер*, се среща при около 1/3 от случаите и обикновено е налице при чернодробно метастазирание. Типичната ехокардиографска находка насочва към диагнозата, която се потвърждава, следвайки алгоритъм от лабораторни и инструментални изследвания.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Bishop, A.E., R. Power, and J. Polak. Markers for neuroendocrine differentiation. – *Pathol Res Pract*, 1988, 188: 119-128.
2. de Herder, W. W. Biochemistry of neuroendocrine tumours. – *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, 21(1): 33-41.
3. Engelsman, A. F. et al. Tricuspid valve regurgitation as a presenting symptom of metastasized carcinoid tumor. – *Case Rep Gastroenterol*, 2012, 6(3): 643-9.
4. Janson, E. T. et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. – *Acta Oncol*, 2010, 49: 740-756.
5. Kloppel, G., A. Perren, and P. U. Heitz. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. – *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1014: 13-27.
6. Mamikunian, G. et al. Neuroendocrine tumors – A comprehensive guide to diagnosis and management. 2009.
7. Massironi, S. et al. Neuroendocrine tumors of the gastroentero-pancreatic system. – *World J Gastroenterol*, 2008, 14(35): 5377-84.
8. Modlin, I. M., K. D. Lye, and M. Kidd. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. – *Cancer*, 2003, 97(4): 934-59.
9. Modlin, I. M. et al. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. – *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(18): 1282-9.
10. Modlin, I. M. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. – *Lancet Oncol*, 2008, 9(1): 61-72.
11. Modlin, I. M., M. D. Shapiro, and M. Kidd. An analysis of rare carcinoid tumors: clarifying these clinical conundrums. – *World J Surg*, 2005, 29(1): 92-101.
12. Navalkele, P., M. O'Dorisio, and T. O'Dorisio. Neuroendocrine tumors in children and young adults: incidence, survival, and prevalence in the United States. – *Pancreas*, 2010, 29: 278.
13. Oberendorfer, S. Karzinoide Tumoren des Duennarms. – *Frankf Z Pathol*, 1907, 1: 426-432.
14. Yao, J. C. et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. – *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 3063-72.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА УСЛОЖНЕНО ПРОТЕКЪЛ ОСТЪР МИОКАРДЕН ИНФАРКТ СЪС ST-ЕЛЕВАЦИЯ И ЕДНОВРЕМЕННА ИЗЯВА НА ТРОМБОЗА В АНЕВРИЗМАЛНО ПРОМЕНЕНА ПОПЛИТЕАЛНА АРТЕРИЯ

С. Георгиева, А. Александров, Н. Гочева, Е. Трендафилова, Ф. Мехмед, Е. Костова, И. Петрова, Х. Матеев и В. Байчева

МБАЛ „Национална кардиологична болница” – София

A CLINICAL CASE OF THE PATIENT WITH COMPLICATED ACUTE CORONARY SYNDROME WITH PERSISTENT ST-ELEVATION COMBINED WITH POPLITEAL ANEURYSM THROMBOSIS OF LOWER LIMB

S. Georgieva, A. Alexandrov, N. Petkova, E. Trendafilova, F. Mehmet, E. Kostova, I. Petrova, H. Mateev and C. Baycheva

MHAT „National Heart Hospital” – Sofia

Резюме.

Представяме клиничен случай на пациент с усложнено протекъл остър миокарден инфаркт със ST-елевация и едновременна изява на тромбоза в аневризма на поплитеална артерия. Съчетаната презентация на остра периферна исхемия и усложнен миокарден инфаркт е организационно-диагностичен и терапевтичен проблем. Острата исхемия на крайниците е резултат от внезапно прекъсване или редуциране на кръвоснабдяването, застрашаващо тъканната виталност. Обичайно периферната артериална болест прогресира до загуба на крайника, поради което трябва да бъде своевременно диагностицирана и лекувана. От съществено значение е етиологичното разграничаване на емболична или тромбозна форма на исхемия на крайника, което определя до голяма степен и избора на терапевтично поведение. Честотата на смъртността и усложненията при тези пациенти е висока. Независимо от спешната реваascularизация и тромболитизация около 10-15% от пациентите стигат до ампутация на крайник в рамките на хоспитализацията. Около 15-20% от изписаните пациенти са с летален изход в рамките на първата година от острия момент, като най-често непосредствена причина са придружаващите заболявания, на чиито фон се развива и острата исхемия на крайник.

