

сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ НА



ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ГЛАВЕН РЕДАКТОР Пламен Гацов	EDITOR-IN-CHIEF Plamen Gatzov
ЗАМЕСТИК ГЛАВЕН РЕДАКТОР Димитър Раев	DEPUTY EDITOR Dimitar Raev
РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ Васил Велчев Асен Гудев Теменуга Донова Цветана Кътова Федя Николов Иво Петров Арман Постаджиян Божидар Финков Маргарита Цонзарова	ADVISORY BOARD Vasil Belchev Assen Goudev Temenuga Donova Tzvetana Katova Fedia Nikolov Ivo Petrov Arman Postadjian Bojidar Finkov Margarita Tzonzarova
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 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 Добри Хазърбасанов Михалис Хамилос – Гърция Ги Хендрикс – Белгия Красимира Христова Чавдар Шалганов	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 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 Dobri Hazarbasanov Mihalis Hamilos – Greece Guy Heyndrickx – Belgium Krasimira Hristova Tchavdar Shalganov

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>И. Петрова и Н. Гочева.</i> НГАЛ – нов биомаркер за диагностициране на контраст-индуцирана нефропатия и други форми на остра бъбречна недостатъчност	5
<i>Р. Чернева, Ж. Чернева М. Господинова, С. Денчев и Р. Петков.</i> Субклинична левокамерна диастолна дисфункция при пациенти с ХОББ – реалност и предизвикателство. Патогенетични механизми, клинично значение и подход	14
<i>А. Носиков, М. Станева, В. Трайков и В. Гелев.</i> Ехокардиография и ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност – какво знаем през 2017 година?.....	21

АВТОРСКИ СТАТИИ

<i>З. Въжев, Хр. Стоев и Г. Начев.</i> Хирургично лечение на сърдечни миксоми	28
<i>Д. Трендафилова, Ю. Джоргова, Д. Петков, П. Симеонов, Н. Христова, Хр. Ангелов и Г. Начев.</i> TAVI като алтернатива на конвенционалната хирургия – опитът на университетска многопрофилна болница за активно лечение “Света Екатерина”	34

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

<i>М. Поповска, П. Петров, Г. Тодоров и П. Гацов.</i> Коарктация на аортата с тотална оклузия асоциирана с каротидна стеноза – клиничен случай при възрастна пациентка с резистентна хипертония.....	41
<i>И. Ташева, И. Петров, А. Спасов, Св. Цонев, З. Станков, С. Павлова и Л. Гроздински.</i> Клиничен случай на пациенти с мултифокална атеросклероза. Подходи за ендоваскуларно лечение.....	46
<i>К. Маринов и И. Петров.</i> Пациент с ятрогенно причинена, артерио-венозна фистула между дясна бъбречна артерия и долна празна вена, след нефректомия.....	52

ГОСТ-АВТОР

<i>Споделяне на данни:</i> Нова редакционна инициатива на международния комитет на редакторите на медицински списания	56
---	----

КАРДИОЛОГИЧНА ГОДИНА

<i>Кардиологията през 2016 година:</i> Образна диагностика	63
--	----

CONTENTS

REVIEWS

<i>I. Petrova and N. Gocheva.</i> NGAL – the new biomarker for diagnosis of contrast-induced nephropathy and other forms of acute renal failure	5
<i>R. Cherneva, Zh. Cherneva, M. Gospodinova, S. Denchev and R. Petkov.</i> Subclinical diastolic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease – reality and challenge. Pathogenetic mechanisms, clinical significance and management	14
<i>A. Nossikoff, M. Staneva, V. Traykov and V. Gelev.</i> Echocardiography and resynchronization therapy – what do we know in 2017?.....	21

ORIGINAL ARTICLES

<i>Z. Vyzhev, Hr. Stoev and G. Nachev.</i> Surgical treatment of cardiac myxoma	28
<i>D. Trendafilova, J. Jorgova, D. Petkov, P. Simeonov, N. Hristova, Hr. Angelov and G. Nachev.</i> TAVI as an alternative of conventional surgery – the experience of the “Sv. Ekaterina” university multiprofile hospital for active treatment	34

CASE REPORTS

<i>M. Popovska, P. Petrov, G. Todorov and P. Gatsov.</i> Totally occluded coarctation of the aorta associated with carotid stenosis – a case of resistant hypertension in an adult	41
<i>I. Tasheva, I. Petrov, A. Spasov, Tsonev, S. Stankov, S. Pavlova and L. Grozdinski.</i> Clinical cases of multifocal atherosclerosis. Approaches for endovascular treatment.....	46
<i>K. Marinov and I. Petrov.</i> Patient with iatrogenically caused arteriovenous fistula between right renal artery and vena cava inferior, after right nephrectomy	52

GUEST-AUTHOR

<i>Data sharing:</i> A new editorial initiative of the international committee of medical journal editors	56
---	----

YEAR IN CARDIOLOGY

<i>The year in cardiology 2016:</i> Imaging	63
---	----



Уважаеми колеги, скъпи приятели,

През тази година списание „Българска кардиология“ въвежда нови рубрики. Една от тях е рубриката „Гост-автор“. В нея ще поканим колеги от други специалности: кардиохирурзи, ангиолози, гастроентеролози, невролози, психиатри и др., които да пишат на теми, близки и за двете специалности. По наше мнение, тази рубрика не само ще разшири и задълбочи познанията ни в медицината, но ще ни помогне и по-точно да интерпретираме нашите клинични случаи. Тя ще ни държи в крак с новостите в други бързо развиващи се полета на медицината.

Друга инициатива е сътрудничеството на нашето дружество с други членове на общото семейство на Европейското кардиологично дружество (ЕКД). За това спомага **Международния комитет на редакторите на медицински списания** със своите нови инициативи. Такова сътрудничество ще даде възможност да се изработват и обнародват общи политики на ЕКД. То ще служи за инициране и коректив по отношение научните и изследователските проекти в областта на кардиологията, както и по отношение разпространението на медицинските знания и продължаващото обучение на лекарите кардиолози. Също така от 2015 г. по инициатива на ЕКД и на главния редактор на **European Heart Journal** – проф. Т. Люшер, стартира инициативата „Кардиологична година“ (Year in Cardiology), според която националните списания на кардиологичните дружества, членове на ЕКД, поместват в преводен вариант някои от най-важните статии по основни проблеми на кардиологията, вече публикувани в **European Heart Journal** през изминалата година. С решение на УС на ДКБ през тази година ние ще поместим статии, в областта на образната диагностика, клапните сърдечни болести и периферносъдовите заболявания.

Надяваме се тези нови инициативи да спомогнат за по-успешното популяризиране на медицинските знания и направят списанието още по-привлекателно за неговите читатели.

22. 06.2017 г.
гр. София

Доц. д-р Пламен Гацов, д.м.н.
Гл. редактор на сп. „Българска кардиология“

НГАЛ – НОВ БИОМАРКЕР ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА КОНТРАСТ-ИНДУЦИРАНА НЕФРОПАТИЯ И ДРУГИ ФОРМИ НА ОСТРА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

И. Петрова и Н. Гочева

Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница

NGAL – THE NEW BIOMARKER FOR DIAGNOSIS OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AND OTHER FORMS OF ACUTE RENAL FAILURE

I. Petrova and N. Gocheva

Clinic of Cardiology, National Cardiological Hospital

Резюме. Човешкият неутрофил гелатиназа-асоцииран липокалин (НГАЛ) е 25 kDa протеин, който нормално се експресира в различни сегменти на нефрона и в редица отдалечени органи. При настъпването на остра бъбречна недостатъчност (ОБН) има бърза и масивно повишена регулация за синтеза на НГАЛ още през първите часове от увреждащия фактор. Контраст-индуцираната нефропатия е сериозно усложнение при ангиографските изследвания, което може да доведе до удължаване на болничния престой, бърза прогресия до терминална бъбречна недостатъчност или хемодиализно лечение. Редица клинични проучвания показват, че НГАЛ има специфичност над 95% за предсказване на ОБН след експозиция с контрастна материя, около 75% при пациенти след сърдечна хирургия и 70-75% при всички други форми на ОБН в условията на критично болни пациенти. Много автори определят НГАЛ като „бъбречния тропонин“.

Ключови думи: неутрофил гелатиназа-асоцииран липокалин, контраст-индуцирана нефропатия, остра бъбречна недостатъчност

Адрес за кореспонденция: д-р Илияна Петрова, Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница, ул. „Коньовица“ № 65, 1309 София; тел.: 0889651883; e-mail: ili.petrova@gmail.com

Summary. Human Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is 25 kDa protein and is normally expressed in different segments of the nephron and several distinct organs. During development of acute kidney injury (AKI) is demonstrated rapid and massive upregulation of NGAL synthesis still in the first few hours after exposure to injured condition. Contrast-induced nephropathy is a serious complication of angiographic investigations and may lead to prolonged in-hospital stay, rapid progression to terminal kidney failure or hemodialysis. Several clinical studies showed that NGAL has specificity over 95% to predict AKI after contrast exposure, 75% specificity in patients after cardiac surgery and 70-75% in all other cases of AKI in critically ill patients. Many authors defined NGAL as “kidney troponin”.

Key words: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; contrast-induced nephropathy; acute kidney injury

Address for correspondence: Dr. Iliyana Petrova, Clinic of Cardiology, National Heart Hospital, 65 Konyovitza St., Bg – 1309 Sofia, mobile: 00 359 889651883, e-mail: ili.petrova@gmail.com

НЕОБХОДИМОСТ ОТ БИОМАРКЕР ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ОСТРА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ, ПОДОБЕН НА ТРОПОНИНА

Когато пациент е със симптоми, свързани с гръдна болка, обективното измерване на структурен биомаркер като тропонина, който се освобождава

от увредените миоцити, бързо може да идентифицира острата миокардна увреда. Това позволява предприемането на своевременно терапевтични интервенции и драматично намалява смъртността през последните няколко декади. В поразителен контраст острата бъбречна недостатъчност (ОБН) е често асимптомна и установяването на диагнозата

при това нарастващо по честота заболяване днес зависи от функционални биомаркери като серумния креатинин и неговото серийно измерване.

Както е известно обаче, серумният креатинин е късен и неточен индикатор за ОБН поради редица причини [21, 25, 58, 60]. Първо, дори нормалният серумен креатинин се повлиява от няколко извънбъбречни фактора като възраст, пол, мускулна маса, мускулен метаболизъм, медикаменти, статус на хидратация, начин на хранене и тубулна секреция. Второ, серия от остри и хронични бъбречни състояния могат да съществуват без никакво повишение на серумния креатинин благодарение на концепцията за бъбречния резерв – установено е, че трябва над 50% от бъбречната функция да бъде загубена, преди да се повиши креатининът. Трето, концентрацията на серумния креатинин не отразява истинското намаление на скоростта на гломерулна филтрация (СГФ) при остри условия, докато не минат доста часове или дори дни, необходими за постигането на ново равновесие между продукцията му и неговата намалената екскреция. Четвърто, повишението на серумния креатинин е късен индикатор за функционални промени в СГФ, които се проявяват доста по-късно след важните структурни промени, наблюдавани през ранните стадии на увреда при ОБН.

В действителност при изследвания с животни се проучват някои интервенции, които могат да превантират и/или лекуват ОБН, ако се приложат рано в хода на заболяването, преди дори да е започнало покачването на серумния креатинин [25]. Липсата на ранни биомаркери затруднява прилагането на тези обещаващи терапии при хора.

Наличието на биомаркер за ОБН, подобен на тропонина, който може лесно да се измерва, независим е от други биологични особености и с него е възможно както ранно диагностициране, така и рискова стратификация, би представлявало невероятно предимство при лечението на хоспитализираните пациенти. Според някои данни честота на ОБН при тази популация достига 5-7% [20, 21, 25, 60, 63], като в интензивните отделения е дори по-висока – средно 25%, и води до общата смъртност от 50-80%. Така например в едно мултинационално проучване сред почти 30 000 критично болни пациенти общата честота на ОБН, изискваща хемодиализно лечение, е 5.7%, със смъртност от 60.3% [76]. Повишаването на заболяемостта и смъртността вследствие на развитието на ОБН, се демонстрира при множество клинични ситуации, като такива са приложението на контрастно вещество, осъществяването на кардиопулмонален байпас, провеждането на механична вентилация и наличието на сепсис [12, 39, 63, 76]. Негативното влияние на ОБН върху

общия изход при критично болни пациенти също е добре документирано [9, 66, 84].

Освен това следва да се отбележи, че лечението на ОБН е огромна финансова тежест върху обществото с годишни медицински разходи, оценявани на 8 млрд. американски долари [27].

ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ИДЕАЛНИЯ БИОМАРКЕР ЗА ОБН

На първо място идеалният биомаркер трябва да е неинвазивен и лесно да се изследва в условия до леглото на болния или в стандартна клинична лаборатория, използвайки леснодостъпни проби като кръв или урина. По отношение на източника на пробите, повечето от проучваните биомаркери, използват измерване в урина. Уринната диагностика има няколко предимства като неинвазивния характер на получаването на пробата, намаления брой протеини, които могат да интерферира резултата, и потенциалната възможност за разработване на тестове за самостоятелно изследване от пациента. Няколко недостатъка обаче също са налице, например невъзможността за осигуряване на проби при пациенти с тежка олигурия, както и потенциални промени в уринната концентрация на биомаркера в зависимост от състоянието на рехидратация и диуретична терапия. В изследователските проучвания се използва общ корекционен фактор за уринна дилуция, за да може уринните биомаркери да се представят коригирани към уринната концентрация на креатинина. Тази корекция обаче може да е неточна в някои ситуации на ОБН, тъй като продукцията на креатинин може да се намали при някои нейни форми [26].

Освен това трябва да се има предвид, че през ранните фази на ОБН значително са повлияни едновременно плазмената и уринната кинетика на креатинина [80]. От друга страна, плазмените биомаркери могат да се повлияят от извънбъбречни източници, както и от субклинични промени в бъбречната елиминация. Следователно в условията на ОБН е важно в идеалния случай да се открият биомаркери, които да са едновременно приложими при уринни и плазмени проби.

Всеки нов биомаркер, въвеждан в клинична практика, трябва също така да има силно представяне според статистическия анализ и точност спрямо ROC кривата (receiver-operating characteristic curves).

Също така трябва да се отбележи, че за да подпомогнат ранната диагностика и предикция, биомаркерите е необходимо да са високоспецифични за ОБН и способни да разграничат отделните нейни подтипове и етиология, както и да

деференцират остро от хронично бъбречно заболяване. Традиционно ОБН се диагностицира, когато основната бъбречна функция (гломерулната филтрация) е засегната и индиректно се измерва чрез промяната в серумния креатинин. Някои преренални фактори обаче също могат да причинят повишение на серумния креатинин, напр. дехидратация, намален ефективен циркулаторен обем или нарушение в калибъра на аферентните гломерулни артериоли. Постренални фактори, като обструкция на уринарния тракт, също могат до доведат до повишение на серумния креатинин. И накрая множество интратренални заболявания е възможно рязко да повишат серумния креатинин, особено при хоспитализирани пациенти. Недостатъчно прецизни и клинично проучени се оказаха някои тестове за различаването на тези форми на ОБН например микроскопско изследване на урина за отливки и определяне на екскрецията на сол.

Наличието на точни биомаркери, които могат да различат пре- и постреналните условия от истинската вътрешна ОБН, би представлявало значително предимство. Откриването на такива би позволило използването им и за някои други цели при бъбречна недостатъчност [19, 23, 24, 59].

В обобщение новите биомаркери са необходими за:

- Идентифициране на първичната локализация на увреждане (проксимален тубул, дистален тубул, интерстициум или съдова мрежа);
- Определяне продължителността на бъбречната недостатъчност (ОБН, хронично бъбречно заболяване или обостряне на хронично бъбречно увреждане);
- Определяне на етиологията на ОБН (исхемия, токсини, сепсис или комбинирана);
- Рискова стратификация и определяне на прогнозата (продължителност и тежест на ОБН, необходимост от хемодиализно лечение, продължителност на болничния престой и смъртност);
- Проследяване на отговора към интервенции за овладяване на ОБН.

От всички нови биомаркери, които се изследват в тази насока, най-обещаващият и широко проучен е неутрофил-гелатиназа асоцииран липокалин (НГАЛ). Той е структурен биомаркер за бъбречно увреждане и е единственият, който може да се изследва както в плазмени, така и в уринни проби. Неговият произход, биологични източници и клинична роля при различни форми на ОБН ще бъдат разгледани подробно по-долу.

ЕКСПРЕСИРАНЕ И СТРУКТУРА НА НГАЛ

Човешкият НГАЛ първоначално е идентифициран като нов протеин, изолиран от вторични гра-

нули на човешки неутрофили [83]. Впоследствие се демонстрира, че той е 25 kDa протеин, ковалентно свързан с неутрофил гелатиназата [43]. При зрелите периферни неутрофили липсва експресия на рибонуклеинова киселина (РНК) за НГАЛ и се установява, че протеинът НГАЛ се синтезира в ранните стадии на миелоцита при гранулопоезата и формирането на вторични гранули. РНК за НГАЛ е нормално експресирана в различни тъкани при възрастните хора, включително костен мозък, матка, простата, слюнчени жлези, стомах, колон, трахея, бял дроб, черен дроб и бъбрек [15]. Някои от тези тъкани са изложени на експозицията на микроорганизми и конститутивно експресират протеина НГАЛ в малки количества. Промоторният регион на гена за НГАЛ притежава свързващи места за редица транскрибиращи фактори, включително нуклеарния фактор (NF)- κ B. Това може да обясни конститутивната, както и предизвиканата експресия на НГАЛ в някои нехемопоеични тъкани. Както и другите липокалини, НГАЛ е с форма на цилиндрична терциерна структура с хидрофобна чашка и захванати малки липофилни молекули [28]. Основните лиганди за НГАЛ са сидерофорите – малки желязосвързани молекули [29].

БИОЛОГИЧНИ ИЗТОЧНИЦИ НА УРИНЕН И ПЛАЗМЕН НГАЛ

Образуването и източниците на НГАЛ в плазма или урина изисква допълнително изясняване. Въпреки че плазменият НГАЛ свободно се филтрира през гломерулите, то той значително се реабсорбира в проксималните тубули [69]. Директни доказателства за тази теория идват от системното инжектиране на маркиран НГАЛ, който става видим в проксималните тубули, но не се открива в урината при животни [57]. Следователно всяка екскреция на НГАЛ в урината е възможна само когато има съпътстващо увреждане на проксималните бъбречни тубули, което възпрепятства реабсорбцията на НГАЛ и/или повишава де novo неговия синтез. Генните проучвания обаче показват, че при ОБН има бърза и масивно повишена регулация на РНК за НГАЛ в дисталните сегменти на нефрона – особено в дебелия асцендентна част на бримката на Хенле и в колекторните каналчета [69]. Полученият в резултат повишен синтез на протеина НГАЛ в дисталния нефрон, както и секрецията в урината, изглежда, образуват основната фракция от уринния НГАЛ. Подкрепящи клинични доказателства се осигуряват и от проучванията при хора с ОБН и откриването на негова висока фракция на екскреция [69, 57].

Повишената експресия на НГАЛ в дисталните тубули и бързата секреция в уринарния тракт по-надолу, би трябвало да служи като антимикробна

стратегия, разглеждано в телеологичния смисъл. Това е в съответствие и с предположената роля на НГАЛ в подобряването на клетъчното оцеляване и пролиферация.

По отношение на плазмения НГАЛ бъбрекът сам по себе си не е основен източник. В проучвания с животни вземането на директна проба от ипсилатералната бъбречна вена след унилатерална исхемия показва, че синтезът на НГАЛ в бъбрека не води до съществено му изобилие в циркулацията, но е изобилно представен в ипсилатералния уретер [69]. Вече е добре известно, че ОБН води до драматично нарастване на РНК експресията за НГАЛ в отдалечени органи [30], особено черния и белия дроб. Свърхекспресираният протеин, освободен в циркулацията, образува отдалечен системен басейн, който е източник на плазмените нива на НГАЛ. Допълнително участие към образуването на системния басейн при ОБН може да произлиза от факта, че НГАЛ е острофазов реагент и може да бъде освободен от неутрофили, макрофаги и други имунни клетки. Освен това всяко понижаване на СГФ вследствие на ОБН очаквано ще намали клирънса на НГАЛ с последваща акумулация в системната циркулация.

Роля на НГАЛ за предикция на ОБН

Преklinичните проучвания при животински модели върху транскриптомния профил на НГАЛ го определят като един от гените с най-повишена регулация в бъбрека много скоро след настъпването на остро увреждане [18, 73, 85]. По-нататъшният протеомен анализ също разкрива НГАЛ като един от най-високо индуцираните протеини в бъбрека след исхемична или нефротоксична ОБН при животински модели [55-57].

Интересните открития от проучвания с животни, че протеинът на НГАЛ е лесно уловим в урината скоро след настъпването на ОБН, доведоха до редица транслационни проучвания за оценка на неговата роля като неинвазивен биомаркер и при хора. В напречносрезово проучване при възрастни с диагностицирана ОБН (дефинирана като удвояване на серумния креатинин) с различна етиология се установява значително повишение в урината и серума на НГАЛ спрямо нормални контроли [57]. Има данни, че нивата на НГАЛ в урина и серум корелират със серумния креатинин, както и с резултатите от бъбречни биопсии при пациенти с ОБН, при които се демонстрира интензивно натрупване на имунореактивен НГАЛ в кортикалните тубули. Тези първоначални данни потвърждават, че НГАЛ може да е сензитивен показател за ОБН при хора. Редица последващи проучвания посочват НГАЛ като ранен

диагностичен биомаркер за ОБН при различни клинични ситуации.

Роля на НГАЛ при контраст-индуцираната нефропатия

Контраст-индуцираната нефропатия (КИН) по своята същност представлява форма на ОБН. Според повечето автори КИН се дефинира като повишаване концентрацията на серумния креатинин с 25% спрямо изходните стойности или като абсолютно повишаване на неговата концентрация с най-малко 0,5 mg/dl (44,2 μ mol/l), което се развива до 48 часа след приложението на контрастно вещество при коронарна ангиография или друго изобразително изследване и няма друга причина за настъпването на ОБН [6]. Някои автори разширяват понятието, включвайки в дефиницията на КИН и понижаването на гломерулната филтрация с 25% или комбинацията от трите показателя [40]. Проблемите при диагностицирането на КИН са същите като при другите форми на ОБН – серумният креатинин е късен и неточен маркер за функционална увреда на бъбречните гломерули.

Същевременно контрастната нефропатия води до нежелани последици като удължаване на болничния престой [52, 50], ускоряване на прогресията към терминална бъбречна недостатъчност [50], необходимост от хемодиализно лечение, повишаване на разходите и смъртността [5, 52]. Данните от ретроспективни проучвания показват, че смъртността при пациентите, развиващи КИН, е между 22 и 45,2% спрямо контролните групи, при които тази честота е от 1,4 до 19,4% [5]. В последно време се регистрира намаляване честота на КИН от средно 15 до 7%, което се дължи на своевременно предприемане на различни превантивни стратегии [13, 77, 42].

Често пъти обаче тази нефропатия може да остане неразпозната клинично, тъй като е възможно пациентите да са асимптомни [42]. Същевременно технологичните предимства на диагностичните и интервенционалните образни методи допринасят за нарастващия брой индивиди, изложени на влиянието на йодирани контрастни вещества [72].

Редица изследвания проучват ролята на НГАЛ като предиктивен биомаркер за ОБН след приложение на контраст [1, 2, 38, 47].

В проспективно проучване при деца, подложени на планова сърдечна катетеризация с контрастно приложение, както уринните, така и плазмените нива на НГАЛ, предсказват КИН (дефинирана като увеличаване на серумния креатинин с 50% спрямо изходните стойности) в рамките на 2 часа от изследването с изчислена площ под кривата на ROC анализа (AUC-ROC) от 0.91-0.92 [38].

В първото проучване, проведено сред възрастни пациенти, подложени на ангиографско изследване, се изследват промените в плазмените и уринните нива на НГАЛ и серумен креатинин на 2-рия, 4-тия, 8-ия, 24-тия и 48-ия час след приложението на контрастно вещество. Авторите установяват, че е налице сигнификантно покачване на серумните нива на НГАЛ в рамките на 2 до 4 часа от процедурата и сигнификантно повишение на уринните нива от 4 до 8 часа. Същевременно се оказва, че серумният креатинин не търпи съществена промяна през първите 48 часа от проведеното контрастно изследване. Изводът на това първоначално проучване, е че серумното изследване на НГАЛ носи 68% сензитивност и 76% специфичност, а изследването му в урината има съответно 80% сензитивност и 83% специфичност [2]. В други проучвания при възрастни с КИН също се документира по-ранно покачване на нивата на НГАЛ както в урината (4-ти час), така и в плазмата (2-ри час), спрямо доста по-късното покачване на плазменния цистатин С (8-24 часа след приложението на контраст) или уринния интерлевкин-18. Авторите на тези проучвания стигат до заключението, че НГАЛ е ранен биомаркер за КИН [1, 2, 47].

В проучването на Лию се изследват 311 пациенти, подложени на планова ангиография със или без едновременно перкутанна коронарна интервенция (ПКИ). Изходно пациентите са с леко до умерено бъбречно заболяване (дефинирано като СГФ 30-90 ml/min/1.73 m²). Еднократното измерване на НГАЛ в плазмата на 4-тия час постпроцедурно показва най-широка площ под кривата от 0.662 (95% интервал на доверителност CI: 0.565-0.758, $p = 0.002$) със сензитивност от 51.5% и специфичност 80.6%. Относителното покачване на НГАЛ с 25% показва най-добра сензитивност и специфичност съответно 87.2% и 80.8%. Изводът от проучването е, че едно единствено измерване на НГАЛ има лоша сензитивност и специфичност, но относителната му промяна с 25% на 4-тия час от контрастното изследване показва най-висока диагностична стойност за КИН [48].

В подкрепа на употребата на НГАЛ като маркер за КИН са и данните от проучването на Шейкър, който изследва връзката между НГАЛ и серумния креатинин при подложени на перкутанна коронарна ангиография пациенти с нормална изходна бъбречна функция. Според резултатите серумният НГАЛ се повишава сигнификантно на 4-тия и 24-тия час след инвазивно изследване, докато същевременно серумният креатинин не търпи съществена разлика спрямо изходните му стойности. Мултивариационният регресивен анализ на данните показва, че НГАЛ притежава позитивна корелация със серумния креатинин и може да се използва като маркер за ранно

установяване на бъбречно увреждане след коронарна ангиография [70].

В заключение, според един от метаанализите на Хаасе за предикция на КИН се изчислява обща AUC-ROC от 0.894, когато НГАЛ се измерва до 6 часа след приложението на контрастно вещество и КИН се дефинира като повишение на серумния креатинин с над 25% [32].

Роля на НГАЛ при ОБН при пациенти, подложени на сърдечна хирургия

Операциите, включващи кардиопулмонален байпас, са една от най-честите хирургични процедури. ОБН, изискваща хемодиализно лечение, представлява най-силният независим рисков фактор за смърт при тези пациенти [11]. Дори лека степен на покачване на серумния креатинин само с 0.2-0.3 mg/dl спрямо изходните стойности, се асоциира със значително повишение на смъртността след сърдечна хирургия [46].

ОБН, развиваща се като постоперативно усложнение, е свързана с редица нежелани събития, като удължен престой в интензивно отделение и болница, зависимост от хемодиализно лечение и повишена дългосрочна смъртност [49].

Патогенезата на ОБН, свързана със сърдечна хирургия, е комплексна и мултифакторна [7]. Вероятно включва няколко главни пътища на увреда, които не могат значително да се модифицират. Механизмите на тази бъбречна недостатъчност са увреждане при исхемия-реперфузия (напр. ниско средно артериално налягане и загуба на пулсативен бъбречен кръвоток), екзогенни токсини (причинени от нестероидни противовъзпалителни средства и други нефротоксични медикаменти), ендогенни токсини (получени от освобождаването на желязо при хемолиза), възпалителен и оксидативен стрес (от контакта с байпасния кръг, хирургична травма и интравенални възпалителни отговори). Най-вероятно механизмите на увреда действат по различно време и с различен интензитет, но същевременно те могат да действат в даден момент и синергично. Съществува недостиг на рандомизирани контролирани проучвания за превенция или лечение на ОБН, свързана със сърдечна хирургия. До известна степен той се дължи и на липсата на ранни предиктивни биомаркери.

В няколко проспективни проучвания при деца, подложени на планова сърдечна хирургия, ОБН (дефинирана като повишаване на серумния креатинин с 50%) настъпва от 1 до 3 дена след операцията [54, 64, 65]. За разлика от това, НГАЛ, измерен чрез ELISA метод, показва ≥ 10 пъти покачване в урината и плазмата в рамките на 2-6 часа след операцията при пациентите, които впоследствие развиват ОБН.

Както плазмените, така и уринните нива на НГАЛ се оказват отлични независими предиктори за ОБН с площ под ROC кривата (AUC-ROC) от над 0.9 за измерванията на 2-рия–6-ия час на двата вида проби. Тези открития бяха потвърдени и в проспективни проучвания при възрастни, развили ОБН след сърдечна хирургия, като нивата на НГАЛ в урина и/или плазма са сигнификантно повишени от 1 до 3 часа след операцията [33, 35, 36, 44, 75, 77, 78, 82]. Площта под кривата (AUC-ROC) за предикция на ОБН в тези случаи обаче е по-разочароваща спрямо педиатричните пациенти и варира широко в диапазона 0.61 до 0.96. До някъде по-лошото представяне при възрастната популация може да се дължи на разсейващи променливи като по-възрастни групи, предшестващо бъбречно заболяване, удължено време на байпас операцията, наличие на хронично заболяване и захарен диабет [22, 44].

Предиктивното представяне на НГАЛ също зависи от дефиницията за ОБН, използвана в клиничните проучвания, както и от тежестта на развитие, до което тя достига [36]. Например предиктивната сила на плазмените нива НГАЛ след сърдечна хирургия е по-висока за по-тежките форми на ОБН (повишение на серумния креатинин с над 50%; средна AUC-ROC – 0.79) сравнено с по-леките форми на ОБН (повишение на серумния креатинин с над 25%; средна AUC-ROC – 0.65). Аналогично дискриминативната способност на НГАЛ за ОБН нараства с повишаването на тежестта ѝ според RIFLE критериите (R – риск от ОБН; I – увреда на бъбрека; F – бъбречна недостатъчност; L – загуба на функция, и E – терминална бъбречна недостатъчност) [8].

Следователно AUC-ROC се подобрява прогресивно за разграничаването на категориите R (0.72), I (0.79) и F (0.80) за ОБН [36]. Освен това предиктивната сила на уринните нива на НГАЛ за ОБН след сърдечна хирургия варира спрямо изходната бъбречна функция, като оптимална разграничителна сила има при пациенти с нормална предоперативна функция [53]. Въпреки множеството различни вариации, според метаанализ на публикуваните проучвания при всички пациенти след сърдечна хирургия общата AUC-ROC е 0.78 за предикция на ОБН, когато НГАЛ се измерва до 6 часа от началото на кардиопулмоналния байпас и ОБН се дефинира като повишение с над 50% на серумния креатинин [32].

Роля на НГАЛ при ОБН при критично болни пациенти

Острото бъбречно увреждане е често усложнение при критично болните пациенти и води до болнична смъртност от 45–60% [41, 76]. Тази популация пациенти е изключително хетерогенна и често

етиологията и времето за настъпване на ОБН остават неясни. До 60% от пациентите могат вече да имат започнала ОБН при постъпването им в интензивните отделения [31]. Сепсисът като причина за ОБН при критично болни пациенти достига до 30–50% от всички случаи и като цяло носи лоша прогноза с ниска преживяемост [4].

Измерванията на уринните и плазмените нива на НГАЛ показват, че той може да е ранен биомаркер за ОБН в хетерогенна група педиатрични пациенти в интензивни отделения със способност да предскаже усложненията средно 2 дни, преди да настъпи повишение на серумния креатинин. В тези случаи той има висока сензитивност и AUC-ROC от 0.68–0.78 [81, 86].

Редица проучвания изследват плазмените и уринните нива на НГАЛ при критично болни пациенти, но от възрастната популация [3, 14, 16, 51, 62, 71]. НГАЛ, изследван в уринна проба при постъпването, предсказва последваща ОБН при пациенти с множество травми с достигане на AUC-ROC до 0.98. При проучвания сред възрастни критично болни пациенти плазмените концентрации на НГАЛ при постъпването са много добър показател за развитието на ОБН в следващите 2 дена с AUC-ROC в диапазона 0.78–0.92 [14, 16].

Според друго проучване сред възрастни пациенти, постъпили в спешно отделение, еднократно измерване в уринна проба на НГАЛ по време на първоначалното постъпване предсказва ОБН с AUC-ROC от 0.95 и надеждно различава преренална азотемия от реналната ОБН и от хронично бъбречно заболяване [61].

Следователно НГАЛ е полезен ранен маркер за ОБН, който предсказва нейното развитие дори при хетерогенна група пациенти с множество съпътстващи заболявания и с неясен момент на настъпване на бъбречното увреждане. Трябва обаче да се отбележи, че пациентите с ОБН вследствие на сепсис показват най-високи концентрации както на плазмените, така и на уринните нива на НГАЛ, сравнени с пациенти с несептична ОБН [71], което може да е допълнителен фактор към хетерогенните резултати, получени в условията на критично болни пациенти. Според един метаанализ общата AUC-ROC достига 0.73 за предикция на ОБН, когато НГАЛ е измерен до 6 часа от клиничния контакт с критично болни пациенти и ОБН се дефинира като увеличаване на серумния креатинин с над 50% [32].

Роля на НГАЛ за определяне на прогнозата при ОБН

Освен убедителна диагностична сила при различни клинични ситуации, новият биомаркер НГАЛ

демонстрира и значителни ползи във връзка с определяне на прогнозата, предсказване на тежестта и последиците от настъпването на ОБН.

При деца, подложени на сърдечна хирургия, ранните постоперативни плазмени нива на НГАЛ значително корелират с продължителността и тежестта на ОБН, продължителността на болничния престой и смъртността [17]. В подобна кохорта се установява, че ранните уринни нива на НГАЛ също високо корелират с продължителността и тежестта на ОБН, продължителността на болничния престой, необходимостта от хемодиализа и смъртността [10]. В мултицентрово проучване при деца с асоцииран с диария хемолитично-уремичен синдром, уринните нива на НГАЛ, изследвани рано при хоспитализацията, предсказват тежестта на ОБН и необходимостта от хемодиализа с висока сензитивност [74]. При възрастни пациенти, подложени на кардиопулмонален байпас, нуждаещи се впоследствие от хемодиализно лечение, се откриват най-високи нива на НГАЛ в уринна проба много скоро след операцията [33, 35, 36, 44, 75, 77, 78, 82]. Подобни резултати са документирани и при възрастни критично болни лица [3, 14, 16, 51, 61, 62, 71].

Обобщение на публикуваните проучвания показва обща площ под кривата от 0.78 за предсказване на последващо хемодиализно лечение, когато НГАЛ се измерва до 6 часа от клиничния контакт [32]. Освен това, редица проучвания, проведени сред популации след сърдечна хирургия и критично болни пациенти, идентифицират ранните измервания на НГАЛ като много добър маркер за смъртност [44, 51, 61, 71, 77, 78] с обща AUC-ROC от 0.71 при тези хетерогенни популации [8].

Серумният НГАЛ, измерен в началото на хемодиализното лечение, е бил независим предиктор за 28-дневната смъртност с площ под кривата от 0.74 [45]. При пациенти с бъбречна трансплантация, подложени на бъбречни биопсии по протокол или клинични индикации, измерването на НГАЛ в уринна проба се оказва предиктивно за тубулити или други тубулни патологии [68], което потвърждава способността на НГАЛ да е ранен неинвазивен инструмент за откриването на тубулоинтерстициални заболявания в ранните месеци след бъбречна трансплантация.

Накрая трябва да се посочат и изключително интересните резултати, получени от колектива на Хаасе, който провежда мултицентров анализ на обединените данни от 2322 критично болни пациенти с преобладаващ кардиоренален синдром от 10 проспективни проучвания, изследващи прогностичната стойност на НГАЛ за диагностициране на ОБН. Авторите установяват, че позитивните стойности на НГАЛ показват риск от усложнения и лоши резултати, подобно на позитивния креатинин. Също така се установява, че

НГАЛ (+)/серумен креатинин(-) тестове идентифицират около 40% повече случаи на ОБН, отколкото се дефинират само с положителен (+) серумен креатинин. Тези пациенти са с по-висок риск за продължителен престой в интензивно отделение, бъбречна заместителна терапия и смъртност спрямо контролната група. Пациентите с резултати НГАЛ (+)/серумен креатинин (+) имат най-висок риск от усложнения и лоша прогноза. Малка група пациенти имат НГАЛ (-)/серумен креатинин (+) резултати, което показва загуба на бъбречна функция без наличие на остро тубулно увреждане. Прогнозата при тези пациенти е умерена по тежест. Това проучване предполага, че остро тубулно увреждане може да се наблюдава без ултрависима загуба на екскреторна бъбречна функция, което може да предскаже по-лоша клинична прогноза, тъй като НГАЛ и серумният креатинин отразяват различни патофизиологични събития [34]. Основният извод от споменатия метаанализ е, че НГАЛ улавя средно 40% повече пациенти с вероятна ОБН, които биха били изпуснати при използването на досегашните критерии. Тази пропорция е подобна на пропорцията пациенти, при които тропонинът идентифицира миокардна увреда и които биха били изпуснати при използването на конвенционалните сърдечни биомаркери [34].

ОБОБЩЕНИЕ

Като обобщение за ролята на НГАЛ като нов и надежден биомаркер могат да се споменат данните от метаанализа на 19 проучвания, включващи 2538 пациенти, според който е установена най-добра предиктивна сила на НГАЛ в условията на настъпване на ОБН след прилагане на контрастни вещества (диагностичен относителен риск [Diagnostic Odds Ratio – DOR] 92.0; AUC-ROC, 0.894). Специфичността на нивата на НГАЛ за предсказване на ОБН след експозиция на контрастна материя е над 95%, докато същата е около 75% при сърдечна хирургия и около 70-75% при всички други форми на ОБН в условията на критично болни пациенти [32]. Последният метаанализ в тази насока, публикуван през 2014 год., който включва повече от 58 публикации по темата и над 16 500 изследвани пациенти, също констатира, че независимо от клиничните условия нивата на НГАЛ както в урина, така и в плазма, са предиктивни за настъпване на ОБН и нейната тежест, с изчислена обща AUC от 0.79-0.87. Авторите стигат до извода, че НГАЛ може да се използва като надежден маркер за ОБН [37].

В съвременната литература много автори определят НГАЛ като „бъбречния тропонин“ за ранно улавяне на настъпващите увреждания. Промененият поглед към ОБН може да доведе до промяна в клиничната практика и в лечението на ОБН. Улавя-

нето на повишени нива на НГАЛ може да доведе до по-бързи стандартни мерки или до въвеждането на нови подходи за превенция и ефективно лечение на подобна неуволима при други обстоятелства ОБН [67].

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Bachorzewska-Gajewska H. et al. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006;26:287-292.
2. Bachorzewska-Gajewska H. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:295-296.
3. Bagshaw S. M. et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Int Care Med* 2009;36(3):452-461.
4. Bagshaw S.M., C. George, R. Bellomo. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47.
5. Barreto R. Prevention of contrast-induced nephropathy: the rational use of sodium bicarbonate. *Nephrol Nurs J.* 2007;34(4):417-421.
6. Barrett B.J. and P.S. Parfrey. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331:1449-1450.
7. Bellomo R., et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 2008;31(2):166-178.
8. Bellomo R, et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004;8:R204-R212.
9. Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care* 2006;12 (6):557-560.
10. Bennett M., et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):665-73.
11. Chertow G.M., et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104:343-348.
12. Chertow G.M., et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006;70:1120-1126.
13. Choudhury D. Acute kidney injury: current perspectives. *Postgrad Med.* 2010;122(6):29-40.
14. Constantin J.M., et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care.* 2010 Mar;25(1):176.e1-6.
15. Cowland J.B. and N. Borregaard. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997;45:17-23.
16. Cruz D.N., et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Int Care Med* 2009;36(3):444-451.
17. Dent C.L., et al. Plasma NGAL predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007;11:R127.
18. Devarajan P., et al. Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics. *Mol Genet Metab* 2003;80(4):365-376.
19. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007;156:203-212.
20. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(12):3737-3743.
21. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:89-94.
22. Devarajan P. NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility. *Am J Kidney Dis* 2008;52:395-399.
23. Devarajan P. Proteomics for biomarker discovery in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2007;27:637-651.
24. Devarajan P. Proteomics for the investigation of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2008;160:1-16.
25. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. Comprehensive review of the pathophysiologic mechanisms that underlie AKI. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1503-1520.
26. Doi K., et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1217-1221.
27. Fischer M.J., et al. Uncomplicated acute renal failure and hospital resource utilization: a retrospective multicenter analysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46(6):1049-1057.
28. Flower D.R. Experimentally determined lipocalin structures. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:46-56.
29. Goetz D.H., et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002;10:1033-1043.
30. Grigoryev D.N., et al. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:547-558.
31. Guerin C., et al. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:872-879.
32. Haase M., et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54(6):1012-1024.
33. Haase M., et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1):124-130.
34. Haase M., et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(17):1752-61.
35. Haase-Fielitz A., et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009;37(2):553-560.
36. Haase-Fielitz A., et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3349-3354.
37. Haase-Fielitz A., M. Haase M and P. Devarajan. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem.* 2014 May ; 51(0 3): 335-351.
38. Hirsch R, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2089-2095.
39. Hoste E.A. and J.A. Kellum. RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality. *Crit Care Med* 2006;34(7):2016-2017.
40. Jabara R., et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 1657-1662.
41. Joannidis M., et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1692-1702.
42. Kelly A.M., et al. Meta-analysis of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med.* 2008;148(4):284-294.
43. Kjeldsen L., et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993;268:10425-10432.
44. Koyner J., et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008;74(8):1059-1069.
45. Kumpers P., et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14:R9.

46. Lassnigg A., et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597-1605.
47. Ling W., et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephrol Clin Pract* 2008;108(3):c176-81.
48. Liu Xiao-Li, et al. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention. *Chin Med J* 2012;125(6):1051-1056.
49. Loeff B.G., et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:195-200.
50. Majumdar S.R., et al. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furesomide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(4): 602-609.
51. Makris K., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(1):79-82.
52. McCullough P.A. Contrast induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1419-1428.
53. McIlroy D.R., G. Wagener G and H.T. Lee. Neutrophil Gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):211-219.
54. Mishra J., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238.
55. Mishra J., et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel urinary biomarker for ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;4:2534-2543.
56. Mishra J., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a novel urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004;24:307-315.
57. Mori K., et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115:610-621.
58. Murray P.T., et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:864-868.
59. Nguyen M.T. and P. Devarajan. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008;23(12):2151-2157.
60. Nickolas T.L., J. Barasch J and P. Devarajan. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:127-132.
61. Nickolas T.L., et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148:810-819.
62. Niemann C.U., et al. Acute kidney injury during Liver Transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Liver Transplant* 2009;15:1852-1860.
63. Parikh C.R. and P. Devarajan. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl): 159-165.
64. Parikh C.R., et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006;70:199-203.
65. Portilla D., et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2008;73(4):465-72.
66. Radhakrishnan J. and K. Kiryluk. Acute renal failure outcomes in children and adults. *Kidney Int* 2006;69 (1):17-19.
67. Ronco C., et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
68. Schaub S., et al. Detection of subclinical tubular injury after renal transplantation: comparison of urine protein analysis with allograft histopathology. *Transplantation* 2007;84:104-112.
69. Schmidt-Ott K.M., et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407-413.
70. Shaker O., A. El-Shehaby and M. El-Khatib. Early Diagnostic Markers for Contrast Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Angiology* 2010; 61(8) 731-736.
71. Siew E.D., et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1823-1832.
72. Solomon R. Contrast media nephropathy – how to diagnose and how to prevent? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(7):1812-1815.
73. Supavekin S., et al. Differential gene expression following early renal ischemia-reperfusion. *Kidney Int* 2003;63:1714-1724.
74. Trachtman H., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006;21:989-994.
75. Tuladhar S.M., et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53:261-266.
76. Uchino S., et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7):813-818.
77. Vasheghani-Farahani A, Sadigh G, Kassaian SE, et al. Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(4): 610-618.
78. Wagener G., et al. Urinary neutrophil-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):425-433.
79. Wagener G., et al. Association between increases in urinary neutrophil-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485-491.
80. Waikar S.S. and J.V. Bonventre. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3): 672-679.
81. Wheeler D.S., et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1297-1303.
82. Xin C., et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail* 2008;30:904-913.
83. Xu S.Y., et al. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54(5):365-376.
84. Ympa Y.P., et al. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005;118(8):827-832.
85. Yuen P.S.T., et al. Ischemic and nephrotoxic acute renal failure are distinguished by their broad transcriptomic responses. *Physiol Genomics* 2006;25:375-386.
86. Zappitelli M., et al. Urine NGAL is an early marker of acute kidney injury in critically ill children. *Crit Care* 2007;11:R84.

СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ – РЕАЛНОСТ И ПРЕДИЗИВИКАТЕЛСТВО

ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ, КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ И ПОДХОД

Р. Чернева¹, Ж. Чернева¹, М. Господинова², С. Денчев² и Р. Петков¹

¹Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести „Св. София“ – София

²Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София

SUBCLINICAL DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – REALITY AND CHALLENGE

PATHOGENETIC MECHANISMS, CLINICAL SIGNIFICANCE AND MANAGEMENT

R. Cherneva¹, Zh. Cherneva¹, M. Gospodinova², S. Denchev² and R. Petkov¹

¹Specialized Hospital for Active Treatment of Respiratory Diseases “Sv. Sofia” – Sofia

²Clinic of Cardiology, Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs – Sofia

Резюме.

Според съвременните представи субклиничната диастолна дисфункция е системно провъзпалително състояние, причинено от съпътстващия коморбидитет. При условията на персистиращо възпаление се индуцират структурни и функционални промени на камерния миокард и интерстициум. Новата хипотеза за субклинична диастолна дисфункция и изявена СН със запазена фракция пренасочва вниманието на клинициста от повишеното следна-товарване (което обичайно се асоциира с артериалната хипертония) към състояния и заболявания (както сърдечно-съдови – артериална хипертония, периферна съдова болест, исхемична болест, така и несърдечни – обезитет, наднормено тегло, захарен диабет, бъбречна патология, железен дефицит, ХОББ), които се приемат като рискови фактори за появата ѝ. Те причиняват системно възпаление, обхващащо съдовия ендотел, намаляващо бионаличността на азотен окис, а с това и активността на цикличния гуанозин монофосфат и протеинкиназа G. Последната е отговорна за фосфорилирането на титина и при понижена активност опосредства натрупването на хипофосфорилираната му форма, благоприятствайки камерната хипертрофия. ХОББ е състояние на персистиращо системно възпаление с многоорганно екстрапулмонално ангажиране. Честотата на диастолна дисфункция при ХОББ варира между 50-90%, като почти двукратно надминава тази в общата популация (20-30%). Поради наличието на сходни рискови фактори и оплаквания (задух, умора, намалена физическа активност) сърдечно-съдовата патология при тази група пациенти обикновено се диагностицира късно, когато превенцията е излишна, а терапията се оказва неефективна по отношение на подобряването на физическия капацитет и качество на живот.

Ключови думи:

субклинична диастолна дисфункция, диагноза, ХОББ, смъртност

Адрес

за кореспонденция:

Д-р Радостина Влаева Чернева, Клиника по белодробни болести, СБАЛББ „Св. София“, ул. „Хан Персиян“ № 17, 1431 София, тел. 0889129402, e-mail: cherneva_radost@yahoo.com

Abstract.