Ключови думи:

аневризма на артерия поплитеа, тромбоза, остър миокарден инфаркт, кардиогенен шок

Адрес

д-р София Георгиева, Клиника по кардиология, МБАЛ „Национална кардиологична болница”, ул. Коньовица № 65, 1309 София, e-mail: georgievasofi@abv.bg, тел.: 0887295974

за кореспонденция:

Summary.

We present a clinical case of the patient with complicated acute coronary syndrome with persistent ST-elevation combined with popliteal aneurysm thrombosis of lower limb. There are different diagnostic and therapeutic options in cases with acute limb ischemia complicating an acute coronary syndrome. Acute limb ischemia is a clinical condition of a suddenly interrupted or reduced blood supply. It is important to distinguish the underlying etiology of acute ischemia-embolism or thrombosis and to choose the most appropriate therapeutic option. Acute limb ischemia is condition that can progress rapidly to limb loss and need to be recognized and treated promptly. The death and complications rate among these patients is high. Despite urgent revascularization and thrombolysis amputation occurs in 10-15% of patients. Approximately 15-20% of patients die within 1 year after clinical presentation often attributed to comorbidities.

Key words:

popliteal aneurysm, thrombosis, acute myocardial infarction, cardiogenic shock

Address

Sofia Georgieva, MD, Clinic of Cardiology, MHAT „National Heart Hospital”, 65, Konjovitz St., Bg – 1309 Sofia,

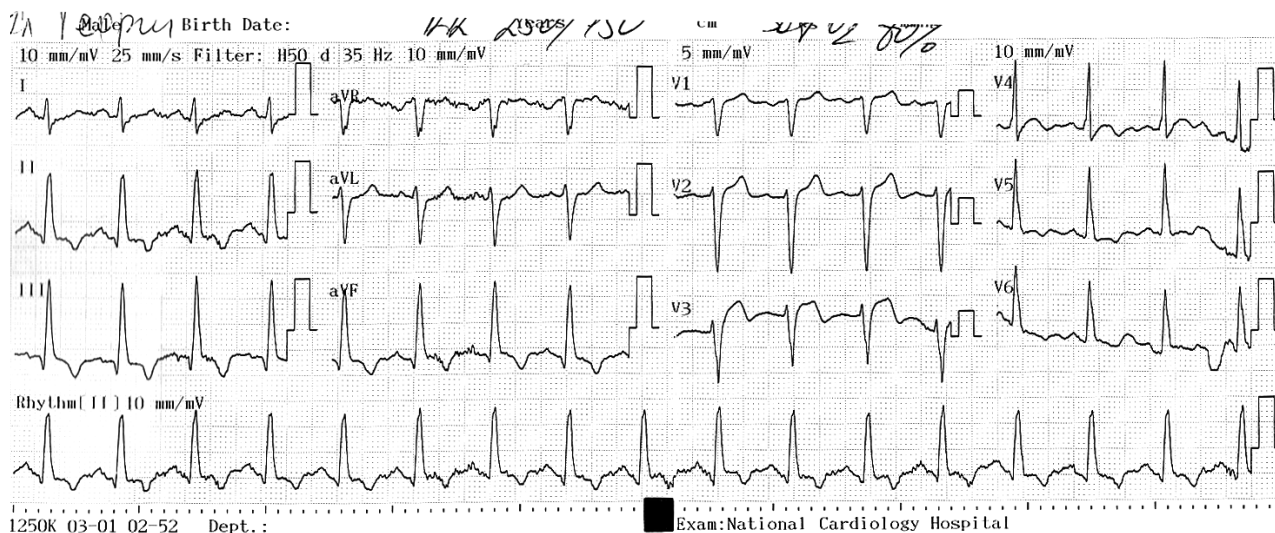
for correspondence:

e-mail: georgievasofi@abv.bg, tel.: +359 887295974

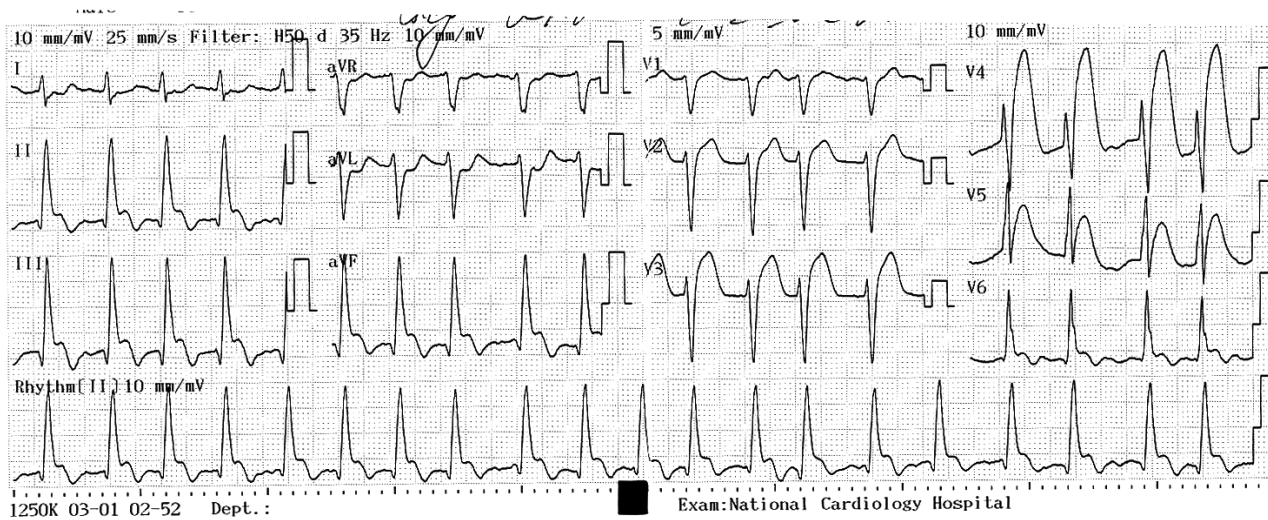
Представяме клиничен случай на 69-годишен пациент, с дългогодишна неоптимално лекувана артериална хипертония, подагра, затлъстяване II-III степен, без анамнеза за други заболявания. Два дни преди хоспитализацията чувства 20-минутна гръдна болка, преминала спонтанно. В деня на хоспитализацията усеща студенина и изтръпване на ляв долен крайник, последвани от силен задух, който го кара да заеме ортопноично положение в леглото. Постъпва в Отделението по спешна кардиология на Национална кардиологична болница в увредено общо състояние, контактен, психомоторно възбуден, с прояви на тежка дихателна недостатъчност при белодробен оток на фона на хипертонична криза – тежка тахидиспнея, затрудняваща говора 35/min, с периорална и акроцианоза, коремен тираж и шиен венозен застой, дифузни влажни хрипове в двете гръдни половини, дости-

гащи до средата на скапулите, сърдечна честота 100/min – синусова тахикардия, артериално налягане (АН) 250/120 mm Hg, без придружаващи патологични сърдечни шумове – Килип III клас. Крайниците са със запазени пулсации на достъпните за палпация артерии вдясно, вляво липсват пулсации на а. poplitea и дистално от нея, с белези за остра исхемия на крака.