According to the new paradigms the subclinical diastolic dysfunction is a systemic proinflammatory state, induced by comorbidities. Under such conditions structural and functional impairments emerge in the chamber myocytes as well as in the interstitium. The new hypothesis, regarding the subclinical diastolic dysfunction and the overt heart failure with reserved ejection fraction reverses the attention of the clinicians from the increased afterload (usually associated with arterial hypertension) towards conditions and diseases (cardiovascular – arterial hypertension, peripheral artery disease, ischaemic heart disease, as well as non-cardiovascular – obesity, overweight, diabetes mellitus, renal impairments, iron deficiency, COPD), that are assumed as risk factors for its appearance. They trigger systemic inflammation that affects the vessel endothelium depletes the bioavailability of nitric oxide, as well as the activity of the cyclic guanosine monophosphate and protein kinase G. The last is responsible for the phosphorylation of titin and its decreased activity leads to the accumulation of its hypophosphorylated isoform, which favors chamber hypertrophy. COPD is a condition of

persistent systemic inflammation that has multiorgan extrapulmonary involvement. The prevalence of diastolic dysfunction in COPD ranges between 50-90%, and overpasses almost twice the average prevalence in the population. COPD and the diastolic dysfunction share common risk factors and signs (dyspnea, fatigue, lack of physical activity). This is the reason for the late diagnosis of the cardiovascular pathology in this group of patients, when prevention is pointless, and therapy seems to be ineffective both for improvement of the physical capacity and quality of life.

Key words: subclinical diastolic dysfunction, diagnosis, COPD, mortality

Address Radostina Vlaeva Cherneva, MD, PhD, Clinic of Pulmonology, Specialized Hospital for Active Treatment of Respiratory Diseases "Sv. Sofia", 17 Han Persian St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 885129402, e-mail: cherneva_radost@yahoo.com

СУБКЛИНИЧНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ, СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ СЪС ЗАПАЗЕНА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ

Сърдечната недостатъчност със запазена фракция (СНЗФ) на изтласкване е хетерогенен клиничен синдром, който не се асоциира задължително с наличието на ехокардиографски (ЕхоКГ) данни за диастолна дисфункция при покой. За част от пациентите подобни ЕхоКГ данни са налице само при физическо натоварване – субклинична диастолна дисфункция.

Освен това етиологията и патогенезата на субклиничната диастолна дисфункция са различни, което обяснява и липсата на универсален терапевтичен подход по отношение на овладяване на симптомите, асоциирани с нея. В тази насока, благодарение на прилагането на съвременни генетични изследвания и статистически подходи, е доказано, че пациентите със СНЗФ могат да бъдат фенотипизирани в три различни по етиология и клинична характеристика групи.

Към първата се причисляват по-млади пациенти с умерена по степен диастолна дисфункция, които имат почти нормални стойности на BNP. Към втората група се отнасят пациенти с обезитет, захарен диабет и висока честота на обструктивна сънна апнея, при които левокамерната релаксация е засегната в най-голяма степен. Третата група пациенти са в по-напреднала възраст, имат авансирало бъбречно заболяване, и при тях се наблюдава електрическо и миокардно ремоделиране, пулмонална хипертония и деснокамерна дисфункция.

При пациентите с ХОББ липсват подобни данни за фенотипизиране по отношение на СНЗФ. От така представените резултати може да предположим, че по-голямата част от тях биха могли да се причислят към втората група, обединяваща индивиди с данни за метаболитен синдром. Това се потвърждава от фенотипизирането на пациентите с ХОББ, което е направено въз основа на хода на заболяването и неговата прогноза. Според две независими проучвания, при които пациентите с ХОББ са фенотипизирани, е налице клиничен фенотип на ХОББ, при

който пациентите са с данни за метаболитен синдром, не много тежка по степен бронхиална обструкция и намален физически капацитет, дължащ се повече на сърдечно-съдово и в по-малка степен белодробно засягане. Вероятно това е и фенотипът с изразена в покой или при натоварване СНЗФ. Налице е и фенотип с тежка белодробна обструкция, пулмонална хипертония, вторично повишено пулмокапиллярно налягане и вероятно, асоциирана с това диастолна дисфункция. За съжаление фенотипизирането на диастолната дисфункция при ХОББ липсва. Ето защо е неизвестно доколко диастолната дисфункция при ХОББ се дължи на пулмонална хипертония и вторично повишено пулмокапиллярно налягане или се развива в рамките на метаболитен синдром и намален левокамерен кмплайънс.

Проучванията относно диастолната дисфункция и СНЗФ при пациенти с ХОББ са предимно с патогенетична насоченост. Те изясняват значението на отделни патофизиологични механизми за развитието ѝ, без да обединяват пациентите в подгрупи съобразно клиничните им характеристики, коморбидитет, протичане и прогноза.

ХОББ И СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ – РОЛЯТА НА АРТЕРИАЛНАТА РИГИДНОСТ

Артериалната ригидност като независим рисков фактор за изхода от СС заболявания [27] се среща по-често при пациенти с ХОББ без други съпътстващи СС заболявания. Това дава основание да се предположи, че артериалната ригидност е пример за ускорено стареене при ХОББ. То е налице дори при пациенти с лека по степен обструкция, което предполага, че ригидността се развива рано в хода на ХОББ заедно със системните промени на белодробното съдово русло, белодробното артериално налягане и деснокамерната функция [39]. Дългосрочните ефекти от артериалната ригидност при ХОББ не са известни, но може да включват компенсаторни механизми, близки до нормалното стареене [19], системна артериална хипертония и

диастолна дисфункция. Пациентите с ХОББ, които са без анамнестични данни за други сърдечно-съдови заболявания, сравнени с контролна група на същата възраст и сходно разпределение по пол, показват по-висока честота на субклиничната левокамерна и деснокамерна диастолна дисфункция. Последното е описано от Sabit и сътр. [33]. В проучването си те са ползвали тъканен доплер при 36 пациенти с ХОББ без данни за СС заболявания, като са сравнили ехокардиографските характеристики с тези при 14 здрави лица. Има данни за намален левокамерен стрейн и стрейн рейт при пациентите в сравнение с контролите, $p < 0.05$. Времето за изоволуметрична релаксация на лявата камера е удължено при ХОББ (125 ± 15.2 ms) в сравнение със здравите контроли (98.2 ± 21.1 ms), $p < 0.01$. Подобни са и данните за стрейна и стрейн рейта на стената на дясна камера. Пациентите с лека по степен обструкция имат и по-дълго време на релаксация на дясна камера, както и Tei индекс, $p < 0.01$. Наличието на левокамерна и деснокамерна диастолна дисфункция при пациенти с лека по степен обструкция предполага, че развитието на СС последствия започва още в ранната фаза на заболяването на белите дробове, като остава субклинична за дълъг период. Както левокамерната, така и деснокамерната дисфункция се асоциират с увеличено преднатоварване – увеличена аортна ригидност и съответно повишено пулмонално артериално налягане. От направения мултивариантен регресионен анализ са налице данни за корелация между времето за изоволуметрична релаксация на лявата камера (белег за диастолна дисфункция) и скоростта на разпространение на пулсовата вълна [33].

Въпреки липсата на различия по отношение на фракцията на изтласкване при пациентите и контролите, други показатели за диастолна дисфункция, определени чрез стрейн, стрейн рейт, пикова скорост на движение по време на систола през митралния клапен пръстен, са намалени при пациентите с ХОББ. Всичко това подкрепя предположението, че е налице регионална загуба на миокарден левокамерен контрактилитет и увредена надлъжна контрактилна способност на лява камера (субклинична систолна дисфункция) още в ранните стадии на белодробната обструкция. Голям брой изследвания при хора и животни, доказват че стрейнът и стрейн рейтът отразяват регионалната левокамерна надлъжна контрактилна способност, докато систолната скорост на движение през митралния клапен пръстен корелира с радионуклидно определената фракция на изтласкване [17, 38].

Увеличеното време на изоволуметрична камерна релаксация, както и E/Еа съотношението, които са показателни за диастолна дисфункция, са описани и

от две други изследователски групи [4, 15]. При тях белодробното свръхраздуване, асоциирано с емфизема, влияе на левокамерното пълнене и преднатоварване. Тази хипотеза се подкрепя и от наличието на обратна връзка между дифузионния капацитет за въглероден монооксид и времето за изоволуметрична релаксация. В проучването на Sabit и сътр. обаче времето за изоволуметрична камерна релаксация се определя само от скоростта на разпространение на пулсовата вълна в аортата, т.е. това дава основание артериалната ригидност, независимо от останалите рискови фактори, да се асоциира с левокамерна диастолна дисфункция [21, 22]. По-ранното връщане на аортната пулсова вълна при пациенти с артериална ригидност увеличава систолното следнатоварване на лявата камера, което заедно с намаленото диастолно налягане, би провокирало субендокардна исхемия. Резултатът и от двата ефекта са миокардна фиброза и нарушена миокардна релаксация [25]. Описаните феномени предполагат склонност към развитие на систолна и диастолна дисфункция при пациенти с лека по степен обструкция без наличие на други СС рискови фактори или съпътстващи заболявания [22].

ХОББ и СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ – РОЛЯТА НА СИСТЕМНОТО ВЪЗПАЛЕНИЕ

Възпалението се счита за една от системните прояви на ХОББ и дава основание за изграждане на алтернативна хипотеза за обяснение на връзката между намаляването на въздухопотока и сърдечно-съдовия риск [8]. Наличието на подобна зависимост е определено чрез измерване на маркери за възпаление в плазмата на пациенти с лека по степен обструкция. Sabit и сътр. [33] измерват плазмената концентрация на IL-6, разтворимите рецептори 1 и 2 (sR1, sR2) на туморонекротичен фактор-алфа (TNF- α) при пациенти с лека по степен ХОББ, като ги сравняват със здрави контроли и анализират връзката им с различни ехокардиографски показатели за субклинична систолна и диастолна левокамерна дисфункция. Повишени нива на възпалителни маркери са налице при ХОББ в сравнение със здравите контроли, като концентрацията им корелира с левокамерния стрейн и E/А съотношението. Левокамерната дисфункция в проучването варира с тежестта на бронхиална обструкция, свободната от мазнини маса, както и с нивата на IL-6. Това предполага, че нарушенията в миокардната кинетика могат да се асоциират с възпалително-катаболното състояние, което се наблюдава при пациентите с ХОББ. Хипотезата се подкрепя и от факта, че левокамерната маса е пропорционална на свободната от мазнини

ни маса, и е слабо свързана с концентрацията на отделения с урината псевдоурин – показател за белтъчен разпад при пациенти с ХОББ [5]. Това катоболно състояние е близко до описаното при сърдечна недостатъчност [9], като може да се предположи, че при лицата с ХОББ то отсрочва появата на левокамерна хипертрофия – компенсаторен механизъм при артериална ригидност.

За разлика от Sabit и сътр., Sanchez и сътр. изследват 106 пациенти с тежък ХОББ (стабилен, без екзацербация), като измерват концентрацията на CRP. Честотата на диастолна дисфункция при тяхната група достига 90% и не корелира с белодробното свръхраздуване (ОО/ТБК), степента на възпаление или параметрите за деснокамерно обременяване. Подобни са и резултатите на Cam и сътр. Те сравняват плазмената концентрация на CRP при пациенти с лека/умерена ХОББ и лица с тежка/много тежка ХОББ, както и връзката им с времето за децелерация на Е-вълната. Авторите описват лека по степен левокамерна диастолна дисфункция, нарастваща с тежестта на ХОББ. От проведенения мултивариантен регресионен анализ за оценка на влиянието на възрастта, пола, тежестта на ХОББ и CRP спрямо степента на диастолна дисфункция само тежестта на бронхиална обструкция се запазва като независим прогностичен фактор.

Отделните проучвания показват разнородни данни за влиянието на възпалението спрямо диастолната дисфункция, което може да се обясни с включването на различни групи пациенти, различно процентно съотношение на стadiите на ХОББ, наличието на коморбидитет и свързана с него поддържаща терапия, изследвания в рамките на екзацербация или при стабилна ХОББ.

ХОББ и СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ – БЕЛОДРОБЕН ЕМФИЗЕМ, БЕЛОДРОБНО СВРЪХРАЗДУВАНЕ

В рамките на популационно проучване при пациенти без тежка ХОББ Bag и сътр. [4] описват, че степента на ангажиране на белодробния паренхим от емфизема, както и степента на бронхиална обструкция са тясно свързани с намаляването на левокамерното пълнене. Те предполагат, че предклиничната загуба на белодробно съдово русло (белодробни капиляри) при пациентите с лек по-тежък емфизем, води до намаляване на левокамерното пълнене, докато свръхраздуването на белите дробове е от водещо значение при пациентите с тежка по степен ХОББ [4]. Същите автори доказват, че нарушената ендотелна функция и повишената артериална ригидност се асоциират с намален форсиран експираторен обем и по-висока степен на

емфизем, доказан чрез високорезолютивна компютърна томография (КТ) при пациенти в ранните стadiи на ХОББ (бивши пушачи). В друго популационно проучване е описано, че по-високият процент на емфизематозни промени, определени с КТ, както и по-ниските стойности на форсиран експираторен обем, корелират линейно със степента на намалена левокамерна функция, левокамерно напълване, намален ударен обем и намален сърдечен дебит, без да е налице промяна във фракцията на изтласкване [40]. Watz и сътр. [41] също потвърждават, че свръхраздуването на белите дробове корелира по-тясно с левокамерния краен диастолен диаметър, в сравнение с обструкцията или дифузионния капацитет за въглероден монооксид. Тази тенденция е описана при 138 пациенти с ХОББ – от лек до много тежък. Авторите приемат, че свръхраздуването намалява кълмплайънса на белодробното съдово русло. Причина за това е позитивното крайно експираторно налягане [23]. То повишава следнатоварването на дясна камера, намалява деснокамерния ударен обем и така води до намалено пълнене на лявата камера. В подкрепа на това е и фактът, че времето на изтласкване на дясната камера (което е сурогатен маркер за деснокамерния ударен обем) е тясно свързано със степента на белодробно свръхраздуване [10]. Въпреки че патофизиологията на намаленото левокамерно пълнене при ХОББ е недобре изяснена, това състояние е от голямо значение, защото при пациентите с ХОББ то е независим механизъм за понижаване на физическия им капацитет [41].

Връзката между бронхиалната обструкция и левокамерната диастолна дисфункция е изследвана и от Kubota и сътр. [24]. Авторите ползват тъканен доплер при 115 пациенти с различна по тежест ХОББ и 115 здрави контроли, сходни по възраст и пол. И двете групи са със запазена фракция на изтласкване. Освен диастолната дисфункция е анализирана и връзката между спирометричните показатели и E/e' , като е определена и предиктивната стойност на високото отношение $E/e' > 15$ като индекс за тежка левокамерна диастолна дисфункция. Тяхното проучване е изцяло неинвазивно изследване на хемодинамичните показатели при лица с ХОББ чрез използване на тъканен доплер и спирометрия. Резултатите показват, че диастолна левокамерна дисфункция е налице при повечето болни с ХОББ в сравнение със здравите контроли (10.5% спрямо 9.1%, $p = 0.009$) като делът на тези с високо E/e' съотношение е по-висок сред групата с ХОББ (11.3% спрямо 4.3%, $p = 0.046$). E/e' отношението нараства успоредно с тежестта на обструкцията. Налице е слаба, но статистически значима линейна връзка между E/e' съотношението и постбронходилататор-

ния ФЕО1, както и с ОО/ТБК. Уни- и мултивариантният анализ показват, че тежката ХОББ е предиктивен фактор за високо съотношение E/e' . Kubota и сътр. описват като причина за левокамерна диастолна дисфункция при пациенти с ХОББ механичното изключване на сърцето чрез белодробното свръхраздуване. Свръхраздуването при пациенти с тежка ХОББ може да повиши интраторакалното налягане, да намали венозния кръвоток и да доведе до редуциране на кръвните обеми и в двете камери [20]. Камерна взаимозависимост също би могла да понижи левокамерното пълнене и да причини диастолна левокамерна дисфункция както при пациенти с тежка, така и при тези с лека и умерена ХОББ [7, 40]. В рамките на проучването Kubota и сътр. доказват, че тежката ХОББ е предиктивен фактор за високо E/e' съотношение.

Диастолна дисфункция, прогресираща с тежестта на ХОББ, е описана от Sagam и сътр. [8]. Те установяват покачване на времето на децелерация при пациентите с тежка/много тежка ХОББ в сравнение с тези с лека или умерена форма. Въпреки че почти всички пациенти са с лека диастолна дисфункция, по-високите стойности на времето за децелерация при тежка и много тежка ХОББ, показва влошаване на диастолната функция с нарастване на тежестта на заболяването. Степента на белодробната обструкция, независимо от пола, възрастта, систолната функция, наличието на системна артериална хипертония и CRP, се асоциира с по-голяма честота на диастолна дисфункция. Потенциално обяснение на това би могло да е системното възпаление – една от системните прояви на ХОББ, която позволява да се обясни връзката между ФЕО1 и атеросклеротичните промени – фактори, асоциирани с миокардната исхемия и левокамерната диастолна дисфункция. Наличието на белодробно сърце, развило се в рамките на белодробната хипертония, допълнително може да причини изместване на левокамерния септум вляво, да промени левокамерната геометрия и да влоши левокамерното пълнене [28], което още веднъж обяснява защо тежестта на заболяването корелира с тежестта на диастолна дисфункция.

За разлика от повечето изследвания Schoos и сътр. [35] не установяват намаляване на E/A съотношението, нито нарастване на времето за децелерация на E с прогресирането на заболяването. Същите автори не са описали наличие на връзка между намаляването на E/A отношението и покачването на систолното артериално белодробно налягане. Като цяло в изследваната от тях група стойностите на E/A са много сходни с тези на здравите индивиди [29]. Диастолната дисфункция при пациентите с ХОББ може да се интерпретира като намалено преднатоварване и да не е свързана непременно

с нарушена вътрекамерна релаксация/къмплайънс. Намаляването на E/Eo с нарастване на тежестта на ХОББ насочва към по-ниски налягания на пълнене [27], което е в подкрепа на хипотезата за намалено левокамерно преднатоварване при пациентите с ХОББ. Проучване на Schoos и сътр. [35] е срезово, поради което е невъзможно да се направи интерпретация относно причинно-следствената връзка. Освен това при него липсва контролна група, а са ползвани референтни стойности.

Няколко фактора могат да се изтъкнат, за да се обясни намаленото левокамерно пълнене при пациенти с ХОББ. Първото и най-важно е значимо учестената съречна честота при ХОББ. Тахикардията намалява времето за диастолно пълнене. Така предсърната контракция би могла да се появи преди ранното пълнене да е вече приключило. Скоростта на трансмитралният А пик би била по-висока при забавена сърдечна честота. Тахикардията може да се асоциира с хипоксемия и с употребата на различни лекарства. Пациентите, които се представят със значима хипоксемия и ХОББ, имат значимо подчертана реакция по отношение на намаленото кислородно съдържание в кръвта. Лекарствата, предписани при ХОББ – β 2-агонисти, теофилин или атропиноподобни, са потенциална причина за тахикардия. От друга страна обаче, намаленото преднатоварване при ХОББ може да е причина за компенсаторна тахикардия. Намаленото преднатоварване при пациенти със стабилна ХОББ е възможно да се дължи на намален венозен поток или хиповолемия. Обструкцията при тежка ХОББ може да покачи крайното позитивно експираторно налягане и да потисне венозния кръвоток [3].

ХОББ и СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ – ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНΙΑ

Диастолната левокамерна функция при пациентите с ХОББ тясно корелира с пулмоналната хипертония, като при част от пациентите е налице псевдонормален тип на пълнене. При пациентите с ХОББ, въпреки че повишеното средно пулмонално артериално налягане повлиява E/A отношението, то не оказва ефект на $E/A < 1$, но има независим ефект върху скоростта на движение на латералния митрален анулус [1].

Деснокамерното обременяване предизвиква изместване вляво на междукламерния септум, което нарушава ранното камерно пълнене при пациентите с ХОББ и пулмонална хипертония. Това заедно с ограниченията, обусловени от перикарда, и намаляването на деснокамерния дебит може да доведе до намаляване на левокамерното преднатоварване

и до редуциране на левокамерното пълнене. Особено съществен принос за това има септумът, който забавя отварянето на митралната клапа и началото на левокамерното пълнене [34].

Ozeg и сътр. [31] ползват конвенционален доплер за преценка на скоростта на митралния кръвоток, като установяват, че пациентите без пулмонална хипертония нямат диастолна дисфункция, за разлика от лицата с пулмонална хипертония, при които се наблюдават отклонения в параметрите на диастолна левокамерна функция. Aickel и сътр. за първи път правят едновременно инвазивно изследване на белодробната хемодинамика (дясна сърдечна катетеризация) при пациенти с ХОББ и левокамерна диастолна дисфункция. Проведени са едновременно конвенционална ехокардиография, измерване на скоростта на митралния входящ поток и скоростта на движение на митралния пръстен. Пулмоналното налягане е измерено директно като за пулмонална хипертония се приема стойност на средно пулмонално налягане $P > 25 \text{ mm Hg}$. Измерено е също и средното пулмокапиллярно налягане. Според техните резултати пациентите с пулмонална хипертония са с по-нисък митрален кръвоток Е, по-високи А-вълни, по-ниско Е/А отношение и по-дълго време на изоволуметрична релаксация в сравнение както с пациентите без пулмонална хипертония, така и със здравите контроли. Разликата между пациентите без пулмонална хипертония и здравите контроли обаче е незначима.

ХОББ и СУБКЛИНИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ – РОЛЯТА НА БРОНХИАЛНАТА ОБСТРУКЦИЯ

Множество проучвания описват връзката между степента на бронхиална обструкция и наличието на диастолната дисфункция. Такива са резултатите от изследванията на Eweda и сътр. [13], при което с тъканен доплер е определена степента на диастолна дисфункция при 20 пациенти с лека/умерена и 20 пациенти с тежка/много тежка ХОББ. Последната нараства успоредно с ФЕО1. Kubota и сътр. [24] потвърждават описаната корелация, като изследват 115 лица с ХОББ и 115 здрави контроли. Отношението Е/е' е в негативна обратна връзка с ФЕО1 и корелира с отношението ОО/ТБК. Sagam и сътр. установяват, че времето на децелерация на Е-вълната нараства с тежестта на ХОББ. Интерес представлява фактът, че при пациенти над 65 години подобна зависимост не се наблюдава. В изследването на Huang и сътр. [18] средната възраст на населението е около 82 години. Участват 75 пациенти с ХОББ и 73 здрави контроли, като няма разлика по отношение на честотата и тежестта на диастолната

дисфункция при двете групи. Sanchez и сътр. [26] също не установяват корелация между тежестта на белодробна обструкция и диастолната дисфункция при 106 пациенти с тежка ХОББ.

От една страна, противоречивите резултати биха могли да се обяснят с различния дизайн на проучванията, с включването на различно процентно съотношение пациенти с различна по степен ХОББ, с разнообразния коморбидитет и поддържаща терапия. От друга страна, не може да се изключи и влиянието на останалите фактори – ХОББ, като прогресивен модел на стареене, степента на персистиращото системно възпаление и свързаната с него ендотелна дисфункция

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субклиничната диастолна дисфункция (СДД) е често срещана при пациенти с ХОББ. В рамките на разнородните фенотипи на заболяването преобладават различни тригерни патогенетични механизми (белодробно свръхраздуване, артериална ригидност, системно възпаление) за появата и развитието на диастолната дисфункция. Като се има предвид самостоятелното и независимо прогностично значение на СДД, като маркер за повишена смъртност и повишен риск от хоспитализации при пациенти с ХОББ, ранното ѝ диагностициране е важно с цел превенция на прогресията ѝ до изявена СН, подобряване на физическия капацитет и качеството на живот на пациентите.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Aickel M, Kose N, Aribas A, et al. The effect of pulmonary hypertension on left ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease: a tissue Doppler imaging and right cardiac catheterization study. Clin Cardiol 2010;33(8):E13-18.
2. Aickel S, Akdemir R, Kilic H, et al. Diastolic heart failure in elderly: the prognostic factors and interventions regarding Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. International J Cardiology 2010; 138(3) 311-313.
3. Aldrich TK, Hendler JM, Vizioli LD, et al. Shapiro SM. Intrinsic positive end-expiratory pressure in ambulatory patients with airways obstruction. Am Rev Respir Dis 1993;147(4):845-9.
4. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. N Engl J Med 2010;362(3):217e27.
5. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004;170(12):1286e93.
6. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. Cardiovasc Drugs Ther 2007;21:269-79.
7. Boussuges A, Pinet C, Molénat F, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echo-

cardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:670-675.

8. Caram LM, Ferrari R, Naves CR, et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jun;68(6):772-6. doi: 10.6061/clinics/2013(06)08.

9. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932e46.

10. Curtiss EI, Reddy PS, O'Toole JD, et al. Alterations of right ventricular systolic time intervals by chronic pressure and volume overloading. *Circulation* 1976;53(6):997-1003.

11. Desai AS, Lewis EF, Li R, et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J* 2011;162:966-972.e10.

12. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:781-91.

13. Eweda I, Hamada G. Concordance between Doppler and pulsed-wave Doppler tissue imaging in estimation of the degree of left ventricular dysfunction and correlating it to the degree of chronic obstructive pulmonary disease. *J Saudi Heart Assoc*. 2016 Jan;28(1):15-21. doi: 10.1016/j.jsha.2015.04.001. Epub 2015 Apr

14. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.

15. Funk GC, Lang I, Schenk P, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest* 2008;133(6):1354e9.

16. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:865-875.

17. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan 3rd J. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996;77(11):979e84.

18. Huang YS, Feng YC, Zhang J et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. *Clin Interv Aging*, 2014 Dec 19; 10: 81-7.

19. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):796e802

20. Jörgensen K, Müller MF, Nel J et al. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest*, 2007, 131: 1050-1057.

21. Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension*, 2005, 46 (1): 185e93.

22. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*, 2003, 107 (5): 714e20.

23. Krieger BP. Hyperinflation and intrinsic positive endexpiratory pressure: less room to breathe. *Respiration*. 2009, 77 (3): 344-350.

24. Kubota Y, Asai K, Murai K et al. COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Mar 29, 11: 649-655.

25. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006; 27 (21): 2588e605.

26. López-Sánchez M, Muñoz-Esquerre M, Huertas D et al. Ventricle diastolic dysfunction in severe COPD associated with a low exercise capacity: a cross-sectional study. *PLoS One*, 2013 Jun 27, 8 (6):e68034.

27. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. *Circulation* 2006;113(5):657e63

28. Minai AO, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: Epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: The global perspective. *Chest*, 2010, 137 (6 Suppl): 39S-51S

29. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(2):165-193.

30. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30 (6): 1527e33.

31. Ozer N, Tokgozoglu L, Coplu L, et al. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001, 14: 557-561.

32. Ramasubbu K, Estep J, White DL, et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:415-426.

33. Sabit R1, Bolton CE, Fraser AG, et al. Clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med*. 2010 Aug;104(8):1171-1178.

34. Schena M, Clini E, Errera D, et al. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest*. 1996;109:1446-1451.

35. Schoos MM1, Dalsgaard M, Kjærgaard J, et al. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013 Oct 12;13:84.

36. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:474-480.

37. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.

38. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000;102(10):1158e64.

39. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, et al. Assessment of right ventricular function by strain rate imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27(2):268e75.

40. Vonk Noordegraaf A, Marcus JT, Roseboom B, et al. The effect of right ventricular hypertrophy on left ventricular ejection fraction in pulmonary emphysema. *Chest*. 1997;112:64-645.

41. Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(7):743-751.

ЕХОКАРДИОГРАФИЯ И РЕСИНХРОНИЗИРАЩА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ – КАКВО ЗНАЕМ ПРЕЗ 2017 ГОДИНА?

А. Носиков¹, М. Станева², В. Трайков³ и В. Гелев³

¹Клиника по кардиология, Университетска болница "Лозенец",
Медицински факултет СУ "Св. Климент Охридски"

²Клиника по съдова хирургия, ³Клиника по кардиология
Адждадем Сити Клиник Болница Токуда

ECHOCARDIOGRAPHY AND RESYNCHRONIZATION THERAPY – WHAT DO WE KNOW IN 2017?

A. Nossikoff¹, M. Staneva², V. Traykov³ and V. Gelev³

¹Department of Cardiology, University Hospital Lozenets
Faculty of Medicine, Sofia University "Sv. Kl. Ohridski"

²Department of Vascular Surgery, ³Department of Cardiology
Acibadem City Clinic Hospital Tokuda

Резюме. Целта на настоящата публикация е да се обобщят данните в българската и световната литература за мястото на ехокардиографската оценка при пациенти, които са кандидати за ресинхронизираща терапия, както и ролята на ехокардиографията при оптимизацията на ресинхронизиращите устройства и проследяването на болните след имплантацията.

Ключови думи: CRT, нонреспордери, ехокардиография, оптимизация на устройството

Адрес за кореспонденция: д-р Александър Носиков, Клиника по кардиология, УБ Лозенец, ул. Козяк № 1, 1407 София, e-mail: nossikoff@gmail.com

Abstract. The aim of this paper is to review and summarize the data in the contemporary literature covering the role of echocardiography in the assessment of patients who are candidates for cardiac resynchronization therapy, the desynchronizing device optimization and the post implantation follow up of the patients.

Key words: CRT, non-responders, echocardiography, device optimization

Address for correspondence: Alexander Nossikoff, MD, Department of Cardiology, University Hospital Lozenets, 1 Kozyak str., Bg – 1407 Sofia, e-mail: nossikoff@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните десетилетия със застаряването на населението в Европа значително се увеличи броят на пациентите със застойна сърдечна недостатъчност (СН). Около 2% от европейското население страда от СН и това се превърна в най-честата причина за хоспитализации в региона [25]. Докато при пациентите със СН и запазена левокамерна (ЛК) систолна функция липсват доказателства за ефективността на която и да било терапия, това не е така при пациентите с редуцирана фракция на изтласкване (ФИ) [27]. При болните с ФИ < 40%

се препоръчва терапия с бета-блокери и АСЕ инхибитори, а ако те останат симптомни и имат ФИ < 35% и добавянето на алдостеронов антагонист [27]. Въпреки тези медикаментозни възможности много пациенти продължават да са симптомни и с лоша прогноза дори и при оптимално лечение, а прогнозата остава лоша – с около 50% смъртност при 5-годишно проследяване [20, 26]. Една от възможностите за лечение на тези болни е сърдечната ресинхронизираща терапия (CRT) [13, 27]. При CRT се стимулират и двете камери, а не само деснокамерния (ДК) връх, както е при класическата стиму-

лация. Така се постига по-физиологична работа на сърдечния мускул, което води до подобрени помпени показатели и до повлияване на симптоматиката при много от пациентите, а основното ѝ място е при пациенти с „широк“ QRS.

История на CRT

Ресинхронизиращата терапия започва началото си през 1983 г., когато Teresa и сътр. докладват първия случай с левокамерна стимулация [6]. За първи път през 1994 г. Cazeau и сътр. във Франция имплантират 3-кухинна система за ресинхронизираща терапия при пациенти с тежка СН, без индикации за изкуствена сърдечна електростимулация [6]. През 2000 г. за първи път в България чрез интраоперативно поставени четири епикардни електрода, Гацов и съавт. осъществяват ресинхронизация на съкращенията на сърдечните кухини в ранния постоперативен период (1 до 24 часа след сърдечната операция) при 15 болни с проводни нарушения и влошена левокамерна помпена функция, което води до подобряване на преживяемостта [1, 2, 18]. През 2002 г. Св. Йовев имплантира първият електрокардиостимулатор за ресинхронизираща терапия (CRT), през 2006 г. – ресинхронизираща система за стимулация с кардиовертер дефибрилатор (CRT-D) [5, 6], а през 2013 г. за първи път в Югоизточна Европа е имплантиран електрокардиостимулатор за лечение на СН и тежки ритъмни нарушения, който е съвместим с ядрено-магнитен резонанс (PM-Pro – IMR CRT-D) [4]. През 2007 г. Станева и съавт. за първи път у нас прилагат ехокардиографията (ЕхоКГ) за оценка на пациенти преди имплантация на CRT, позициониране на електрода и постпроцедурно проследяване [7, 8, 21], а впоследствие се създава и ехокардиографски протокол за проследяване на болните [3]. Към 2017 г. най-големите центрове за имплантация на CRT-P и CRT-D устройства в България са УМБАЛ „Св. Екатерина“ – София, болничната верига „Аджбадем Сити Клиник“ и УМБАЛ „Св. Анна“ – София, но CRT устройства се имплантират вече в множество центрове в цялата страна.

Място на CRT в съвременните ръководни правила

Целта при CRT е да се възстанови синхронността на работата на лявата камера (ЛК) при пациенти с ЛК систолна дисфункция и широк QRS и/или да се предотврати влошаването на СН или ЛК систолната функция при пациенти, нуждаещи се от деснокамерно (ДК) пейсиране. Това се постига чрез по-ранна стимулация на ЛК латерална стена, чрез допълнителен електрод, пласиран през коронарния

синус в латерална или преднолатерална вена. От клинична гледна точка съществуват 2 възможности за подбор на болните за CRT: 1) въз основа на ЕКГ базирани критерии; 2) въз основата на ехографска оценка на сърдечната дисинхрония. PROSPECT е най-голямото многоцентрово проучване, изследващо ехокардиографски показатели за дисинхрония и беше публикувано през 2008 г. [14]. В него са изследвани почти 500 болни, проследени проспективно в 53 центъра в Европа, Хонконг и Северна Америка. Пациентите имат класически индикации за CRT и са с широк QRS-комплекс > 130 ms, както и III-IV функционален клас (ФК) по NYHA на фона на оптимална медикаментозна терапия (ОМТ). Проучвани са 12 различни ехокардиографски показателя за дисинхрония, сред които както конвенционални, така и базирани на тъканен доплер. Голямо предимство на проучването е, че във всички участващи центрове образите са записвани след проведено външно обучение по общ стандарт, а в последствие са разчитани от централизирана ехокардиографска лаборатория, която работи само с анонимни данни. Въпреки положените големи усилия да се избегнат техническите и индивидуалните вариации в ехокардиографската оценка, проучването не успява да идентифицира нито един категоричен ехокардиографски предиктор за успех от ресинхронизираща терапия, което е изненадващо и за авторите, тъй като това влиза в противоречие с множество предходни едноцентрови проучвания. През 2013 г. се публикуват данните от Echo-CRT – рандомизирано многоцентрово проспективно проучване, изследващо влиянието на CRT при пациенти със СН III-IV ФК по NYHA, ЛК систолна дисфункция (ФИ $< 35\%$) и ехографски доказана механична дисинхрония, но с „тесен“ QRS-комплекс < 130 ms [17]. Участват 115 центъра в Европа, Северна Америка и Израел. Рандомизирани са 809 болни в съотношение 1:1. В опит да се намалят вариациите в интерпретацията на ехокардиографската оценка, използваните ехокардиографски апарати са на един производител (GE Vivid 7 и E9), като отново е проведено външно обучение и се използва централизирана ехокардиографска лаборатория за разчитане на данните. Използваните критерии за механична дисинхрония са базирани на тъканен доплер и speckle tracking деформационен анализ. Очакванията преди публикацията на резултатите са индикациите за CRT да се разширят и да обхванат и тази подгрупа болни [9]. Резултатите са негативни за групата, подложена на CRT – по-висока смъртност (11.1% срещу 6.4% в контролната група) и повече хоспитализации. Хоспитализациите по повод на изострена сърдечна недостатъчност не намаляват в групата, подложена на CRT. Предвид резултатите от PROSPECT

и Echo-CRT съвременните препоръки за това, кои болни са показани за CRT, са изцяло ЕКГ базирани [13, 27]. Най-актуалният документ по проблема са *Препоръките на Европейското кардиологично дружество за сърдечна недостатъчност* от 2016 г. (ESC Heart Failure Guideline 2016) [27], който дава значително опростени индикации – симптомни пациенти с ФИ < 35% на поне 3-месечна ОМТ и широк QRS-комплекс. Индикациите при синусов ритъм и ляв бедрен блок (ЛББ) > 130 ms са с клас IA, IIaB – при липса на ляв бедрен блок (ЛББ) и QRS > 150 ms, и IIbB при QRS 130-149 ms и липса на ЛББ морфология. При пациентите с предсърдно мъждене и широк комплекс също се препоръчва CRT с клас IIaB индикация, но с условността, че трябва да се подсигури двукамерна стимулация (над 98% от всички съкращения) и/или да се очаква, че пациентът ще възстанови синусов ритъм. Друга подробност е, че при пациентите с предсърдно мъждене индикацията важи само при по-тежка СН – III-IV ФК по NYHA. При пациентите, при които очакваме голям процент ДК стимулация (AV блок) и имаме изходна ЛК дисфункция с ФИ < 35%, се препоръчва CRT пред ДК стимулация (клас IA препоръка) с цел подобряване на симптоматиката. Друга съществена препоръка (клас IIbB) е, че пациентите, които имат имплантирано конвенционално устройство с висок процент ДК стимулация и влошен функционален клас на СН след имплантацията, следва да бъдат обсъдени за надграждане (upgrade) до CRT. Европейските ръководни правила са категорични, че имплантацията на устройство за CRT при пациенти с QRS < 130 ms, освен в гореизброените случаи е противопоказана – препоръка клас IIIA. Те са базирани най-вече на резултатите от 2 големи рандомизирани проучвания – CARE и COMPANION-HF, сравняващи проспективно ОМТ, срещу CRT [27]. При пациентите с ЛК систолна дисфункция, ФИ < 35% и очаквана продължителност на живота над една година при добър функционален статус следва да се обсъди имплантацията на комбинирано устройство с дефибрилираща функция – CRT-D [27].

Роля на ехокардиографията при CRT

Над 20 години след имплантацията на първото CRT устройство въпреки технологичния напредък, около 30% от кандидатите за това високоефективно лечение нямат значим отговор от терапията – така наричаните в англоезичната литература, „non-responders“ [15]. Причините за липсата на отговор са разнообразни и могат да са свързани с фактори, предшестващи имплантацията, със самата имплантация, както и с развиващи се след процедурата [15]. Липсва ясна и конкретна дефиниция за отсъст-

вието на отговор. Рандомизирани проучвания са съсредоточени най-вече в оценката на честотата на събитията, клиничната практика по отношение на оценката на отговора варира, а самите болни търсят най-вече по-добро качество на живот и не обръщат толкова внимание на чисто медицинските дефиниции [15]. Следва да се отбележи, че често различните критерии за успех може да не корелират – например болният може да се чувства по-добре клинично, без да има подобрене в ехокардиографските показатели и обратно [15]. Съществуват добре известни електрокардиографски и клинични предиктори за увеличена вероятност от липса на отговор от CRT – по-тесен комплекс (< 150 ms), липса на типична ЛББ морфология, мъжки пол, исхемична етиология, но взети по отделно те не могат да предвидят добре ефекта или липсата на ефект от CRT [15]. Ехокардиографията играе важна роля във: 1) селекцията на болните; 2) оценката за наличие на цикатрикс в очакваната зона на ЛК стимулация; 3) установяването на зоната на най-късна активация; 4) проследяването на болните; 5) оптимизацията на режима на работа на устройството при болните, които не отговарят на CRT. При CRT най-често се стимулира латералната ЛК стена. При наличие на голям цикатрикс в очакваната зона на пейсиране вероятността от успех намалява, а праговете на пейсиране са по-високи [12, 31]. Респективно, при идентификацията на цикатриксиална зона (акинезия или дискинезия, значимо изтъняване на миокарда) в латералната стена на ЛК операторът следва да е уведомен, а при необходимост следва да се проведе допълнително образно изследване като сърдечен ЯМР. При техническа възможност следва да се избегне цикатриксиалната зона при избора на място за пейсиране на ЛК. Ехокардиографията позволява да се оцени и зоната на най-късна активация на ЛК, което на съвременните апарати най-често се осъществява чрез използване на speckle tracking базиран деформационен анализ, като в рамките на този метод отново може да се установи дали сегмента е витален или е засегнат от цикатрикс. Стимулацията на зоната на най-късна активация теоретично би трябвало да доведе до по-добри резултати от CRT. Тази концепция е изследвана в проучването TARGET, чийто резултати бяха публикувани през 2012 г. [22]. В TARGET са рандомизирани 220 болни в съотношение 1:1, като при първата група е направен опит за оптимизация на позицията на ЛК електрод според данните от радиалния деформационен анализ, а при втората имплантацията не е съобразена с тези данни. Авторите използват радиален strain, получен от къси парастернални оси, като дефинират наличието на цикатрикс в съответния сегмент при пикова strain

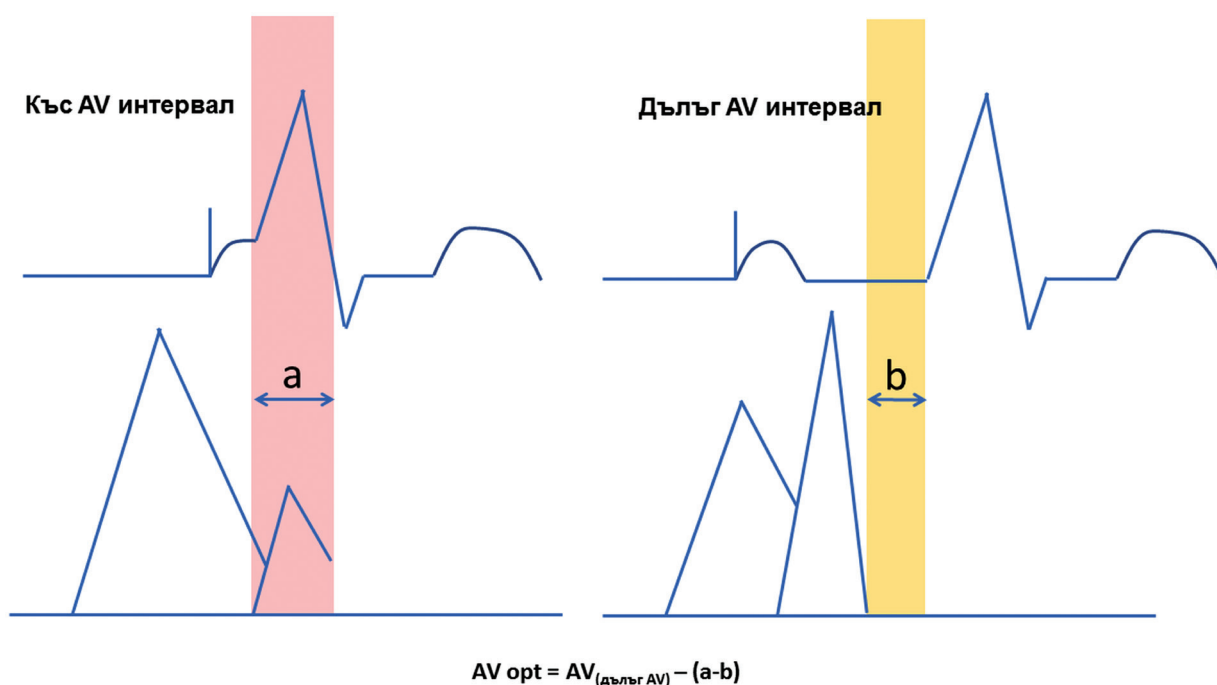
амплитуда под 10%, а зоната на най-късна активация – по най-късната пикова контракция. Оптималната зона за пейсиране е дефинирана като комбинация от липса на цикатрикс и най-късна активация. След венография на коронарния синус с използването на оклузивен балон в лявата предна коса проекция, която визуализира сърцето по начин, близък до ехографските парастернални къси оси, операторът избира вена, през която при възможност да стимулира избрания сегмент. Първичната крайна гледна точка е обратното развитие в ЛК ремоделирането, като се използва консенсусната стойност от $> 15\%$ редукция в ЛК телесистолния обем. Вторичните крайни точки в проучването са клиничното повлияване (ФК по NYHA), смъртността и комбинацията от смъртност и хоспитализации. Резултатите от проучването са позитивни, пациентите в групата с ехографски базирана оптимизация на позицията на електрода отговарят по-често на терапията (ехографски и клинично) и имат по-малко хоспитализации. Болните с оптимална позиция на електрода в зона, която е свободна от цикатрикс и е с най-късна активация, са с най-добър резултат от лечението, а тези, при които електродът е далеч от зоната на най-късна активация или разположен в зона на цикатрикс – с най-лош. През 2013 г. е публикувано още едно проспективно проучване с позитивни резултати от ехографска оптимизация на позицията на електрода – STARTER, отново използващо радиален деформационен анализ за из-

бор на най-подходящ сегмент за стимулация [28]. Пак през 2013 г. е публикувана малка серия от 38 пациенти, при които е използвана мултимодална образна диагностика – 3D-ехокардиография и ротационна ангиография, като при болните с успешно стимулиран сегмент с най-късна активация клиничните резултати са отлични [16]. Друга важна потенциална роля на ехокардиографията е оптимизацията на AV и VV интервалите, използвайки кривите на митралния/аортния кръвоток, тъканен доплер и M-mode на ЛК [10, 11, 29]. При липса на отговор при пациентите от терапията, най-често първа стъпка в центровете е да се оптимизира AV интервалът, като се използва методът на Ritter [10, 24, 29]. Методът е добре известен и първоначално е използван за оптимизацията на DDD устройствата, при които се цели елиминацията на прекалено дългото или твърде късото AV време. Устройство се програмира последователно на дълъг AV интервал (например 200 ms), а после на къс AV интервал (например 30 ms) и се преминава през следните стъпки (фиг. 1):

1) измерват се интервалите между началото на пейсмейкърния шпайк от ЕКГ и затварянето на митралната клапа от пулсовия трансмитрален доплер при дълъг (a) и къс (b) AV интервал;

2) времето, получено при дългия AV интервал, се изважда от това при късия AV интервал;

3) получената разлика между двете времена се изважда от дългия програмиран AV интервал и така получаваме оптималния AV интервал.



Фиг. 1. Метод на Ritter за оптимизиране на AV интервала

Важно условие, за да използваме методът на Ritter, е болният да има пълна (100%) ЛК стимулация по време на процедурата, както и А-вълната да не е терминално „изрязана“ при дългия AV интервал. Друг, често използван метод, е т.нар. *итеративен подход* [11, 29], при който отново се използва пулсов доплер, позициониран за оценка на трансмитралния кръвоток. Устройството се програмира на различни AV интервали и се цели раздалечаване на Е- и А-вълната, като се смята, че постигането на кръвоток като при нарушена релаксация ($E < A$) е оптимално и тези болни не се нуждаят от допълнителна оптимизация. Като чисто прагматичен вариант на този подход може да се използва и постепенното скъсяване на AV интервала на устройството, като се започне от дълъг AV интервал, докато времето на диастолично пълнене от трансмитралния кръвоток спре да се удължава и А-вълната започне да се „изрязва“ в терминалната си част, в този момент AV интервалът се връща 10 ms назад, т.ч. „изрязването“ на А-вълната да изчезне [23]. Съществуват още множество подходи за оптимизация на AV интервала на устройството чрез използване на инвазивно или неинвазивно измерен dp/dt , както и такива, при които се търси възможно най-голям VTI на трансаортния/трансмитралния кръвоток като белег за най-ефективен режим на работа на устройството. VV интервалът на устройството също може да подлежи на оптимизация, като това най-често се постига чрез търсене на максимален трансаортен VTI от трансторакална ЕхоКГ [19], неговото влияние върху подобряването на хемодинамиката обаче е по-слабо [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

След резултатите от PROSPECT и Echo-CRT на първ поглед изглежда, че ЕхоКГ вече има ограничено място при оценката на болните за CRT. При по-задълбочен анализ това съвсем не е така. Първо, повечето болни обсъждани за CRT, трябва да имат коректно оценена ЛК ФИ и тя да е под 35%. Това често трябва да става при динамично наблюдение, понеже, ако болният се подобри на фона на ОМТ, той може вече да няма показания за CRT. В реалната клинична практика няма по-достъпен и по-евтин метод за оценка на ЛК функцията от ехокардиографията, особено когато се налага често и серийно проследяване. На второ място, от изключителна важност е да се оцени наличието на цикатрикс в потенциалната зона на пейсиране – латералната ЛК стена, а операторът да бъде уведомен за наличието му, за да може да се опита да го избегне при избора на зона за стимулация

на ЛК. Съвременните ехокардиографски апарати позволяват чрез speckle tracking базиран деформационен анализ да се установи зоната на най-късна активация на ЛК и да се потвърди нейната виталност (пикова radial strain амплитуда $> 10\%$), което от своя страна дава възможност на оператора при техническа възможност да пласира така ЛК електрод, че да се стимулира първо тя. Трето, много от болните не отговарят или не отговарят оптимално на CRT. При тях може и следва да се направи опит за оптимизиране на работата на устройството, като това най-често става чрез опит за оптимизация на AV интервала по ехографски показатели. Четвърто, болните след имплантация на устройство за CRT, следва да бъдат проследявани ехокардиографски, като се регистрират поне TCO, ЛК ФИ и степента на митралната регургитация. Следва да се отбележи, че при болните с CRT устройства, които не са с проMRI функция, ехокардиографията е единственият безопасен метод за оценка на тези показатели. При наличие на добър ехокардиографски отговор и липса на клиничен отговор следва да се търсят екстракардиални причини за недобрия отговор – например анемия, железен дефицит или депресивно разстройство.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Гацов П, Бояджиев Л, Коларов В, Дерменджиев Д, Велчев В, Стоичкова С, Даскалов Т. Многокухинно пейсиране при болни с лоша левокамерна помпена функция и проводни нарушения след сърдечна операция – ранни резултати. VII Национален конгрес по кардиология. Българска кардиология, 2000, Книга абстракти. 16.
2. Гацов П. Сърдечна ресинхронизация в ранния следоперативен период – състояние и перспективи. Съвременна медицина 2006;6:39-42
3. Дочева Е., Св. Йовев, Ю. Джоргова. Ехокардиографско проследяване на пациенти, преминали през ресинхронизираща терапия. XII национален конгрес по кардиология 7-10 октомври 2010 г., к.к. Албена. Абстракт. Българска кардиология, 2010; 16 (Прил. № 1): 44.
4. Единен национален регистър за имплантация на постоянен пейсмейкър в България. BG Pace. <http://www.bgpacer.com/>
5. Йовев Св., Ю. Джоргова, И. Петров, Ал. Чирков. Ресинхронизираща терапия (електрокардиостимулация) при сърдечна недостатъчност. VIII национален конгрес по кардиология. Българска кардиология, 2002, 4: 78-79
6. Йовев Св. Лечение на сърдечна недостатъчност чрез ресинхронизираща система за електрокардиостимулация. Дис. труд за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“, София, 2011, Автореферат.
7. Йотова В., Св. Йовев, М. Станева. Значение на степента на митралната регургитация за резултатите след ресинхронизираща терапия. Сърдечно-съдови заболявания. 2008;38(2): 3-6.