На първата електрокардиограма (ЕКГ), направена при постъпването (фиг. 1), пациентът е в синусов ритъм, с набелязана ST-елевация в прекардиални отвеждания V2-V4, негативни T-вълни в отвеждания II, III, AVF, V5-V6. Около 30-40 минути след първата ЕКГ се регистрира пристъп от абсолютна аритмия при предсърдно мъждене с фреквенция 120 уд./min, вертикална позиция, патологична прогресия на R-зъбец в прекардиална серия, ST-елевация – II, III, AVF, V1-V5 (фиг. 2).

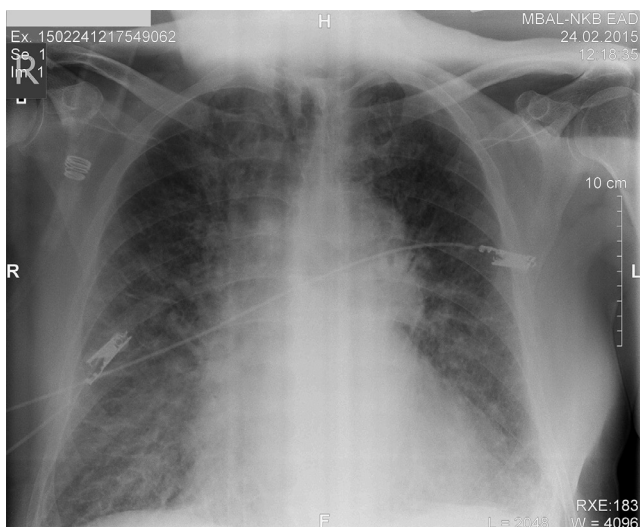


Фиг. 1. I ЕКГ: 11.50 часа



Фиг. 2. II ЕКГ: 12.36 часа

Проведената Кугел рентгенография на бял дроб и сърце е с данни за интерстициален белодробен едем. Сърдечно-съдова сянка е с разширени граници, интерпретирана като хипертоничен синдром и вторична кардиомиопатия със средностепенна сърдечна дилатация. Отбелязват се вероятни дегенеративни промени в торакалната аорта (фиг. 3).



Фиг. 3

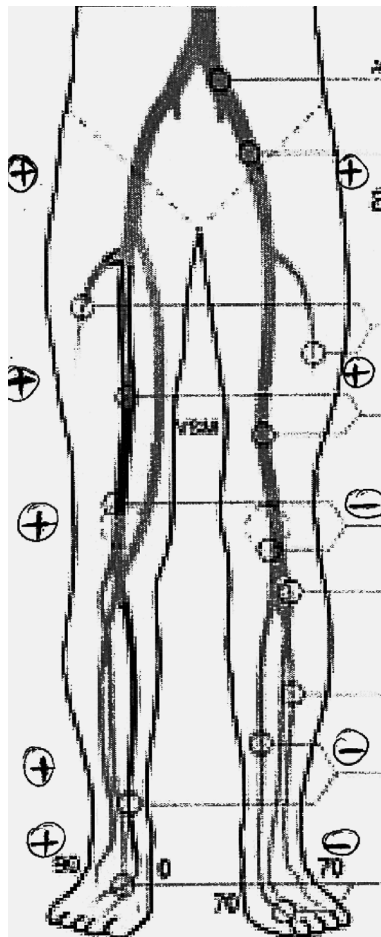
От трансторакалната ехокардиография са налице данни за масивна левокамерна хипертрофия (септум/задна стена на лява камера (ЛК) 18/15 mm), дифузна хипокинезия и потисната глобална систолна левокамерна дисфункция с ЛК ФИ 34%, недилатирана асцендентна аорта – 38 mm. Без значими клапни лезии. Недилатирани десни кухини, без перикарден излив.