8. Йотова В., Св. Йовев, М. Станева. Ехокардиографски протокол за изследване на пациентите за ресинхронизираща терапия и анализ на данните. *Българска кардиология*. 2009; 15 (3): 22-29.
9. Кинова Е, Н. Златарева, А. Гудев. Ехокардиографски показатели за вътрекамерна механична дисинхрония при преценката на пациенти със сърдечна недостатъчност за ресинхронизираща терапия. *Сърдечно-съдови заболявания* 2010; 41 (1): 22-29.
10. Antonini L., Auriti A., Pasceri V., et al. Optimization of the atrioventricular delay in sequential and biventricular pacing: physiological bases, critical review, and new purposes. *Europace* (2012) 14, 929-938 doi:10.1093/eupace/eur425
11. Bhan A, Kapetanakis S, Monaghan MJ. Echocardiography. 2008;25(9):1031-9.
12. Bleeker G.B., Kaandorp T.A., Lamb H.J. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113:969-976.
13. Brignole M, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) *Europace*. 2013;15:1070-1118.
14. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-16.
15. Daubert C, Behar N, Martins RP et al. Avoiding nonresponders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *European Heart Journal* 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw270.
16. Döring M, Braunschweig F, Eitel C et al. Individually tailored left ventricular lead placement: lessons from multimodality integration between three-dimensional echocardiography and coronary sinus angiogram. *Europace*. 2013;15(5):718-727.
17. Frank R., William A.T, Jagmeet S.P et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369 (15):1395-405. DOI: 10.1056/NEJMoa1306687.
18. Gatzov P, Velchev V, Kolarov V et al. The cardiac resynchronization therapy – its impact on cardiac pump function after heart surgery. *Bulgarian cardiology* 2006;1(3):95-99.
19. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:191-213. doi: 10.1016/j.echo.2008.01.003
20. Hobbs FD, Roalke AK, Davis RC, et al. Midlands Research Practices Consortium. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J* 2007;28:1128-1134.
21. Iovlev S. M. Staneva, V. Yotova. Hemodynamic and clinical effects after resynchronization therapy. XI-th Annual Meeting of the European Association of Echocardiography. 5-8 december 2007, Lisbon, Portugal. *European journal of echocardiography*. 2007;8(1) Suppl.:S69.
22. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1509-1518.
23. Lanfranco A., Antonio A., Vincenzo P. et al. Optimization of the atrioventricular delay in sequential and biventricular pacing: physiological bases, critical review, and new purposes. *Europace*. 2012;14(7):929-38.
24. Melzer C., Borges AC, Knebel F, et al. Echocardiographic AV-interval optimization in patients with reduced left ventricular function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2004; 2: 30.. doi: 10.1186/1476-7120-2-30.
25. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
26. Mosterd A, Cost B, Hoes AW et al. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318-1327.
27. Ponikowski P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
28. Saba S., Marek J., Schwartzman D. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail*. 2013;6:427-434.
29. Waggoner AD, de las Fuentes L, Davila-Roman VG. Doppler Echocardiographic Methods for Optimization of the Atrioventricular Delay during Cardiac Resynchronization Therapy. *Echocardiography* (Mount Kisco, NY). 2008;25(9):1047-1055. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00787.x.
30. Whinnett ZI, Davies JER, Willson K et al. Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay. *Heart*. 2006;92:1628-1634. doi: 10.1136/hrt.2005.080721.
31. Ypenburg C., Roes S.D., Bleeker G.B. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99:657-660.

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНИ МИКСОМИ

З. Въжжев, Хр. Стоев и Г. Начев

Клиника по кардиохирургия, УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД – Пловдив

SURGICAL TREATMENT OF CARDIAC MYXOMA

Z. Vyzhev, Hr. Stoev and G. Nachev

Department of Cardiac Surgery, University Multiprofile Hospital for Active Treatment „Sv. George“ – Plovdiv

Резюме.

Цел: Анализ на клиничния материал, касаещ диагностиката и хирургичното лечение на сърдечните миксоми, представяне на постигнатите резултати от прилаганите методи. **Материал и методи:** В настоящия доклад е представен 11-годишният опит при хирургичното лечение на сърдечните миксоми, като е обхванат периодът от декември 2003 г. до януари 2015 г. До настоящия момент в Клиниката са оперирани общо 26 болни с предсърдни миксоми, от които 17 са жени и 9 – мъже. Средната възраст общо за двата пола е 64 години. Анализирани са клиничните манифестации на заболяването, предоперативните изследвания и интраоперативните детайли. Диагнозата при всички е поставена посредством ехокардиография (трансторакална и трансезофагеална). Средната фракция на изтласкване на лявата камера е 52%, а размерът на туморите варира от 1,9 до 8,1 cm. Левопредсърдната локализация е най-честа – при 24 пациенти, деснопредсърдна локализация – при 1 пациент. Всички миксоми са верифицирани хистологично. **Резултати:** Времето на екстракорпорално кръвообращение варира от 40 до 121 минути, а времето на клампаж на аортата е от 20 до 82 минути. Интраоперативно повечето от миксомите произхождат от междупредсърдната преграда, два – от свободната стена на предсърдието. 19 от туморите са педикелизирани, а останалите са на широка основа. При 6 от болните, освен екстирпация на миксома, е извършена пластика на митралната клапа, при 1 – митрално клапно протезиране, при 1 – аортно клапно протезиране, а при 5 – аортокоронарен байпас. Няма ранна следоперативна смъртност, няма неврологични усложнения. Всички болни са изписани средно на 6-и следоперативен ден и са проследени в рамките на 1 до 8 години. Няма регистрирани случаи на рецидив. **Изводи:** Хирургичното лечение на сърдечните миксоми е свързано с нисък оперативен риск и отлични ранни и късни следоперативни резултати. Въпреки ниския риск от рецидив, препоръчително е всички пациенти да се проследяват ехографски веднъж годишно.

Ключови думи:

сърдечен миксом, ехокардиография, хирургично лечение, резултати

Адрес

Д-р Христо Стоев, УМБАЛ „Св. Георги“, Клиника по кардиохирургия, бул. „Пещерско шосе“ 66, 4000 Пловдив,
e-mail: hristostoev87@gmail.com, тел. 0897336168

Abstract.

Objectives: Analysis of clinical material concerning the diagnosis and surgical treatment of cardiac myxoma, presentation of the achieved results from the surgical strategies applied. **Materials and Methods:** In this report an 11-year experience in the surgical treatment of cardiac myxoma will be presented, covering the period from December 2003 to January 2015. 26 patients with atrial myxoma were operated, of whom 17 are women and 9 – men. The average age for both genders is 64 years. The average ejection fraction of the left ventricle was 52% and the size of the tumors ranged from 1.9 to 8.1 cm. Left-atrial location is most common – in 24 patients, right-atrium location – in 1 patient. All myxomas were histologically verified. **Results:** Over all time of extracorporeal circulation ranges from 40 to 121 minutes, the aortic cross-clamp time – from 20 to 82 minutes. Intraoperatively the majority of myxomas originated from the interatrial septum, two – of the free wall of the atrium. 19 of them were pediculated and the rest – attached on broad base. No early postoperative mortality and no neurological complications were reported. In 1 patient gastric ulcer perforation occurred, which enforced laparotomy and suture. There were two cases of superficial wound infection. All patients were discharged on average on postoperative day 6 and were followed-up within 1 to 8 years. No case of relapse was reported. **Conclusions:** The surgical treatment of cardiac myxoma is associated with low risk and excellent early and late postoperative results.

Key words:

cardiac myxoma, echocardiography, surgical treatment, results

Address

Hristo Stoev MD, Department of Cardiac Surgery, UMHAТ „Sv. George“, 66 Peshtersko shose bvd., Bg – 4000 Plovdiv
e-mail: hristostoev87@gmail.com, тел. 0897336168

for correspondence:

ВЪВЕДЕНИЕ

Миксомите са най-често срещаните първични тумори на сърцето. Те произхождат от ендокарда, съставени са от миксоидна тъкан, която има звездовидни клетки и мукополизахариди. Повечето от случаите са спорадични и причините за появата им не са напълно изяснени. Докладвани са фамилни варианти на заболяването с автозомно-доминантно унаследяване. Първото описание на левопредсърден миксом е докладвано от King през 1845 г. [14]. През 1951 г. тумор в ляво предсърдие е диагностициран посредством ангиография. До този момент диагнозата в мнозинството от случаите е *post mortem* [7]. Първата успешна ексцизия на миксом е през 1955 г. [18].

Първичните сърдечни тумори са рядко клинично явление – между 0.0017 и 0.03% при аутопсиранни случаи. В тях се включват и доброкачествени, и злокачествени новообразувания [21]. Около 80% от тях са доброкачествени, а над половината от тях са хистологично верифицирани като миксоми [18]. Сърдечните миксоми се срещат във всички възрастови групи, но най-често между трета и шеста декада [23]. Въпреки доброкачествените си характер тези тумори крият риск от системна емболизация – мозъчен инфаркт, вътресърдечна обструкция, синкоп и внезапна сърдечна смърт [2, 19]. Приблизително 75-80% от миксомите са левопредсърдни, 10-20% са деснопредсърдни и 5-10% се откриват и в двете предсърдия или други сърдечни кухини [11].

Мнозинството от случаите са спорадични, единични тумори и по-често се срещат при жени [14]. Около 10% са фамилни форми, с автозомно-доминантен тип унаследяване. Синдромът на Carneу, който включва сърдечни миксоми, кожни тумори, точковидни хиперпигментации по тялото, ендокринопатии, служи за диференциране на фамилните форми [1]. Тези пациенти са значително по-млади по време на поставяне на диагнозата, отколкото при спорадичните случаи [11, 18].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Случаите на 26 пациенти с вътресърдечни миксоми са разгледани за периода от декември 2003 г. до януари 2015 г. 9 (34.6%) от тях са мъже, 17 (65.4%) са жени. Средната възраст на пациентите по време на операцията е 64 години (от 38 до 81 години). Най-често срещаните симптоми са от митрална клапна обструкция, задух и синдром на хроничната умора. Конгестивна сърдечна недостатъчност е регистрирана при 5-ма пациенти, а 21 са с оплаквания от диспнея. 2-ма от болните са преживели мозъчен инсулт, а 3-ма от тях са с преходни исхе-

мични атаки. Не е регистрирана периферна емболизация на крайници. 1 от пациентите е с фамилна обремененост. Всички 26 болни, които претърпяват операция по повод на сърдечен миксом в нашата институция от декември 2003 до януари 2015 г., са разгледани ретроспективно, като за целта е използвана медицинската документация от болничния архив (табл. 1, 2).

Таблица 1. Разпределение по възраст на пациентите с интракардиални миксоми

Възраст (години)	Брой	%
31-40	2	7.7
41-50	0	0
51-60	3	11.6
61-70	14	53.9
71-80	6	23.0
81-90	1	3.8
Общо	26	100

Таблица 2. Предоперативен клиничен профил

Показател	Брой	%
Пол		
Мъже	9	34.6
Жени	17	65.4
Сърдечен ритъм		
Синусов ритъм	20	76.9
Предсърдно мъждене	6	23.1
Фракция на изтласкване		
< 50%	6	23
> 50%	20	77
Локализация		
Ляво предсърдие	24	92.3
Дясно предсърдие	1	3.85
Двустранна локализация	1	3.85
Друга сърдечна кухина	0	0
Симптоми		
Сърдечна недостатъчност	5	19.2
Диспнея	17	65.4
Палпитации	9	34.6
Ангина	7	26.9
Мозъчен емболизъм	2	7.7
Периферен емболизъм	0	0
Фебрилитет	4	15.4
Хронична умора	16	61.5
Загуба на телло	1	3.8
Придружаващи заболявания		
Исхемична болест на сърцето	8	30.8
Аортна стеноза	1	3.8
Митрална insuficienция	6	23
Трикуспидална insuficienция	3	11.5

Диагностичен подход

При всички пациенти е извършена конвенционална трансторакална ехокардиография, при 14 болни се налага и трансезофагеална ехокардиография. При 7 от пациентите диагнозата е поставена

посредством компютърно томографско изследване. Коронарна ангиография е извършена при пациентите над 40 години и тези с оплаквания от ангина пекторис, като те са 24. Всички миксоми са верифицирани хистологично.

Таблица 3. Диагностичен подход

	Брой	%
Трансторакална ехокардиография	26	100
Трансезофагеална ехокардиография	14	53.8
Компютърна томография	7	26.9
Ангиография	24	92.3
Хистологична верификация	26	100

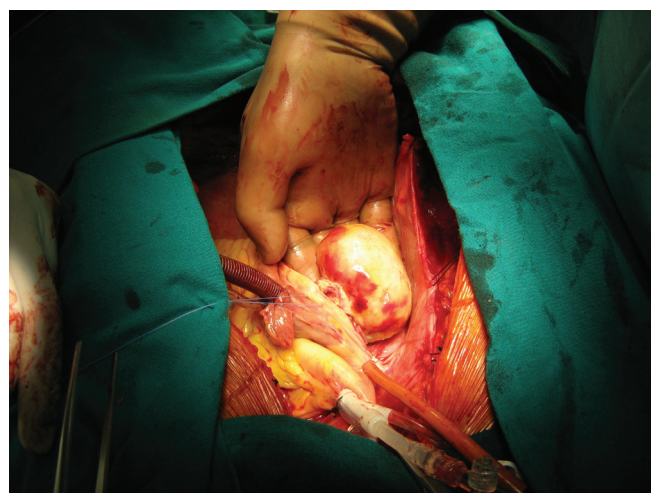
Хирургична стратегия

При всички пациенти е извършена ексцизия на туморната маса след поставяне на диагнозата. При 7 от болните се налага спешна интервенция поради симптоми на обструкция, при останалите операци-

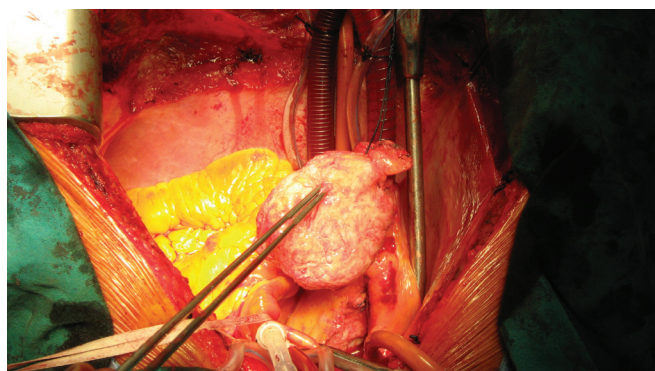
ята е планова. Медианна стернотомия е достъпът при всички случаи, а операцията е извършена посредством стандартен тотален кардиопулмонален байпас чрез аортно и бикавално канюлиране и умерена хипотермия. При 10 е използвана за миокардна протекция кръвна ретроградна кардиоплегия, а при останалите – антеградна кристалоидна кардиоплегия. Времето на екстракорпорално кръвообращение (ЕКК) варира от 40 до 121 минути, а времето на клампаж на аортата е от 20 до 82 минути. Преди клампажа на аортата сърцето се манипулира внимателно с цел намаляване на емболични усложнения. Туморът се локализира в ляво предсърдие при 24 (92.3%) пациенти, при 1 (3.8%) – в дясно предсърдие, и при 1 (3.8%) – и в двете предсърдия. В повечето случаи миксомите произхождат от итератриалния септум, като 19 от тях са педикулизирани, а 7 – на широка основа. При 19 от случаите достъпът е през лявото предсърдие, при 1 – деснопредсърден, при 1 – биатриален, а при 5, които



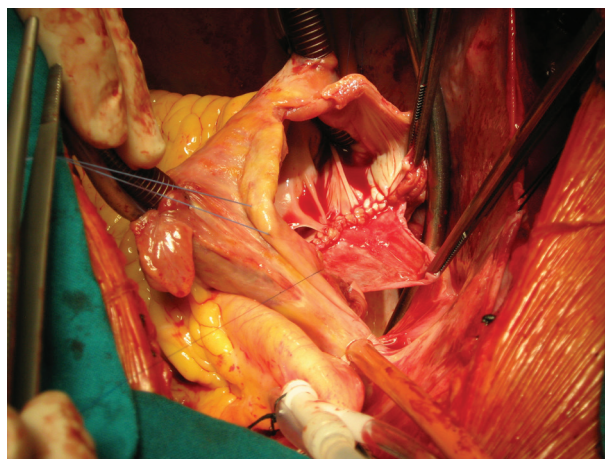
Фиг. 1. Деснопредсърден миксом, прикрепен на широка основа



Фиг. 2. Голям левопредсърден миксом



Фиг. 3. Левопредсърден миксом



Фиг. 4. Пластика на междупредсърдния септум след екстирпация на миксом чрез автоложен перикард

са с левопредсърден миксом, достъпът е през интраатриалния септум. Туморът се резецира изцяло при всички пациенти, като при 6 от тях се създава атриален септален дефект, който се затваря чрез перикарден пач. Комбинирана операция се налага при 13 болни. При 5 освен туморната ексцизия се извършва аортокоронарен байпас, при 1 – аортно клапно протезиране, при 1 – митрално клапно протезиране, и при 6 – пластика на митрална клапа. Всички резецирани тумори са изпратени за хистологична верификация, което потвърждава диагнозата миксом. Размерът на туморите варира от 1,9 до 8,1 cm. Тези с гладка повърхност, правилна форма и твърда консистенция се класифицират като солидни. Обикновено лесно се отделят от залавното си място. Папиларните миксоми са с неправилна форма и желатинозна, ронлива консистенция. Нерядко се налага те да се ексцизират на части. В нашата институция само 3 от миксомите са папиларни. Те имат склонност към по-чести емболични инциденти спрямо солидните тумори.

Таблица 4. Интраоперативни данни

Интраоперативни данни	Брой
Хирургичен достъп	
Биатриален	1
Лявопредсърден	19
Дяснопредсърден	1
Транссептален	5
Време на ЕКК	40-120 min
Време на клампаж	20-82 min
Туморен размер	1.9-8.1 cm
Комбинирани процедури	
CABG	5
MVP	6
MVR	1
AVR	1

РЕЗУЛТАТИ

Преживяемостта на пациентите до 30-ия ден за разглеждания 11-годишен период е 100%.

9 от болните имат нужда от катехоламинова поддръжка в реанимационното отделение. Постоперативните усложнения включват предсърдно мъждене при 6 болни, като при всички се възстановява синусов ритъм чрез медикаментозна терапия. При 1 пациент се налага поставяне на постоянен електрокардиостимулатор поради AV блок III степен. Средният престой в интензивно отделение е 2,5 дни. Има два случая на повърхностна ранева инфекция, успешно третирана с превръзки и антибиотично лечение. При един пациент е извършена сутура на перфорирала стомашна язва на 8-ия следоперативен ден. Средният болничен престой е 6 дни. 18 от болните са проследени в рамките на 1 до 8 години. На някои от тях се извършва ежегодно трансторакална ехокардиография, други са про-

следени чрез телефонна анкета. Не е установена връзка със 7 болни. Двама от болните са починали от екстракардиално заболяване. Няма регистрирани случаи на рецидив на туморното заболяване до този момент.