Изследваните лабораторни показатели са в референтни граници с изключение на повишени маркери за миокардна nekроза CPK/MB 294/23, високосензитивен тропонин 10.4 ng/ml (99 персантил 0.04), повишена серумна глюкоза 16.2 mmol/l, с референтна стойност на HbA_{1c} 5.5%, изчислена скорост на гломерулна филтрация 49 ml/min/1.73 m², холестерол/триглицериди/HDL холестерол/ LDL холестерол съответно 5.9/3.8/0.9/2.6; повишени стойности на високосензитивен CRP 48.8 mg/l.

На първия етап в диференциалнодиагностичен план във връзка с клиника на гръдна болка с хипертонична криза, съчетана с изява на исхемия на крайник, както и ехокардиографски и рентгенови данни за по-широка медиастинална аортна сянка обсъждахме възможността за наличие на дисекация на аортата. Тази хипотеза беше отхвърлена с транзезофагеално ехокардиографско изследване (ТЕЕ).

На втория етап във връзка с клинична картина на остра, критична исхемия на ляв долен крайник се проведе допълнително ултразвуково (УЗ) до-

плер-изследване на долни крайници, което обективизира наличие на аневризми на двете поплиеални артерии, с диаметър съответно вдясно – 32 mm, в ляво – 25 mm; вляво се регистрира оклузивна тромбоза, както и липса на ултразвуков сигнал на стъпални артерии вляво (фиг. 4).



Фиг. 4

Миокардният инфаркт протече усложнено с пристъп от тахиаритмия при предсърдно мъждене в първия един час след приемането и бързо развитие на кардиогенен шок при персистиращ белодробен едем с тежка дихателна недостатъчност, което наложи включване на механична вентилация, инфузия на два катехоламина и венозен фуросемид в големи дози, инфузия на амиодарон. Наличието на изходна хипертонична криза и предстоящото агресивно анти-тромботично лечение наложиха изключване на мозъчна хеморагия с компютърна томография (КТ) на главен мозък, която обективизира мултиинфарктна и субкортикална съдова енцефалопатия.

Като се отхвърлиха възможностите за аортна дисекация и мозъчна хеморагия и поради клиничната картина на кардиогенен шок се пристъпи към спешна коронарография. Поради усложненото протичане на миокардният инфаркт и данните за остра исхемия

на ляв долен крайник се проведе интердисциплинарен консилиум (heart and vessel team), който реши да се осъществи едновременно селективна коронарография и периферна артериография.

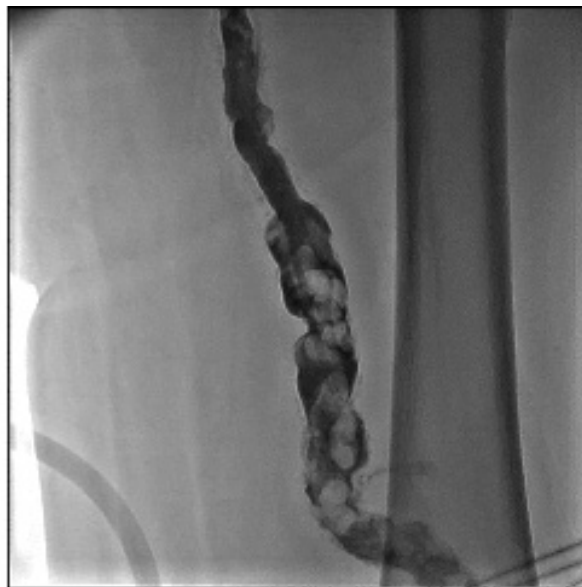
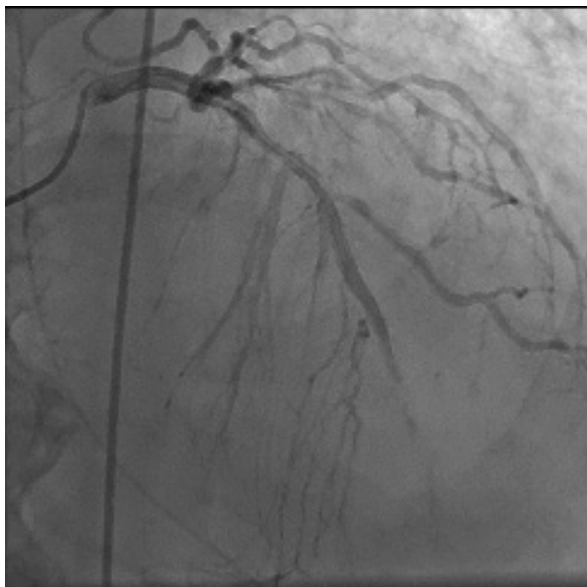
От извършената селективната коронарна артериография при десен тип коронарна циркулация се намери тромботична оклузия в края на среден сегмент на лява предна десцендентна артерия (ЛАД), липса на значими стенози в ствола и артерия циркумфлекса, дясна коронарна артерия (ДКА) – с хронична оклузия в края на среден сегмент, с колатерално изпълване на дисталната част от съда от ЛАД. Едновременно се интервенира инфарктната артерия – първична перкутанна транслуменна коронарна ангиопластика (ПТКА) на ЛАД с реканализиране и предилатация с балон, с последващо имплантиране на един метален стент и финално с TIMI 3 кръвоток (фиг. 5).

Успоредно с коронарната диагностика се проведе периферна артериография, която обективизира продължителна тромботична оклузия, започваща от проксимален сегмент на артерия феморалис суперфициалис (АФС) вляво и продължаваща до артериите на подбедрицата. Изобрази се и аневризмално разширение в областта на дистална АФС и проксимална артерия поплитея вляво, изпълнено с тромботични маси. Липсата на дистален кръвоток и на подходящи периферни артериални съдове за „байпас“ хирургия, определят високия риск от загуба на крайника и обосноваха решението на интензивния кардиолог, интервенционалния кардиолог и ангиолога да пристъпят към едновременно коронарна с последваща периферна артериална инвазивна интервенция. Осъществи се

преминаване с водач през тромботичната оклузия на АФС до артериите на подбедрицата. Проведоха са многократни балонни дилатации в АФС, артерия поплитея и артерия тибалис anteriор с възстановяване на минимален дистален кръвоток до артерия тибалис anteriор, след което се приложиха локално 2 x 10 mg Актилизе (фиг. 6).

В постпроцедурния период пациентът беше без рецидив на стенокардна симптоматика, с медикаментозна конверсия на синусов ритъм в първите няколко часа и без рецидив на аритмии на фона на противорецидивно лечение с амиодарон, с бързо компенсирани на хемодинамиката и изключване на катехоламините след 24 часа, екстубиране на 24-тия час, бързо затопляне на лява подбедрица със запазен дистален доплеров сигнал на двата долни крайника, които са без белези на исхемия. На второто денонощие след интервенциите се регистрира обилна хематурия без редуция на хемоглобин и хематокрит (данни за неголямо кървене, купирани бързо с локални хемостатични средства и обилни промивки през уретралния катетър), поради което двойната антитромбоцитна терапия беше продължена, а се спря антикоагуланта. В хода на проследяването се повиши ЛК ФИ до 42% и се подобри бъбречната функция (eGFR при изписването 58 ml/min/1,73 m²).

Пациентът е рехабилитиран до битова активност. Изписан е на 16-ия ден с терапия ацетилсалицилова киселина 75 mg, клопидогрел 75 mg, фуросемид 40 mg на ден, спиронолактон 25 mg дневно, бисопролол 2,5 mg дневно, фосиноприл 30 mg дневно, нифедипин с удължено действие 60 mg на



Фиг. 5 и 6

ден, пентоксифилин ретард 2 x 400 mg и нафтидрофурил 2 x 100 mg на ден.