Таблица 5. Постоперативни резултати

Статус на пациента	Брой
Асимптоматични	8
NYHA I	6
NYHA II	4
Неспецифична гръдна болка	2
Електрокардиография	
Синусов ритъм	14
Предсърдно мъждене	4
Ехокардиография	
Фракция на изтласкване < 50%	4
Митрална регургитация > II степен	2

ОБСЪЖДАНЕ

Миксомите са най-честите интракавитарни неоплазми. Тяхната етиология не е напълно изяснена, но се смята, че произлизат от примитивните стромални клетки, които имат капацитет да се диференцират. Проучвания с невроендокринни маркери и имунохистохимичен анализ представят друг произход на миксомите, а именно от ендокардната невросензорна тъкан [19]. Клинично се проявяват в зряла възраст, най-често между 30- и 60-годишна възраст, като засегнати са по-често жените. В нашето проучване 65.4% от пациентите са от женски пол, със средна възраст 64 по време на диагностицирането. Сърдечните миксоми се развиват предимно в лявото предсърдие – 75% (92.3% в нашата институция), 10-20% в дясното (3.8%), и само 3-4% в камерите (в нашето проучване няма такива регистрирани случаи) [18]. Повечето тумори произлизат от интератриалния септум в близост до fossa ovalis, но според Yuan те могат да произлизат и от свободната стена на предсърдията и камерите, както и от клапните платна [21]. Въпреки че миксомите са доброкачествени новообразувания, могат да причинят сериозни физиологични смущения. Структурата, локализацията и размерът на туморната маса определят симптомите. Най-често симптомокомплексът се състои от интракардиална обструкция, церебрална или периферна емболизация, както и неспецифични симптоми – лесна умора, фебрилитет, мигалгия, артралгия, загуба на тегло. При докладваните болни най-често оплакванията са хронична умора и задух. Срещат се при около 60-65% от случаите. Предсърдно мъждене се наблюдава при 6 от болните предоперативно. Swartz и сътр. докладват подобни данни [21]. Вероятно аритмията се дължи на голямата туморна маса, която води до експанзия

на предсърдията и нарушаване на проводимостта. Самият миксом може да намали обема на лявото предсърдие, което води до нарушаване на физиологичната хемодинамика и оттам – до ритмично-проводни нарушения. Емболизацията може да е първи симптом на това заболяване. Според Goodwin системната емболизация варира от 25-50% [8]. Могат да бъдат засегнати мозък, крайници, вътрешни органи, коронарни артерии. Има докладвани случаи на тотално обтуриране на аортата [24]. Миксомите с дясна локализация могат да доведат до белодробна емболия. Не трябва да се забравя, че при съпътстващи ASD и VSD, левостранно локализираните тумори също могат да причинят тези усложнения [13]. Хистоморфологичната характеристика също играе важна роля за емболичните инциденти. Папиларните тумори са по-крехки и ронливи и причиняват по-често системни емболии поради фрагментацията или покриващ тромб. При солидните тумори, макар и по-рядко, емболични инциденти възникват поради турбулентията на кръвта около туморната маса [6, 9]. Локализацията също е определяща за клиничната картина. Септалната локализация е асоциирана с прояви на сърдечна недостатъчност, докато тези от свободната стена по-често водят до емболизация. В нашия доклад само двама от пациентите имат образувания, водещи началото си от свободната атриална стена. Трансторакалната ехокардиография е най-ценна при диагностиката на заболяването поради своята неинвазивност и нисък риск от емболичен инцидент. Чрез това изследване може да се определи размер, локализация, мобилност на тумора. Трансезофагеалната ехокардиография е важна при оценяването на задната стена на лявото предсърдие, септума и дясното предсърдие, които понякога не се визуализират добре на трансторакалната ехография [15]. Инвазивно изследване е правено при всички болни над 40 години и при анамнеза за ангина пекторис. В нашия доклад няма случаи на коронарна емболизация, но при 5 от пациентите се диагностицира исхемична болест на сърцето, налагаща оперативна реваскуларизация. Целта на хирургичната намеса при миксомите е цялостно премахване на туморната маса възможно най-скоро след поставянето на диагноза поради риск от системна емболизация и внезапна смърт от тотална клапна обструкция. Много важно е да се предотврати рискът от интраоперативна емболия. Следователно хирургичният достъп трябва да позволява минимална манипулация върху тумора. Добрата експозиция е предпоставка за цялостна резекция, предотвратява рецидив и дава възможност за оценка и на останалите сърдечни кухини

при съмнение за множествена локализация [12]. Достъпът зависи от локализацията на миксома. За левопредсърни миксоми има следните опции: 1) през ляво предсърдие; 2) транссептално; 3) биатриално. В нашата институция по-рядко използваме транссептален достъп през дясно предсърдие, но някои автори го препоръчват, тъй като има добра експозиция на fossa ovalis, митрална клапа при минимална манипулация върху тумора и възможност за инспекция на останалите сърдечни кухини [17]. В случай че транссепталният достъп не предлага добра експозиция, лесно може да се прибегне до техниката на Guiraudon. Някои автори критикуват биатриалния достъп поради голяма честота на ритмично-проводни нарушения [20]. Макар и рядко сърдечните миксоми могат да рецидивират. Като причини за това могат да се изтъкнат непълна резекция, интраоперативни разсейки, емболизация, мултифокална генеза. Garatti и кол. препоръчват широка ексцизия и пач пластика на възникналия дефект, като съобщават за 1% рецидиви [6]. Centofanti и кол. не извършват толкова широка ексцизия и не докладват случаи на рецидив [5]. В допълнение, според McCarthy и кол. повторната поява на миксомите е по-честа при фамилните форми (10%) [16]. По-голям е процентът при пациенти със синдром на Carney (21%), дори още по-чести са рецидивите при миксоми с множествена локализация (33%). В нашето проучване няма регистрирани случаи на рецидив, също няма и пациенти със синдром на Carney. Препоръчително е провеждането на контролна ехокардиография веднъж годишно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сърдечните миксоми са най-честите сърдечни тумори и се проявяват с вариабилна симптоматика – от асимптомни форми до случаи на внезапна сърдечна смърт. Най-ценни за диагностиката на тези заболявания са трансторакалната и трансезофагеалната ехокардиография. Хирургичното лечение на туморите носи нисък оперативен риск и е свързано с отлични ранни и късни резултати. Постооперативно болните подлежат на годишен кардиологичен преглед, особено при фамилните форми.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Захаријева, С. Комплекс на Carney и други състояния, асоциирани с микронодуларна надбъбречна хиперплазия. Наука Ендокринология, 2011, № 2, 57-61.
2. Кирова, Г. Миксом на дясно предсърдие. Българско дружество по кардиоторакална радиология, 2011

3. Basson CT, MacRae CA, Korf B. Genetic heterogeneity of familial atrial myxoma syndromes (Carney complex). *Am J Cardiol*, 1997; 79 (7): 994-995.
4. Bateman TM, Gray RJ, Raymond MJ, et al. Arrhythmias and conduction disturbances following cardiac operation for the removal of left atrial myxomas. *J ThoracCardiovascSurg*, 1983; 86: 601-607.
5. Centofanti P, Di Rosa E, Deorsola L et al. Primary cardiac tumors: early and late results of surgical treatment in 91 patients. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68: 1236-1241.
6. Garatti A, Nano G, Canziani A et al. Surgical excision of cardiac myxomas: twenty years experience at a single institution. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93: 825-831.
7. Goldberg HP, Glenn F, Dotter CT, Steinberg I. Myxoma of the left atrium: diagnosis made during life with operative and post-mortem findings. *Circulation*.1952; 6: 762-767.
8. Goodwin JF. The spectrum of cardiac tumors. *Am J Cardiol*, 1968; 21: 307-314.
9. Ha JW, Kang WC, Chung N et al. Echocardiographic and morphologic characteristics of left atrial myxoma and their relation to systemic embolism. *Am J Cardiol* 1999;83:1579-1582.
10. Imai Y, Taketani T, Maemura K et al. Genetic analysis in a patient with recurrent cardiac myxoma and endocrinopathy. *Circ J*. 2005; 69 (8): 994-995.
11. Irani AD, Estrera AL, Buja LM, Safi HJ. Biattrial myxoma: a case report and review of the literature. *J Card Surg*, 2008; 23: 385-390.
12. Jones DR, Warden HE, Murray GF et al. Biattrial approach to cardiac myxomas: a 30-year clinical experience. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59: 851-855.
13. Kimura K, Iezumi Y, Noma S, Fukuda K. Left to right protrusion of a left atrial myxoma through a patent foramen ovale in a patient with "cryptogenic" pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010; 31: 1247
14. King TW. On simple vascular growth in the left auricle of the heart. *Lancet*, 1845; 2: 428-429.
15. Lad VS, Jain J, Agarwala S et al. Rightatrialtrans-septalapproachfor left atrial myxomas-nine-year experience. *Heart Lung Circ*, 2006, 15: 38-43.
16. McCarthy PM, Schaff HV, Winkler HZ et al. Deoxyribonucleic acidploidy pattern of cardiac myxomas. Another predictor of biologically unusual myxomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 98: 1083-1086.
17. Patil NP, Dutta N, Satyarthi S et al. Cardiac myxomas: experience over one decade. *J Card Surg*, 2011; 26: 355-359.
18. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Eng J Med*, 1995; 333: 1610-1617.
19. Roschkov S, Rebeyka D, Mah J, Urquhart G. The dangers of cardiac myxomas. *Prog Cardiovasc Nurs*, 2007; 22: 27-30.
20. Straus R, Merliss R. Primary tumors of the heart. *Arch Pathol* 1945; 39: 74-78.
21. Swartz MF, Lutz CJ, Chandan VS et al. Atrial myxomas: pathologic types, tumor location, and presenting symptoms. *J Card Surg*, 2006; 21: 435-440.
22. Yu K, Liu Y, Wang H et al. Epidemiological and pathological characteristics of cardiac tumors: a clinical study of 242 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007; 6: 636-639.
23. Zhang T, Zhang X, Zhang X et al. Management of multiple embolization arising from atrial myxoma. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 646

TAVI КАТО АЛТЕРНАТИВА НА КОНВЕНЦИОНАЛНАТА ХИРУРГИЯ – ОПИТЪТ НА УНИВЕРСИТЕТСКА МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ “СВЕТА ЕКАТЕРИНА”

*Д. Трендафилова, Ю. Джоргова, Д. Петков, П. Симеонов, Н. Христова,
Хр. Ангелов и Г. Начев*

УМБАЛ „Св. Екатерина” – София

TAVI AS AN ALTERNATIVE OF CONVENTIONAL SURGERY – THE EXPERIENCE OF THE “SV. EKATERINA” UNIVERSITY MULTIPROFILE HOSPITAL FOR ACTIVE TREATMENT

*D. Trendafilova, J. Jorgova, D. Petkov, P. Simeonov, N. Hristova,
Hr. Angelov and G. Nachev*

UMHAT “Sveta Ekaterina” – Sofia

Резюме.

Увод: Дегенеративната аортна стеноза (АС) е клинично най-значимата клапна патология при възрастни пациенти и основна причина за заболяемост и смъртност при тях. Епидемиологичните проучвания показват, че повишаваща се честота се дължи на демографското застаряване на общата популация и нетретираната високостепенна АС е с лоша прогноза. Транскатетърното аортно клапно протезиране (TAVI) се доказва като приемлива алтернатива при селектирани симптоматични пациенти с множество придружаващи заболявания или висок оперативен риск. Целта на тази публикация е да се оцени ефикасността и безопасността на различните достъпи при първите 100 имплантирани транскатетърни клапи в нашата болница. **Материал и методи:** За период от почти 6 години в УМБАЛ “Света Екатерина” са имплантирани транскатетърно аортни клапи при общо 100 пациенти с високостепенна аортна стеноза, преценени като неподходящи за конвенционално аортно клапно протезиране. Пациентите са проследени за период от 36 ± 8 месеца. След решение на Heart Team и избор на подходящ достъп при всички пациенти е имплантирана протеза Edwards SAPIEN или Core Valve. **Резултати:** Процедурният успех е 100% ($n = 79$) за пациентите с трансфеморален достъп (TF). Общият процедурен успех за пациентите с трансапикален (ТА) и трансаортендостъп (ТАо) е 90.5% ($n = 21$), $p < 0.05$. При нито един пациент не е регистриран летален изход интрапроцедурно (като голямо усложнение в операционната зала). Общата болнична смъртност е 8% – 3.8% (3-ма пациенти) за групата с трансфеморален достъп и 23.8% (5 пациенти) за групата с хирургичен достъп, $p = 0.011$. При 1.3% (1 пациент) е наблюдавано преходно нарушение на мозъчното кръвообращение. Проводни нарушения, налагащи имплантиране на постоянен кардиостимулатор, са регистрирани при 15 пациенти (14%). Резултатите показват по-висок процент големи съдови усложнения в групата с TF достъп. Честотата на остра бъбречна недостатъчност (ОБН) е почти еднаква в двете групи. Общата смъртност на 30-ия ден е 0%. За първата година смъртността е 8.6% ($n = 6$), и съответно 8.8% ($n = 4$) – за втората година. При преживелите 1-вата година пациенти честотата на сърдечните симптоми (New York Heart Association Class III или IV) е значително намалена. През първата година след имплантиране на клапата не е наблюдавана клапна дисфункция – аортна стеноза или инсуфициенция, оценена чрез ехокардиография. **В заключение,** резултатите при наблюдаваната популация са в добра корелация с резултатите в световен мащаб. Всички тези резултати дават надежда TAVI да е пълноценна и разумна алтернатива на хирургичното аортноклапно протезиране при подходящо подбрана популация пациенти.

Ключови думи: транскатетърно клапно протезиране, съдови усложнения, аортна стеноза

Адрес

за кореспонденция: д-р Надежда Христова, Клиника по кардиология, УМБАЛ “Св. Екатерина”, бул. “П. Славейков” 52 А, 1431 София

Summary

Introduction: Degenerative aortic stenosis (AS) represents the clinically most important heart valve disease in the elderly patients. It is a major cause of morbidity and mortality in this population. Epidemiological studies have determined that its prevalence is increasing due to demographic aging of the global population and severe AS carries a dismal prognosis if

left untreated. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has emerged as a viable alternative for selected symptomatic patients with multiple comorbidities or high operative risk. The aim of this article is to evaluate the effectiveness and safety outcomes of different approaches of the first one hundred TAVI procedures in our institution. **Material and methods:** For a period of almost six years, a total of 100 patients with severe aortic stenosis, who were considered not suitable for surgical aortic valve replacement (SAVR), underwent a TAVI procedure in University Hospital "St. Ekaterina" with a follow-up period of 36 ± 8 months. The proper access was selected and Edwards SAPIEN or Core Valve was implanted to all patients, according to the Heart Team decision. **Results:** The procedural success rate reached 100.0% ($n = 79$) for the patients with transfemoral access (TF). 90.5% ($n = 21$) was the cumulative procedural success rate for the patients with transapical and transaortic access, $p < 0.05$. There was no mortality as a major complication at the operation room. Overall in-hospital mortality was 8.0-3.8% in TF group (3 patients), and 23.8% in surgical group (5 patients), $p = 0.011$. One patient (1.3%) suffered a transient cerebrovascular complication. Conduction disorders requiring permanent pacemaker implantation were detected in 15 patients (14%). Results indicated higher proportion of patients with major vascular complications in the group with TF approach. The incidence of acute renal failure was almost equal for both groups. All-cause mortality was 0% at 30 day. The rate of death was 8.6% ($n = 6$) at 1 year, and respectively 8.8% ($n = 4$) at 2 year. Among survivors at 1 year, the rate of cardiac symptoms (New York Heart Association class III or IV) was significantly reduced. During the year after TAVI, there was no deterioration in the function of the bioprosthetic valve, as assessed by evidence of stenosis or regurgitation on an echocardiogram. **In conclusion,** the outcomes in this population are consistent with the results of the current real world practice. All these results give us new hopes for TAVI as a beneficial and reasonable alternative to SAVR for appropriately selected patients.

Key words: transcatheter valve implantation, vascular complications, aortic disease

Address

for correspondence: Nadezhda Hristova, Cardiology Department, UMHAT "Sv. Ekaterina", 52 A "P. Slaveykov" blvd, Bg – 1431 Sofia

ВЪВЕДЕНИЕ

По-голямата продължителност на живота води до застаряване на общата популация с екстремно висока честота на клапните заболявания, предимно аортна стеноза (АС) и митрална инсуфициенция (MR). През последното десетилетие се наблюдава бурно развитие на по-малко инвазивните транскатетърни техники в лечението им. Дегенеративната аортна стеноза е възрастово обусловено заболяване с дълъг латентен период и бърза прогресия с висока смъртност след начало на клиничните симптоми [5,15].

От първата транскатетърно имплантирана аортна клапа през 2002 г. от Alain Cribier са извършени над 200 000 процедури в над 65 държави по света. Днес, TAVR (transcatheter aortic valve replacement) е вече част от терапевтичната стратегия при високорискови пациенти с симптоматична аортна стеноза [13]. На фона на над 50 години хирургично аортноклапно протезиране като златен стандарт в лечението на аортна стеноза, TAVI (transcatheter aortic valve implantation) революцията днес е възможна благодарение на: мултидисциплинарния подход, растящия опит на екипите, усъвършенстваните медицински консумативи и подобрени стратегии, както и на големия брой коморбидни пациенти с анатомични фактори, противопоказани за конвенционална хирургия. Днес

TAVR е по-лесна и безопасна процедура (TF-TAVR в 90% от случаите) с впечатляваща експанзия в световен мащаб. Резултатите от проведените до момента клинични проучвания и регистри доказват, че TAVI е сравнима с хирургичното лечение при високорискови пациенти и при такива с умерен риск (PARTNER 2). Постепенно се разширяват показанията при по-нискорискови и при по-млади пациенти. Все още остава нерешен въпросът за дългосрочното проследяване на пациентите с транскатетърно имплантирани аортни клапи в сравнение с конвенционалната хирургия.

Успехът на TAVR би бил невъзможен без еволюция в използваните медицински консумативи – за SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) от SAPIEN, през SAPIEN XT до SAPIEN 3, съответно съвместими с 22-24 F дезилета, 16-20 F и 14-16 F за SAPIEN 3. По отношение на клапната технология всяко следващо поколение клапни устройства предоставя по-голям избор при размера на протезата, съответно – SAPIEN – 23 и 26 mm; SAPIEN XT – 23, 26, и 29 mm (първата е имплантирана на 30 октомври 2012 г.); SAPIEN 3 – 20, 23, 26, 29 mm. Еволюцията при Core Valve Revalving-system (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) е от Core Valve Classic до Core Valve Evolute R, която включва нова delivery system, нов достъп – през a.subclavia, и допълнително нови размери – 23 и 31 mm.

СТРАТИФИКАЦИЯ НА РИСКА И РЕЗУЛТАТИ ОТ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Настоящите клинични проучвания разглеждат риска при пациенти с АС като континуум. Според резултатите от NOTION, PARTNERII, SURTAVI, Core Valve около 80% от всички операбилни пациенти с АС са нискорискови ($STS < 4\%$) и са показани за конвенционална хирургия [4, 6-8]. На настоящия етап тези с висок ($STS 10\% < 15\%$) и екстремно висок риск ($STS > 15\%$) са пациентите, при които се имплантира TAVI. Пациентите с умерен риск ($STS 4-10\%$) са около 14% и те са дискуссионни.

При стратификация на риска се изчислява пери- и постпроцедурния риск, които съответно се определят от клиничния и гериатричния риск. Перипроцедурният риск включва съдов скрининг, сърдечна анатомия, коморбидност, анестезиологичен риск, ментален статус, комуникация. Постпроцедурният риск зависи от перипроцедурния, постпроцедурния ход, базовите функции, мобилизацията, познанието, социалната подкрепа, ресурсите, изискванията за пътуване.

Възможните достъпи за имплантиране на транскадетърна аортна клапа са трансфеморален, трансапикален, трансаортен и чрез а. subclavia. При избора на съдов достъп се вземат предвид множество анатомични фактори и решението е на Heart Team. Изразена тортуозност, малък калибър на артериите, калциноза и др. налагат трансапикален достъп. При липса на тези лимитиращи фактори, трансфеморалният достъп е основен и предпочитан от повечето оператори като по-малко инвазивен [16].

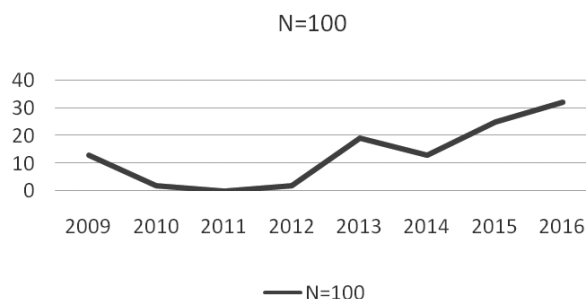
В рандомизирани проучвания PARTNER 2A и P2 S3i са включени пациенти с високостепенна аортна стеноза с интермедиерен риск ($STS > 4$), оценен от Heart Valve Team [6]. В PARTNER 2A общо 2032-ма пациенти след оценка на съдовия достъп, попадат в рамото с трансфеморален или хирургичен достъп (TA/TAo), като са рандомизирани в съотношение 1:1 за имплантиране на аортна клапа SAPIEN 3 [6]. В P2 S3i в зависимост от оптималния съдов достъп 1078 пациенти попадат в рамото с хирургичен или TF достъп. И в двете проучвания първичната крайна цел е обща смъртност, инсулт, умерена/високостепенна аортна insufициенция (AoI) на първата година. Резултатите от PARTNER 2A и S3i показват, че при над 3100 пациенти с високостепенна АС, отчитайки сумарния риск, транскадетърното имплантиране на аортна клапа SAPIEN 3 подобрява клиничния изход и е предпочитаният метод днес в сравнение с конвенционалната хирургия.

Клинични проучвания, включващи нискорискови пациенти ($STS < 4$), са PARTNER 3, Core Valve и Notion trial [4, 7, 8]. В PARTNER 3 1228 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 за транскадетърен (само TF) и хирургичен подход, а при PARTNER 3

Registries се проследяват по 100 пациенти, като целта е да се сравнят алтернативни съдови достъпи (TA, TAo, subclavian), пациенти с бicuspidна Ао клапа и такива след аортно и митрално клапно протезиране. Първичната крайна цел е обща смъртност, инсулт и рехоспитализация до 1-вата година. Пациентите са проследени на 30-ия ден, 6-ия месец, 1-вата година и след това ежегодно до 10-ата година. Актуални въпроси все още са: поведение при бicuspidна клапа – какъв размер и евентуално съпътстваща аортопатия; при valve-in-valve – какъв размер протеза и риск от оклузия на коронарните артерии. Други спорни въпроси остават мозъчният инсулт и PVL (paravalvular leak).

ОПИТЪТ НА УМБАЛ “СВЕТА ЕКАТЕРИНА”

Българският опит до юни 2016 г. включва общо 145 пациенти с имплантирани транскадетърни аортни клапи в три кардиохирургични центъра. Опитът на пионерния център УМБАЛ “Света Екатерина” е с два вида протези – Edwards SAPIEN и Core Valve. Първата имплантирана клапа е SAPIEN през 2009 г. [2, 14], през 2011 г. – първата SAPIEN XT, и през 2015 г. – SAPIEN 3. От 2009 г. са имплантирани транскадетърни аортни клапи при 100 високорискови пациенти с над 6-годишен период на проследяване и ясна тенденция към увеличаване на броя им (фиг. 1).



Фиг. 1. Имплантирани TAVR в УМБАЛ “Света Екатерина”, n = 100

Предпроцедурното стратифициране на риска и сърдечно-съдовото оценяване на пациентите включва клинична оценка, трансторакална и транsezофагеална ехокардиография (ТТЕ и ТТЕ), ангиография, КТ оценка за определяне на достъпа и размера на протезата от Heart Team [1]. При значима коронарна патология се извършва ангиопластика 30 дни преди процедурата.

На фиг. 2 са отразени демографските показатели – 54% от пациентите са от женски пол, 46% – от мъжки, като средната възраст при мъжете е 74.5 години, а при жените – 78.2 год.

В зависимост от съдовия достъп пациентите са разделени в две групи – 21 пациенти с трансапикален + трансаортен + през а. subclavia, и 79 пациенти с трансфеморален достъп. В табл. 1 са обобщени клиничните характеристики на пациентите.

Таблица 1. Клинична характеристика на пациенти

	Number (%), p = N.S.		
	TA + TAo, n = 21	TF, n = 79	ALL, n = 100
NYHA class II	4 (19%)	7 (8,9%)	11 (11%)
NYHA class III	14 (66,7%)	59 (74,7%)	73 (73%)
NYHA class IV	3 (14,3%)	13 (16,5%)	16 (16%)
LVEF < 35%	0 (0 %)	12 (15,2%)	12 (12%)
LVEF 35- 50%	3 (14,3%)	12 (15,2%)	15 (15%)
LVEF > 50%	18 (85,7%)	55 (69,6%)	73 (73%)
PGrad. Ao valve	46-135 mm Hg (cp. 78 mm Hg)	52-140 mm Hg (cp. 86 mm Hg)	46-140 mm Hg (cp. 82 mm Hg)
MnGrad. Ao valve	30-87 mm Hg (cp. 51 mm Hg)	34-90 mm Hg (cp. 55 mm Hg)	30-90 mm Hg (cp. 53 mm Hg)
Предхождащ CABG	8 (38,1%)	15 (19,0%)	23 (23%)
Предхождаща PCI	5 (23,8 %)	24 (30,4%)	29 (29%)

По отношение на клиничната характеристика най-голям е процентът на пациентите със СН III-IV функционален клас (ФК) по NYHA, сравним и в двете групи, съответно в групата с хирургичен достъп – 66,7% със СН III ФК и 14,3% със СН IV ФК, а в групата с TF достъп – 74,7% със СН III ФК и 16,5% със СН IV ФК. Средният градиент на Ao клапа при хирургичната група е 51 mm/Hg, а в TF група – 55 mm/Hg. Не са изключени и пациенти с тежка ЛК дисфункция – EF < 35%, като те са 15,2% от TF кохорта. При почти 1/3 от пациентите в двете групи

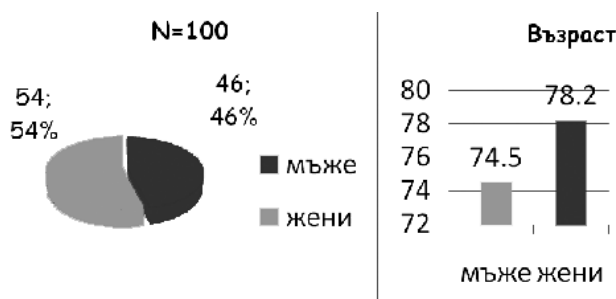
е извършена предхождаща коронарна реваскуларизация – ангиопластика или CABG.

В таблица 2 са разгледани придружаващите заболявания и рисковите скорове (STS и Euro score) за изследваната популация, които биха повлияли на пери- и постпроцедурните резултати. Среден STS score 12.71 за TA/Tao група и 11.68 за TF група, и съответно Euro score 18.48 и 17.27 оформят кохорти с висок хирургичен риск.