Обсъждане

Става въпрос за пациент с големи рискови фактори – пол, възраст, артериална хипертония, дислипидемия, подагра без системно лечение, с данни за мултифокална атеросклероза, клинично проявена като остро протичаща исхемична болест на сърцето и периферна артериална болест, включително с наличие на двустранни асимптомни стенози до 40% на бифуркацията на а. каротис интерна. В допълнение към рисковите фактори е с ограничена бъбречна функция по типа на хронично бъбречно заболяване степен 3а. С първа гръдна болка реализира остър преден миокарден инфаркт с персистираща елевация на ST-сегмента на фона на подлежащ метаболитен синдром. Миокардният инфаркт протича усложнено с развитие на белодробен оток, пристъп от високочестотно предсърдно мъждене, разгърнат кардиогенен шок с централизиране на кръвообращението и клинични белези на хипоперфузия – общомозъчна симптоматика, олигоурия, наложили апаратна вентилация и лечение с катехоламини и големи дози диуретици. Хемодинамиката се усложнява допълнително от развитие на тромбоза в аневризмално променения участък на лява поплитеална артерия с нововъзникнали клинични симптоми на остра исхемия на долен ляв крайник. Поплитеалните аневризми са рядка патология като цяло, но заемат основен дял от аневризмите на периферни артерии [8]. Петгодишният кумулативен риск за усложнения е висок – до 68%, включващ остра исхемия със или без загуба на крайник при повече от 40% от пациентите [8]. Въпросът за етиологията на периферната тромбоза се обсъжда в няколко посоки: емболичен инцидент като следствие на миокардия инфаркт и пристъп на предсърдно мъждене, които по литературни справки са най-честите причини за периферна артериална емболия или тромбоза в условията на структурно промените участъци на а. poplitea. Обикновено сърцето е най-честият източник на периферна артериална емболизация – 58-93% от случаите [7]; като 32-75% се отдават на хроничното предсърдно мъждене, 21-32% на миокарден инфаркт с оформена пристенна ЛК тромбоза. Най-честите изънсърдечни източници за периферна емболизация са съдовите аневризми – около 5% [1, 2]. От друга страна, възможно е наличие на подлежащи прокоагулантни състояния, които да способстват за последващата остра исхемия на крака, за което липсват данни при конкретния пациент. Вродените дефекти на коагулацията като дефицит на фактор V и други, са редки, но е

уместно да бъдат изключени при по-млади пациенти под 50 години [3, 4, 5]. Възможна алтернатива е да става въпрос за локално развитие на тромбоза във връзка с хемодинамичния срив и последващия кардиогенен шок, но симптомите на периферна исхемия предшества развитието на кардиогенния шок. Като допълнителни предразполагащи фактори за тромбоемболизъм в аневризмално променени периферни артерии се съобщават – артериална хипертония (около 25%), тютюнопушене (около 20%), дислипидемия и захарен диабет – между 5-8% [9]. Тютюнопушенето и влошената реология на кръвта с бавен кръвоток в периферните артерии се докладват като независими рискови фактори, които се асоциират с необходимостта от първична байпас-хирургия на долни крайници [9].

Съчетаната клинична проява на остър коронарен синдром и тромбоза в поплитеална аневризма е казуистична рядкост. Докладват се случаи на периферна артериална емболия след остър миокарден инфаркт, като средният период от началото на инфаркта до емболизацията е 14 дни [6], но не са описани случаи с едновременна клинична проява. В цитирания доклад се съобщава за 19% смъртност по време на болничния престой, 6 от 135 пациенти са починали непосредствено след емболектомия и при 5 от 135 се е наложила ампутация. Пациентите са проследени между 4 и 73 месеца, като преживелите на петата година са само 26%. 60% от екзитушите са били вследствие на повторен инфаркт.