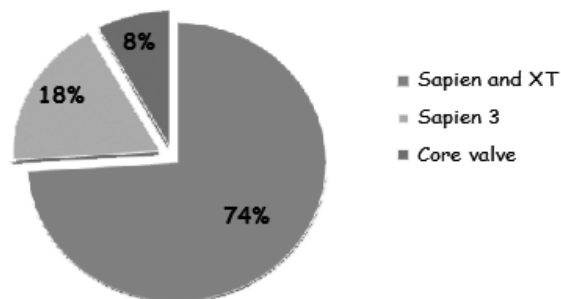
Таблица 2. Придружаващи заболявания и рискови стойности

	All (%), p = NS		
	TA+TAo, n = 21	TF, n = 79	всичко, n = 100
ЗД	13 (61,9%)	29 (36,8%)	42 (42%)
ХБН	6 (28,6%)	31 (39,2%)	37 (37%)
Пулмонална хипертония	9 (42,9%)	41 (51,9%)	50 (50%)
ХАНК	3 (14,3%)	13 (16,5%)	16 (16%)
ХОББ	8 (38,1%)	16 (20,3%)	24 (24%)
STS score	средно 12.71%	средно 11.68%	p = NS
Euro Score	3.47-42.73% (средно 18.48%)	4.0-41.24% (средно 17.27%)	p = NS

На фиг. 3 е показано процентното съотношение на използваното поколение клапна протеза – най-голям процент имплантирани аортни протези са SAPIEN и SAPIEN XT – 74%.



Фиг. 2. Демографски показатели



Фиг. 3. Разпределение в зависимост от използваната протеза

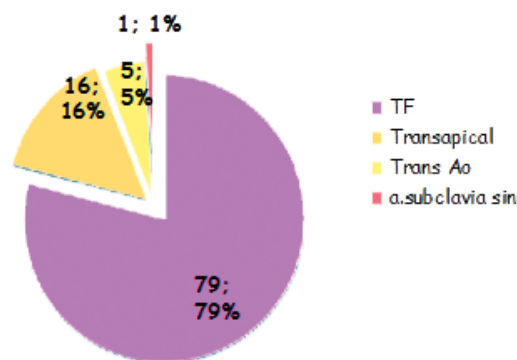
На фиг. 4 е представено разпределението на пациентите в зависимост от индивидуализирания съдов достъп, определен от Heart Team на базата на ангиография и СТ оценка. Превалира трансфеморалния достъп – 79%. Хирургичен достъп е използван при 21% от пациентите, като най-често – трансапикален.

Процедурният успех при трансфеморалния достъп е 100%. 90,5% е общия процедурен успех при пациентите с хирургичен подход, като при 2-ма пациенти (от общо 21 лица) с първичен ТА достъп, поради перипро-

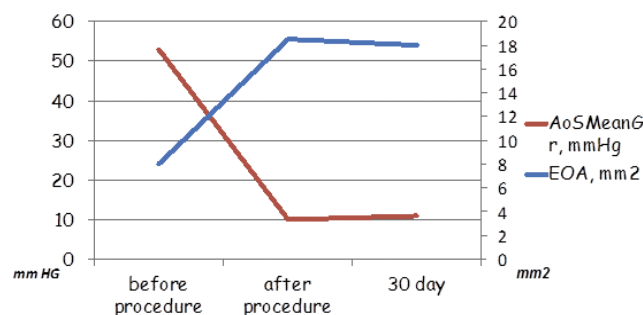
цедурни усложнения, се налага преминаване към TF подход – crossover процедура (фиг. 5). При нито един пациент от двете групи не се налага конверсия към класическо SAVR (surgical aortic valve replacement) в условията на екстракорпорално кръвообръщение.

Проследяването на пациентите в хода на пролежаването им в реанимация и в следоперативно отделение включва: клинична оценка, лабораторни резултати, рентгенография, ЕКГ промени, ехокардиография, ритъмно-проводни нарушения, кървене, съдови усложнения.

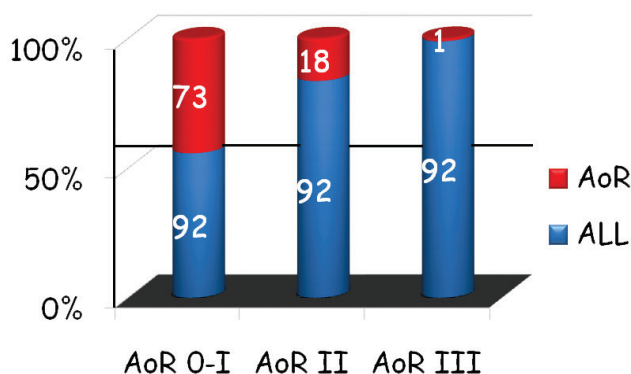
Непосредствено след процедурата ехокардиографски е оценена функцията на протезата за постпроцедурна аортна инсуфициенция или стеноза. Промените (изходно, постпроцедурно, на 30-ия ден) в средния трансортен градиент и ефективния клапен отвор са изобразени на фиг. 6. Веднага след процедурата се наблюдава хемодинамично значимо намаление на средния трансортен градиент с повече от 40 mm Hg като резултатът се запазва



Фиг. 4. Съдов достъп



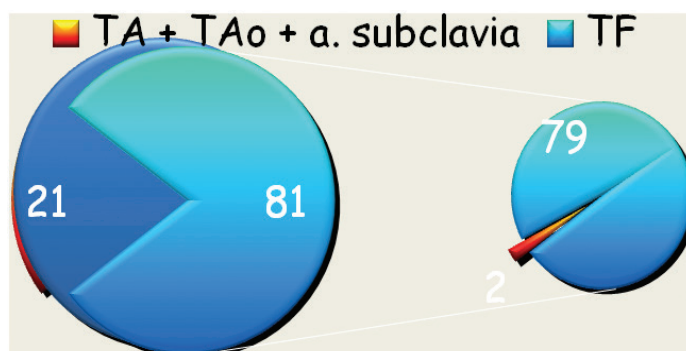
Фиг. 6. Клинични резултати – среден градиент и EOA (effective aortic valve area)



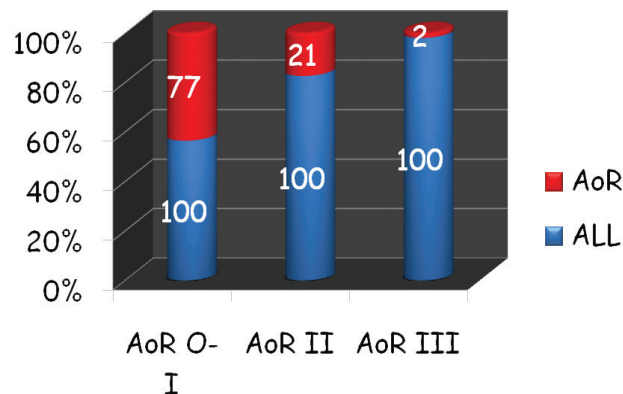
Представените в таблица 3 ранни резултати показват 8% обща смъртност в проследяваната популация, като по-висок процент смъртност е регистриран в хирургичната група – 23,8%, сравнен

и на 30-ия ден. При всички пациенти е измерена статистически значима по-голяма средна аортна площ. Това води до значимо подобрене в хемодинамичните показатели постпроцедурно, както и при последващото проследяване.

Умерена аортна инсуфициенция е регистрирана при 21 пациенти, а AoR III ст. – при двама (фиг. 7). При едномесечното проследяване не се наблюдават съществени промени в паравалвуларната AoR (фиг. 8).



Фиг. 5. Резултати – процедурен успех



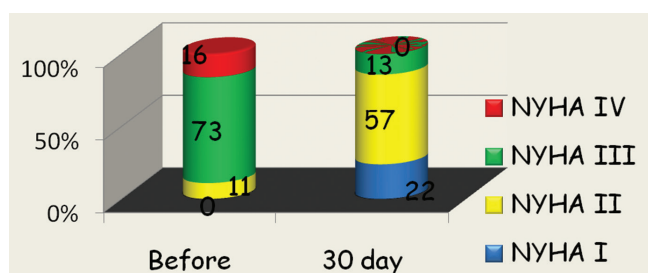
Фиг. 7. Ранни резултати – постпроцедурна AoR

Фиг. 8. Резултати – AoR на 30-ия ден

с TF, където този процент е 3,8%. ОБН, наложила хемодиализа, са развили 23,8% от хирургичните пациенти, докато при втората група процентът е значимо по-нисък – 5,1. Очаквано, големи съдови

усложнения не са регистрирани при пациентите с хирургичен достъп, докато при TF достъп 9 пациенти (11,4%) са с големи съдови усложнения. Същата тенденция се наблюдава и по отношение на необходимостта от имплантиране на постоянен кардиостимулатор – 17,7% за TF група. Впечатление прави ниската честота на мозъчносъдови инциденти – 1.3% при TF достъп (1 пациент с преходно мозъчно нарушение) и 0% при пациентите с хирургичен достъп.

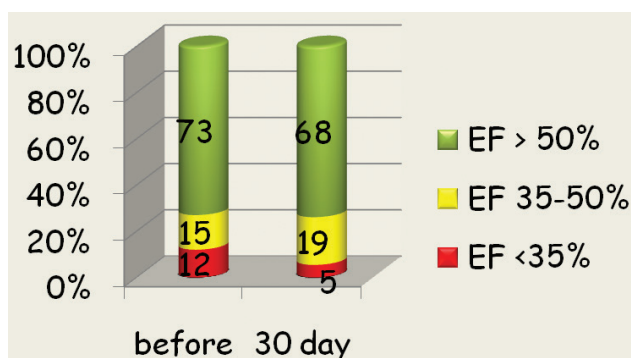
Динамиката във функционалния клас сърдечна недостатъчност по NYHA и левокамерната фракция на изтласкване (LVEF %), оценена чрез TTE по Simpson, е показана на фиг. 9 и 10. Подобрене във функционалния клас е наблюдавано и в двете групи на 30-ия ден.



Фиг. 9. Сърдечна недостатъчност (NYHA class) – предпроцедурно и на 30-ия ден

Таблица 3. Ранни клинични резултати

	TA+TAo, n = 21	TF, n = 79	общо, n = 100
Смъртност	5 (23,8%)	3 (3,8%)	8 (8,0%) p = 0.011
ОМИ	1 (4,8%)	0	1 (1%) /
ТИА	0	1 (1,3%)	1 (1%) /
Големи съдови усложнения	0	9 (11,4%)	9 (9%) /
ЛК и Ао руптура	1 (4,7%)	1 (1,3%)	2 (2%) /
ОБН – хемодиализа	5 (23,8%)	4 (5,1%)	9 (9%) p = 0.018
Перикарден излив	0	2 (2,5%)	2 (2%) /
РМ	0	14 (17,7%)	14 (14%) p = 0.022



Фиг. 10. LVEF % – предпроцедурно и на 30-ия ден

Смъртността (обща и сърдечно-съдова) и MACE при проследяването до 2-рата година са отразени в табл. 4. На 30-ия ден общата и сърдечно-съдовата смъртност е 0 и в двете групи. На първата година общата смъртност е 8,6%, като този процент се запазва почти същия до края на 2-рата година – 8,8% при 6,0% сърдечно-съдова смъртност на първата година.

Таблица 4. Резултати – смъртност и MACE

	30 ден, n = 92	1 година, n = 69	2 години, n = 45
Обща смъртност	0	6 (8,6%)	4 (8,8%)
Сърдечно-съдова смъртност	0	4 (6,0%)	Няма данни
MACE (ОМИ, мозъчен инсульт, рехоспитализации)	2 (2,17%)	20 (28,9%)	Няма данни

Преживяемостта за проследяваната кохорта пациенти за 6-годишен период е много висока и се

движи между 81 и 92% (табл. 5). Тези резултати недвусмислено доказват ползата от процедурата по отношение на продължителността и качеството на живота на пациентите.

Таблица 5. Резултати – 6-годишна преживяемост

	Св. Екатерина група	
Време (год.)	Nb в риск	Преживяемост
0	n = 92	92%
1	n = 69	63 (91%)
2	n = 45	41 (91,6%)
3	n = 32	30 (90,6%)
4	n = 15	13 (84,6%)
5	n = 5	11 (84,6%)
6	n = 11	9 (81,8%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постепенното разширяване на клиничните индикации за имплантиране на транскатетърни аортни клапи поставя множество нови въпроси относно терапевтичното поведение при пациенти с интермедиерен и нисък риск, дисфункция на клапна протеза (аортна и митрална), нисък дебит, нисък градиент АС, при бicuspidни аортни клапи, АС + съпътстващи заболявания (ИБС, MR, ПМ), тежка АС при асимптомни пациенти, умерена АС + СН, високорискови пациенти с AR.

В светлината на настоящите резултати е задължително да отговорим на няколко въпроса. *Имаме ли достатъчно натрупан опит и умения? Правилно ли е прецизиран пациентът (показания, придружаващи заболявания, функционален статус/клас на пациента)? Налице ли е ефективно работещ Heart Team?* И всички тези въпроси са ориентирани единствено и само към пациента и качеството му на живот. Успехът на процедурата зависи от техническото изпълнение, постпроцедурните грижи за болния, хемодинамичното и симптоматичното подобрене на пациента, преживяемостта и качеството на живот.

В заключение, въпреки големия ентузиазъм нарастващия брой имплантирани клапи и добрите ранни резултати все още са нужни данни за оптималната стратегия при нискорисковите пациенти и за дългосрочната прогноза след TAVI. На този етап нашият опит е в добра корелация със световния [3, 9-12, 17].

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Грудева Вл., Трендафилова Д., Стойнова В., Джоргова Ю., Начев Г. Компютъртомографска оценка при планиране на трансартериално протезиране на аортната клапа (TAVI). Ренгенология и радиология 2014;53 (4).
2. Джоргова Ю., Трендафилова Д., Симеонов П., Калинова Т., Петков Д. Първи случаи на перкутанна транскатетърна имплантация на Аортна клапа при високостепенна аортна стеноза. Българска кардиология 2009;15(2):74-80.
3. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National Core Valve and Edwards) registry. Eur Heart J 2011;32:191-197.
4. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients

With Severe Aortic Valve Stenosis. 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2015 May 26;65(20):2184-94.

5. Jilaihawi et al. MitraClip: a novel percutaneous approach to mitral valve repair. J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol), 2011 12(8):633-637.

6. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med. 2016 Apr 28; 374 (17):1609-20.

7. Reardon M J, Van Mieghem N M, Popma J J et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med 2017; 376:1321-1331.

8. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K et al. Early clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using a novel self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis who are suboptimal for surgery: Results of the evolut R U.S. Study. JACC Cardiovasc Interv., 2017 Feb 13;10(3):268-275.

9. Rode's-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. J Am Coll Cardiol, 2010; 55:1080-1090.

10. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011; 364: 2187-2198.

11. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. Circulation 2011; 123: 299-308.

12. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. Circulation 2011; 124: 425-433.

13. Vahl TP, Kodali SK, Leon MB. Transcatheter Aortic Valve Replacement 2016: A Modern-Day "Through the Looking-Glass" Adventure. Am. Coll. Cardiol. 2016, 67(12):1472-1487.

14. Trendafilova D, Jorgova J. First transfemoral aortic valve implantation in Bulgaria-crossing the valve with the device is not always easy. ISPUB – The internet JOURNAL of Cardiology.

15. Trendafilova D., Jorgova J., Petkov D., Hristova N., Simeonov P., Kalinova T., Stoinova V., Naydenova N., Cholakov V., Petrov II., Nachev G. TAVI – single center experience. Asian Academic Research Journal of Multidisciplinary, 2015, 2 (5), 162-175 – www.asianacademicresearch.org.

16. Gaasch W H and D'Agostino R S. Transcatheter aortic valve implantation: The transfemoral versus the transapical approach. Ann Cardiothorac Surg., 2012 July; 1(2): 200-205.

17. Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. Eur Heart J, 2011;32:198-204.

КОАРКТАЦИЯ НА АОРТАТА С ТОТАЛНА ОКЛУЗИЯ АСОЦИИРАНА С КАРОТИДНА СТЕНОЗА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ ПРИ ВЪЗРАСТНА ПАЦИЕНТКА С РЕЗИСТЕНТНА ХИПЕРТОНИЯ

М. Поповска, П. Петров, Г. Тодоров и П. Гацов

Клиника по кардиология, Втора МБАЛ – София

TOTALLY OCCLUDED COARCTATION OF THE AORTA ASSOCIATED WITH CAROTID STENOSIS – A CASE OF RESISTANT HYPERTENSION IN AN ADULT

M. Popovska, P. Petrov, G. Todorov and P. Gatsov

Cardiology Clinic, Second MHAT, Sofia

Резюме.

Коарктацията на аортата е една от най-честите вродени сърдечни аномалии, като най-тежкият ѝ вариант е тоталната оклузия на аортата. До момента са описани единични случаи на некоригирана тотална оклузия при възрастни. Представяме случай на 39-годишна пациентка с некоригирана коарктация на аортата с тотална оклузия, постъпила за лечение в Клиниката по повод резистентна хипертония. При последваща каротидография, проведена по повод два исхемични мозъчни инсулта, е установена и високостепенна стеноза на дясната вътрешна сънна артерия. След неуспешен опит за интервенционална намеса пациентката е подложена на оперативно лечение. При едногодишно проследяване пациентката е нормотензивна, с подобрен физически капацитет.

Ключови думи:

артериална хипертония, коарктация на аортата, тотална оклузия, лечение

Адрес

Д-р Моника Поповска, Клиника по кардиология, Втора МБАЛ, бул. „Христо Ботев“ № 120, 1202 София,

за кореспонденция:

e-mail: monika_popovska@abv.bg, тел. 0895773427

Abstract.

Coarctation of the aorta is one of the most frequent congenital heart anomalies and its most severe type is totally occluded aorta. Only a few cases of subjects having reached adulthood with totally occluded coarctation have been reported in the literature so far. We present the case of a 39-year-old woman with untreated totally occluded coarctation, who was hospitalized in our clinic due to resistant to treatment arterial hypertension. During subsequent carotidography performed after ischemic stroke a significant stenosis of the right internal carotid artery was also observed. After unsuccessful interventional treatment the patient underwent surgical repair. During 10 months of follow-up the patient was asymptomatic with normal ranges of blood pressure and with better physical capacity.

Key words:

arterial hypertension, coarctation of the aorta, totally occluded, treatment

Address

Monika Popovska, MD, Clinic of Cardiology, 2nd Multiprofile Hospital for Active Treatment, 120 Hristo Botev blvd.,

for correspondence:

Bg – 1202 Sofia, e-mail: monika_popovska@abv.bg, tel.: 0895773427

ВЪВЕДЕНИЕ

Коарктацията на аортата се дефинира като стеснение на аортата, най-често след отделянето на лявата подключична артерия [11]. Честотата е 0,04% от популацията и 6-8% от всички вродени сърдечни пороци [6]. При 98% от описаните случаи става въпрос за дискретно стеснение на аортата

дистално от лявата подключична артерия. Лечение то на коарктацията на аортата може да бъде интервенционално, чрез балонна ангиопластика или имплантация на стент, както и хирургично. Понастоящем стентнирането е предпочитан метод за лечение на коарктация на аортата [7, 10].

Тоталната оклузия (прекъсване на аортната дъга) е най-тежкият вариант на коарктация [9].

Дефинира се като пълна липса на връзка между асцендентна и десцендентна част на торакалната аорта. Честотата на тази аномалия е 3 на 1 000 000 живи раждания [5]. Ако не се коригира, 90% от пациентите загиват през първата година от живота си [8]. При лечението на тези пациенти стандартно се прилага оперативен подход. В литературата са описани и единични случаи на пациенти с тотална оклузия на аортата, лекувани интервенционално чрез стентирание.

Представяме случай на 39-годишна пациентка с вродена сърдечна аномалия – коарктация на аортата с тотална оклузия, асоциирана с високостепенна стеноза на дясната вътрешна сънна артерия, както и едногодишно проследяване след оперативна корекция на съдовата патология.

Клиничен случай

Н.Г.С на 39 години, постъпва в Клиника по кардиология на Втора МБАЛ – София, на 24. 03.2015 г. по повод умора и прекордиална опресия при минимални физически усилия с давност няколко месеца. Съобщава за артериална хипертония от 20-годишна възраст с недобър амбулаторен контрол. Обичайните стойности при системно перорално лечение са 180/100 mm Hg.

Пациентката има три раждания, две от които са протекли по нормален път, без усложнения. Третото раждане е проведено с цезарово сечение поради двуплодна бременност.

Статус

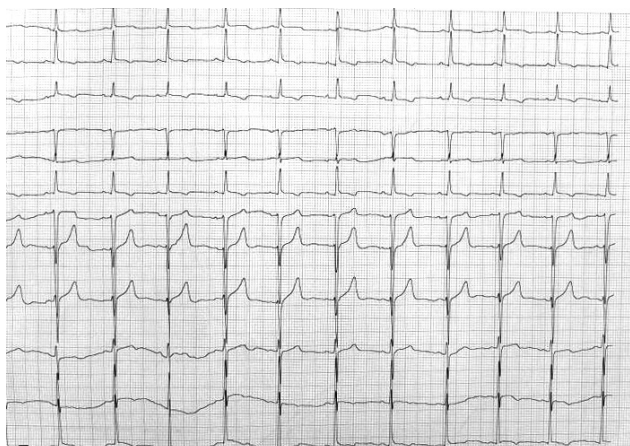
Жената е на видима възраст, отговаряща на действителната в добро общо състояние. Заема ак-

тивно положение в леглото. Кожата и видимите лигавици са мургави. Без данни за шиен венозен застой. Дишане – везикуларно, без прибавени хрипове. Сърдечно-съдова система – ритмична сърдечна дейност. Ясни тонове, груб, холосистолен шум 4/6 ст. с кресчендо-декресчендо характер по целия прекордиум с ирадиация към гърба и каротидите. Сърдечната честота е 75 уд./min. Артериалното налягане на лявата мишница е 195/100 mm Hg, а на дясна мишница – 200/105 mm Hg. Коремният статус е без отклонения от нормата. Крайниците са без отоци. Отчетени са отслабени пулсации на aa. femorales и aa. popliteae, липсващи на aa. tibiales posteriores и aa. dorsales pedis двустранно. Артериалното налягане на долните крайници е 120/70 mm Hg. Установява се забавяне на пулса на долните крайници в сравнение с този на горните.

От проведените лабораторни изследвания не се установяват отклонения от референтните граници. Електрокардиограмата е със синусов ритъм и волтажни критерии за левокамерна хипертрофия. (фиг. 1).

На рентгенографията на бял дроб и сърце правят впечатление узури по долните ръбове на 2-5 ребро двустранно (фиг. 2).

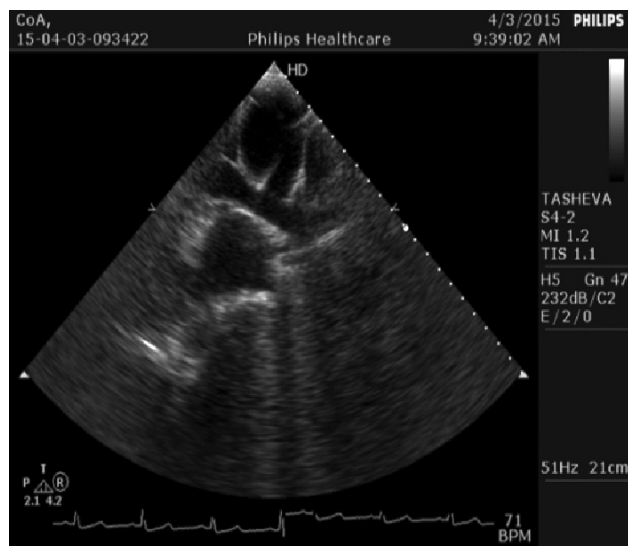
Ехокардиографията показва запазена систолна функция и сегментна кинетика на лявата камера с повишено теледиастолично налягане, хипертрофия на миокарда без вътрекамерен градиент, както и умерена аортна регургитация. Налице са ехографски данни за коарктация на аортата след отделянето на лявата подключична артерия с градиент 13-15 mm Hg (фиг. 3).



Фиг. 1. ЕКГ с волтажни критерии за левокамерна хипертрофия



Фиг. 2. Рентгенография с узури по долния ръб на ребрата



Фиг. 3. Ехографски данни за коарктация на аортата

Пациентката е насочена за провеждане на компютърна томография, при която се установи коарктация на аортата на типично място с тотална оклузия в истмичната част, развита мощна колатерална мрежа и хипопластична абдоминална аорта с диаметър над бифуркацията 9 mm (фиг. 4, 5).

Проведена е и коронарография с аортография, чрез които диагнозата е потвърдена.