Отхвърлянето на мозъчна хеморагия и дисекция на аортата позволиха пристъпването към инвазивна диагностика на коронарна и периферна артериална анатомия и реваскуларизация след решение на екип от интензивен кардиолог, инвазивен кардиолог и ангиолог/съдов хирург и провеждането на агресивна комбинирана анти-тромбозна терапия. В конкретния случай решението за интервенция на инфарктния съд – ЛАД (първична ПТКА) при ЕКГ, клиника, ЕхоКГ и лабораторни данни за ОМИ с персистираща ST-елевация има показание клас I, B [10], като решението да се реваскуларизира само инфарктната артерия е продиктувано както от наличната коронарна анатомия, така и от периферно-съдовото усложнение и предстоящата периферно-съдова интервенция с приложението на допълнително контраст при пациент, предразположен към развитие на контраст-индуцирана нефропатия в условия на кардиогенен шок и изходно понижена бъбречна функция. Нестандартното решение за едновременна коронарна и периферно-съдова интервенция с реканализация и на тромбозата на лява поплитеална артерия [3] се базира върху високия риск за загуба на крайника, което се свързва и с

висока честота на смъртност. Проведената катетър-селективна тромболиза и механична тромбектомия на периферна артерия са съответно с показания клас I, A за остро възникнала исхемия на крайника < 14 дни от момента на диагнозата и клас IIa, B (липса на добра периферия за байпас хирургия и наличие на остра исхемия, налагаща спешна интервенция), какъвто е и представяният случай [3].

Пациентът е хоспитализиран в Клиника по съдова хирургия 2 месеца след острия инцидент с ретромбоза на лява аневризмално променена поплитеална артерия, като поетапно са осъществени интервенционално лечение с имплантиране на 2 стента на общите илиачни артерии и на втори етап хирургична реваскуларизация с автовенозен феморотибиален байпас вляво. Пациентът е изписан с доплер-данни за наличен пулс на артерия тибалис антериор вляво. В следоперативния период лечението с двойна антитромбоцитна терапия продължава, но към нея допълнително е включен и индиректен антикоагулант – аценокумарол.

В заключение бихме искали да обърнем внимание на възможността за възникване на клинична ситуация от две артериални усложнения – едновременно поява на високорисков и усложнен остър коронарен синдром и тромбоза на поплитеална артерия. Решението на екип от интензивен кардиолог, инвазивен кардиолог, ангиолог и съдов хирург за едновременно провеждане на инвазивна реваску-

ларизация допринесе за успешния изход и за преодоляване на хемодинамичните компликации.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Galland, RB. Popliteal Aneurysms: From John Hunter to the 21st Century. – Ann R Coll Surg Engl, 2007; 89: 466-471.
2. Creager, M, Kaufman J, Conte M. Acute Limb Ischemia. – NEJM, 2012; 366: 2198-2206.
3. Драмов, А., Луканова Д., Томов И., Станева М, Николов Н. Диагностика и лечение на периферната артериална болест – Клинично ръководство. – Наука Кардиология, 2014/6: 297-336.
4. Андреев, А. Акутна артериална исхемия, артериална емболия и микроемболии. Съдови заболявания. София, Знание, 2009, 124-135.
5. Inter-Society Consensus for The Management of Peripheral Arterial disease TASC II. – Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007, 33.
6. Satiani, B, Evans WE. Immediate prognosis and five year survival after arterial embolectomy following myocardial infarction. – Surg Gynecol Obstet, 1980, 150(1):41-4.
7. Naidoo, NG, Rautenbach PS, Kahn D. Acute lower extremity ischaemia. – CME, 2013, 31, № 6.
8. Saratzis, A, Melas N, Dixon H. Emergency Endovascular Treatment of Popliteal Aneurysms. – Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy 2010, 20 (10) DOI: 10.1177/153100351140062.
9. Martelli, E, Ippoliti A, Ventoruzzo G et al. Popliteal aneurysms. Factors associated with thromboembolism and graft failure. – Int Angio, 2004 Mar; 23(1): 54-56.
10. Steg, G., James S., Atar D. et al. European guidelines for the management of acute coronary syndromes with persistent ST elevation. – Eur Heart J, 2012, 33, 2569-2619.
11. Windecker, S, Kolh P. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. – Eur Heart J, 2014, doi:10.1093/eurheartj/ehu278.