На фона на провежданата оптимална антихипертензивна терапия при пациентката се установи симптоматичната хипотония на долни крайници,

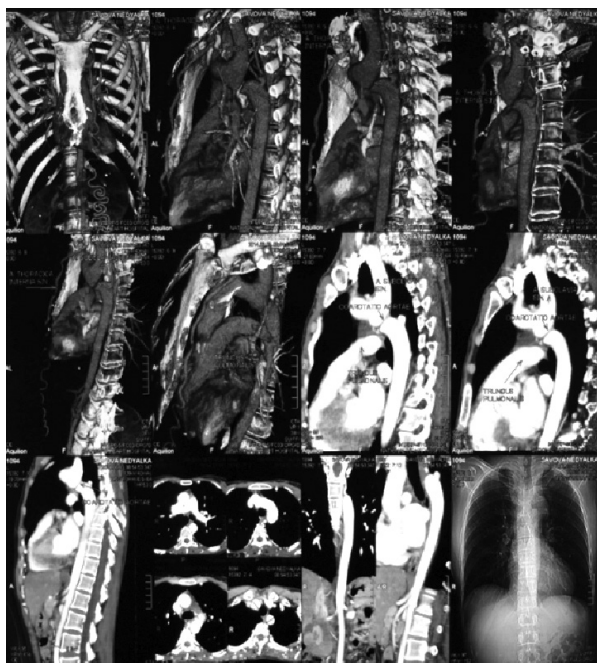
което наложи допълнително титриране на АХ терапия. Пациентката е дехоспитализирана на терапия със: Valsartan/Hydrochlorothiazide 160/12,5 mg – 2 x 1 таблетка, Nebivolol – 2 x 5 mg, Amlodipine – 2 x 5 mg.

След проведено обсъждане с инвазивен кардиолог и кардиохирург и предвид категоричния отказ на пациентката да бъде оперирана, тя беше насочена към инвазивна кардиология с оглед интервенционално лечение.

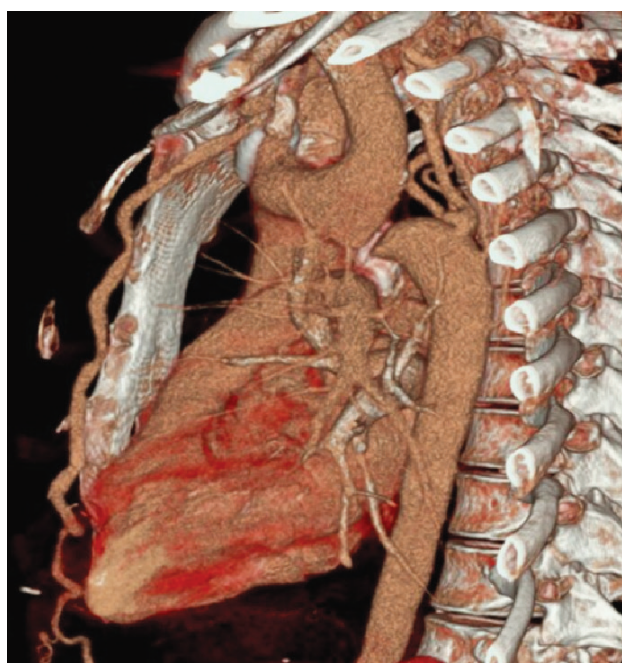
Три месеца по-късно пациентката е приета в неврологично отделение по повод изтръпване на лявата половина на тялото при артериално налягане 190/100 mm Hg. При КТ изследване на главния мозък в дясно тилно и париеално се установяват зони на исхемия. Поставена е диагнозата исхемичен мозъчен инсулт в басейна на дясна средномозъчна артерия. При дехоспитализацията пациентката е без остатъчна неврологична симптоматика. Месец по-късно отново са регистрирани данни за нов исхемичен мозъчен инсулт в басейна на същата артерия с остатъчна левостранна хемипареза. По този повод е проведена каротифография с данни за 80% стеноза на дясната вътрешна сънна артерия.

След консултация със съдов хирург пациентката е приета в Отделение по съдова хирургия и е проведена каротидна ендартеректомия.

Месец по-късно е проведено инвазивно изследване с опит за стентиране на коарктацията. Установява се градиент 110 mm Hg. Интервенционалното лечение е неуспешно и предвид високия транссте-



Фиг. 4. КТ с коарктация на аортата с мощна колатерална мрежа



Фиг. 5. КТ с визуализация на тоталната оклузия

нотичен градиент, след обсъждане с кардиохирург и детски кардиохирург, пациентката е насочена за оперативно лечение.

На 09.11.2015 г. пациентката е приета в Кардиохирургична клиника на Националната кардиологична болница. Проведено е аортно клапно протезиране – Sorin Bicarbon 19 и байпас на асцендентна аорта към десцендентна аорта. През първите постоперативни дни пациентката е с персистиращо коматозно състояние с вероятна хипоксемична и дисметаболична енцефалопатия. Проведена е продължителна апаратна вентилация, като на 14-ия ден е екстубирана. Постоперативно е с данни за плеврален излив. Проведен е дренаж вляво на 500 ml на 10-ия ден и дренаж при данни за пневмоторакс. Поради данни за инфекция на дихателните пътища с ентеробактер и цитобактер и на отделителната система с ентерококи са проведени антибиотични курсове с ванкомицин, сулперазон, меропенем и линезолид. На 14.12.2015 г. пациентката е дехоспитализирана.

При проследяването 14 месеца след операцията пациентката е в добро общо състояние, асимптомна, без прояви на СН с възстановен физически капацитет.

На 17.02.2017 г. пациентката е приета по спешност в Клиника по неврология на Втора МБАЛ – София, по повод внезапно появил се световъртеж. От проведен КТ на главен мозък липсват данни за нов исхемичен мозъчен инсулт. Ехокардиографската оценка показва, че аортната клапна протеза е със запазена функция. Лявата камера е с малки размери и обеми, с релативна хипертрофия и запазена систолна функция и съхранена сегментна кинетика. При доплерово изследване на каротидните артерии е установена 50% стеноза на дясната каротидна артерия. Това налага провеждане на инвазивно изследване – каротидография с аортография. Резултатът показва липса на стеноза на артерия каротис вдясно. Установява се тотална оклузия на артерия каротис екстерна вляво, като каротис интерна е интактна. От проведената аортография се вижда добре функционираща клапна протеза и байпас графт. Измереният градиент между асцендентната и десцендентната аорта е 10 mm Hg.

ОБСЪЖДАНЕ

Коарктацията на аортата е една от най-честите вродени аномалии. По правило, диагнозата се поставя в детска възраст и навременната хирургична корекция на аномалията е свързана с ниска смъртност и добра преживяемост. Пациентите с некоригирана коарктация на аортата имат скъсена продъл-

жителност на живота. Оцеляването до напреднала възраст е рядкост поради развитието на множество сърдечно- и мозъчвосъдови усложнения. Некоригираната коарктация на аортата е свързана с риск от симптоматична неконтролирана артериална хипертония, развитие на сърдечна недостатъчност, дисекация и руптура на аортата, интрацеребрални хеморагии [3, 4].

Най-тежката форма на коарктация на аортата е тоталната оклузия. Почти всички описани случаи на коарктация на аортата с тотална оклузия са диагностицирани в неонаталния или ранния детски период и се проявяват с картината на застойна сърдечна недостатъчност. Ако аномалията не се коригира, 90% от новородените умират през първата година от живота си, а най-често още в първите няколко дни след затварянето на боталовия проток. Поради тази причина коарктацията на аортата с тотална оклузия е много рядка при възрастни. В литературата са описани няколко случая на пациенти с такава аномалия достигнали зряла възраст.

Това, което прави описания клиничен случай необичаен, е фактът, че пациентката е достигнала 39-годишна възраст, без да е диагностицирана до този момент. Болната има 3 раждания, протекли без усложнения, на четири здрави деца.

Лечението при тези пациенти е свързано с повишен риск. Рутинно се прилага класическият хирургичен подход с байпас. На операция подлежат пациенти с градиент над 50 mm Hg [1]. Недостатъците на метода при възрастни са по-високата смъртност, рискът от прекъсване на значими колатерали и множеството усложнения: ранен следоперативен кръвоизлив, плеврален излив, белодробна контузия, увреда на ларингеалния или френичния нерв, рекоарктация (0-9%), остатъчна хипертония (65-75%); аневризма на мястото на интервенцията (23%); късна дисекация; параплегия от исхемия на гръбначния мозък (0.3-2.6%) [2]; субклавиален синдром.

През последните години интервенционалните методи се прилагат успешно за лечение на тези пациенти. Те обаче могат да доведат до сериозни усложнения, като дисекация или руптура на аортата (13%), формиране на аневризма (5%) [2]. Усложненията при стентиране са свързани с техническото изпълнение – миграция на стента, формиране на аневризми, дисекация или руптура на аортата. Предимства на метода са ниският процент на усложненията, късият възстановителен период и ниската смъртност (0-3%) [2].

Съществуващите препоръки не обсъждат поведението при тотална оклузия. Изборът на терапев-

тичен подход трябва да се направен индивидуално за всеки пациент.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Николов Ф. Кардиология. Под ред. на Мл. Григоров, София. Български кардиологичен институт, 2010, 833-834.
2. Anagnostopoulos-Tzifahellenic A. Management of aortic coarctation in adults: endovascular versus surgical therapy. J Cardiol., 2007, 48: 290-295.
3. Bricknet ME, Hills LD. Congenital Heart Disease in Adults – First of two parts. New Engl. J. Med., 2000 January, 342 (4); 256-263.
4. Campbell M. Natural history of coarctation of the aorta BR Heart J, 1970, 32:633-640.
5. Erden I, Kayapinar O, Erden EC. Silent interrupted aortic arch in an elderly patient. Cardiol J., 2011,18:695-7.

6. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol., 2002;39(12):1890.

7. Holzer R, Qureshi S, Ghasemi A. Stenting of the coarctation of the aorta: acute, intermediate, and long-term results of a prospective multi-institutional registry. Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 76: 553-563.

8. Lobato RF, Saliba LA, Ferreiro CR. Interrupted aortic arch with cardiac heart failure in young adult. Arq Bras Cardiol., 2008;91:e4-6.

9. Pontea M, Diasa A, Ferreira ND. Conceição Fonseca, João Carlos Motab, Vasco Gamaa Interrupted aortic arch: A misdiagnosed cause of hypertension. Rev Port Cardiol. 2014;33(6):389.e1-389.e5

10. Tzifa A, Ewert P, Brezezinska-Rajsys G. Platinum stents for the aorta: early and intermediate term result. J Am Coll Cardiol., 2006;47:1457-1463.

11. Yazici HY, T Ulus, K Temel. Percutaneous treatment of totally occluded the coarctation of the aorta with angioplasty and stenting. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012; 16:96-99.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТИ С МУЛТИФОКАЛНА АТЕРОСКЛЕРОЗА. ПОДХОДИ ЗА ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ

И. Ташева, И. Петров, А. Спасов, Св. Цонев, З. Станков, С. Павлова и Л. Гроздински
Университетска многопрофилна болница за активно лечение „Аджбадем Сити Клиник“ – София

CLINICAL CASES OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS. APPROACHES FOR ENDOVASCULAR TREATMENT

I. Tasheva, I. Petrov, A. Spasov, Tsonev, S. Stankov, S. Pavlova and L. Grozdinski
University Multiprofile Hospital for Active Treatment "Acibadem City Clinic" – Sofia

Резюме. Атеросклерозата е водеща причина за съдови заболявания в световен мащаб. Нейните основни клинични прояви включват исхемична болест на сърцето, исхемичен инсулт и периферна артериална болест. Лечението на съчетаната периферна и коронарна атеросклероза е клинично предизвикателство, повдигащо много спорни въпроси по отношение на оптималната терапевтична стратегия. С напредване на интервенционалните подходи и техники поетапното лечение на полисъдовите пациенти чрез перкутанна ангиопластика е все по-разпространено. Представяме два клинични случая на пациенти с полисъдово засягане, налагащо мултидисциплинарно обсъждане и преценка за терапевтичен подход. И при двата случая изборът се сведе до ендоваскуларното лечение, като по-слабо рисково и не по-малко ефикасно. Проведеха се поетапни ендоваскуларни процедури с отличен резултат в хода на проследяването.

Ключови думи: коронарна артериална болест, периферна артериална болест, ендоваскуларно лечение
Адрес д-р Ивета Ташева, УМБАЛ „Аджбадем Сити Клиник“, ул. Околовръстен път № 127, 1407 София,
за кореспонденция: e-mail: iveta_t@yahoo.com

Abstract. Atherosclerosis is the leading cause of vascular disease worldwide. Its major clinical manifestations include ischemic heart disease, ischemic stroke and peripheral arterial disease. Treatment of combined peripheral and coronary atherosclerosis is a clinical challenge that raises many questions regarding the optimal therapeutic strategy. With the advancement of the interventional approaches and techniques, staged treatment of patients with percutaneous angioplasty is becoming more widespread. We represent two cases of polyvascular disease, which requires multidisciplinary discussion and assessment of the therapeutic approach. In both cases, we choose endovascular treatment, as less risky and effective. Staged endovascular procedures with excellent results during the follow-up were performed.

Key words: coronary artery disease, peripheral artery disease, endovascular treatment

Address
or correspondence: Iveta Tasheva, MD, University Hospital "Acibadem City Clinic", 127 Okolovrasten pat str., Bg – 1407 Sofia,
e-mail: iveta_t@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Атеросклерозата е водеща причина за съдови заболявания в световен мащаб. Основните ѝ клинични прояви включват исхемична болест на сърцето, исхемичен инсулт и периферна артериална болест. В страните с високи доходи има драматични спадове в честотата и смъртността от исхемична

болест на сърцето и исхемичен инсулт поради промени в здравното поведение, лечение на основното заболяване и редуциране на рисковите фактори [1]. И коронарната болест, и периферна съдова болест остават разпространени сред населението въпреки спада на смъртността от тези заболявания [2]. Възможните причини включват застаряването на населението, пушенето, диабета, нездравословния

начин на живот и епидемията от затлъстяване [3]. Лечението на съчетана периферна и коронарна атеросклероза е клинично предизвикателство, което повдига много спорни въпроси по отношение на оптималната терапевтична стратегия.

Широкото разпространение на комбинирана сърдечна и периферна съдова болест е потвърдена в две големи международни изследвания – REACH (Reduction in Atherothrombosis for Continued Health) регистър и AGATHA (A Global Atherothrombosis Assessment), в които 16-35% от пациентите (с изява на атеросклероза или ≥ 3 рискови фактора) са с полисъдова болест [3, 4]. Сигнификантна коронарна стеноза в най-малко един съд се установява при около 60% от пациентите с тежка периферна съдова болест, изискваща хирургична намеса [5]. Наличието на комбинирана съдова патология е свързано с почти удвояване на смъртността до 4.6% годишно, в сравнение със самостоятелната изява на сърдечната или периферната атеросклероза [3]. Едногодишният риск от миокарден инфаркт, исхемичен мозъчен инсулт или хоспитализация за атеротромботични събития сред тези пациенти е 23.1% (в сравнение с 13-17% при самостоятелно заболяване) според REACH регистъра [3]. Периферната съдова болест е по-важен рисков фактор за прогнозиране на смъртност отколкото предшестващия миокарден инфаркт или тежестта на стенокардията според данните от CASS регистъра [6].

През 2012 г. у нас е създаден Национален епидемиологичен регистър за периферна артериална болест (ПАБ), включващ 4977 високорискови българи. От тях с ПАБ са 35,2%, с ИБС – 30%, а с МСБ са 28%. Рисковите фактори са както следва: артериална хипертония (90%), дислипидемия (73%), затлъстяване (44%), захарен диабет (36%) и тютюнопушене (26%) [17].

До 5-ата година 30% от пациентите почиват от други форми на атеросклероза – инфаркт и инсулт. Критичната исхемия на крайниците води до 30% ампутации и 20% смъртност. Не по-малко опасна, но малко позната и рядко диагностицирана, е висцералната форма на атеросклероза. Така при наличие на аорто-илиачна болест при 20% има засягане на висцералните артерии [18].

Според актуални проучвания честотата на коронарната болест при пациенти с известна периферна съдова болест, базирана на ЕКГ, е 14-47%. Установената на база на стрес-тест е 63%. А констатираната въз основа на извършена коронарография честота на КБ при болни с ПАБ е 90% [7].

Лечението на периферната съдова болест включва фармакотерапия, ендоваскуларна и/или хирургична реваскуларизация. Перкутанната съдова интервенция е ефективна възможност за ле-

чение, особено при пациенти с тип А или В според *Trans Atlantic Inter* консенсус (TASC II), които са с благоприятна анатомия за ендоваскуларно лечение, и тези, с висок оперативен риск [8, 9]. Докато редица интервенционални подходи и методи са налице, ясен консенсус за превъзходството на определен вид лечение все още няма.

Ниският процент усложнения и по-малко инвазивният характер на перкутанна транслуминална ангиопластика (РТА) направи тази процедура широко използвана, особено при лезии, които не са силно калцирани [10, 11]. Въвеждането на дълги балони, балони, покрити с лекарство, и медикамент-излъчващи стентове, дава възможност за широкото използване на РТА. Предизвикателство са пациенти с дълги лезии и дифузно засягане, особено като се има предвид каскадният и многоклонов характер на ПАБ. Първоначално публикуваните резултати показват 90% успеваемост за РТА на повърхностната феморална артерия и поплитеални артерии [12-15].

Клинични случаи

Първият клиничен случай е на 62-годишна пациентка, постъпила в Клиниката със симптоми на интермитентно клаудикация под 10 метра за десния крак; задух и умора при обичайни физически натоварвания; изтръпване на пръстите на дясната ръка. Съпътстващите болести са артериална хипертония с оптимален медикаментозен контрол; дислипидемия; остеопороза, анемичен синдром.

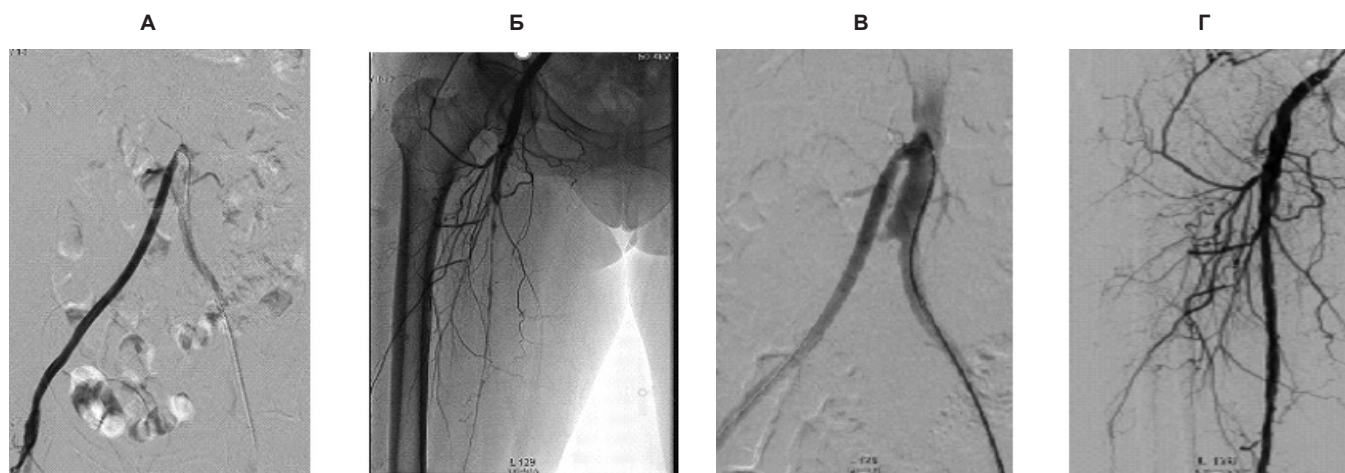
Минали заболявания – ПАБ, с проведено оперативно лечение в миналото – аортофеморален байпас вдясно; преживяна транзиторна исхемична атака (ТИА). ЕКГ не показва отклонения. Установена беше разлика в артериалното налягане на двете ръце 70 mm Hg. От проведения доплер бяха установени тромбоза на дясната артерия субклавия; оклузия на лявата външна каротидна артерия. Долните крайници бяха с критична стеноза на проксималната анастомоза на аортофеморалния байпас и продължителна субтотална оклузия на дясната суперфициална феморална артерия (AFS). ABI са 0.45 от дясната страна и 0.65 от лявата. Ехокардиографията демонстрира запазена фракция на изтласкване на лявата камера; нормални размери и обеми; без хемодинамично значими клапни лезии.

Проведената ангиография потвърди данните от доплеровото изследване за значима стеноза на проксималната анастомоза на аортофеморалния байпас и AFS в дясно. Едноетапно чрез брахиален достъп се осъществи имплантация на стент 6,0/37 mm на байпаса и РТА с балони 4/120 и 5/200 mm на дясна AFS (фиг. 1). Поради наличната стенокардна симптоматика се проведе и коронарна ангиография с данни за сигнификантни стенози на LAD и LCx,

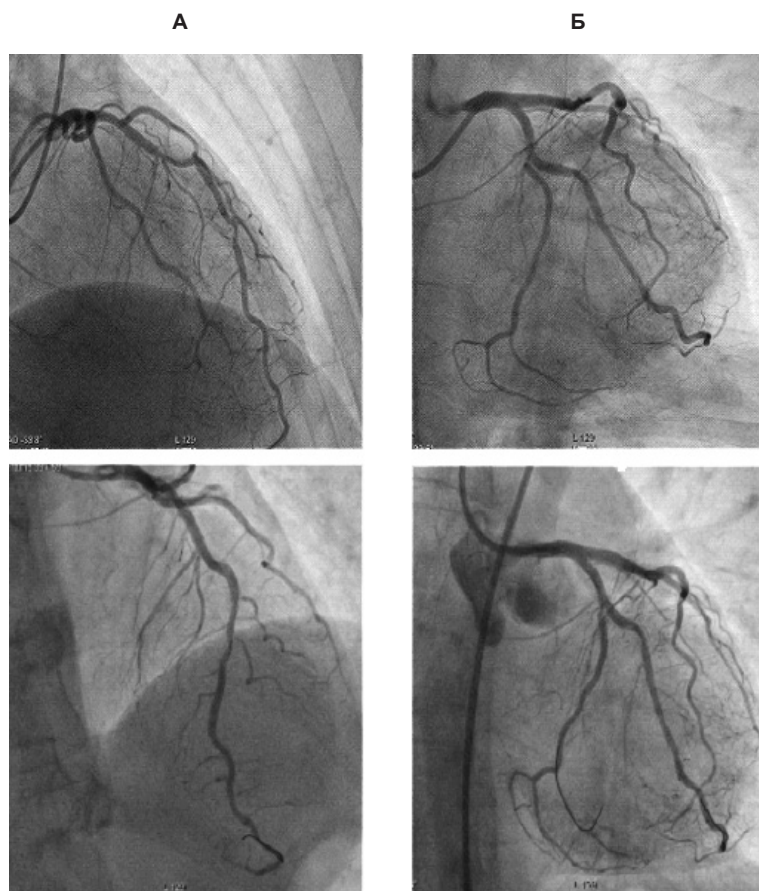
които бяха третирани на втори етап. След 1 месец се осъществи планова интервенция чрез десен радиален достъп. Проведе се имплантация на медикамент-излъчващ стент 2.75/13 mm на LAD и стент 3.0/15 mm на LCx към OM1 (фиг. 2).

Поради клиничните данни за исхемия на дясна ръка на трети етап пациентката беше хоспитали-

зирана за едноваскуларно лечение. Проведената ангиография обективизира оклузия на трункус брахиоцефаликус, който беше успешно ревакуларизиран с имплантация на стент 8/37 mm (фиг. 3). Контролните прегледи на 3-тия, 6-ия и 12-ия месец не показаха рестеноза и прогресия на заболяването.



Фиг. 1. А) Критична стеноза на проксималната анастомоза на аортофеморалния байпас; **Б)** Продължителна субтотална оклузия на дясната суперфициална феморална артерия; **В)** Финален резултат след ревакуларизация; **Г)** Финален резултат след ревакуларизация



Фиг. 2. А) Критична стеноза на LAD и постпроцедурен резултат. **Б)** Сигнификантна стеноза на LCx и резултатът след ревакуларизация



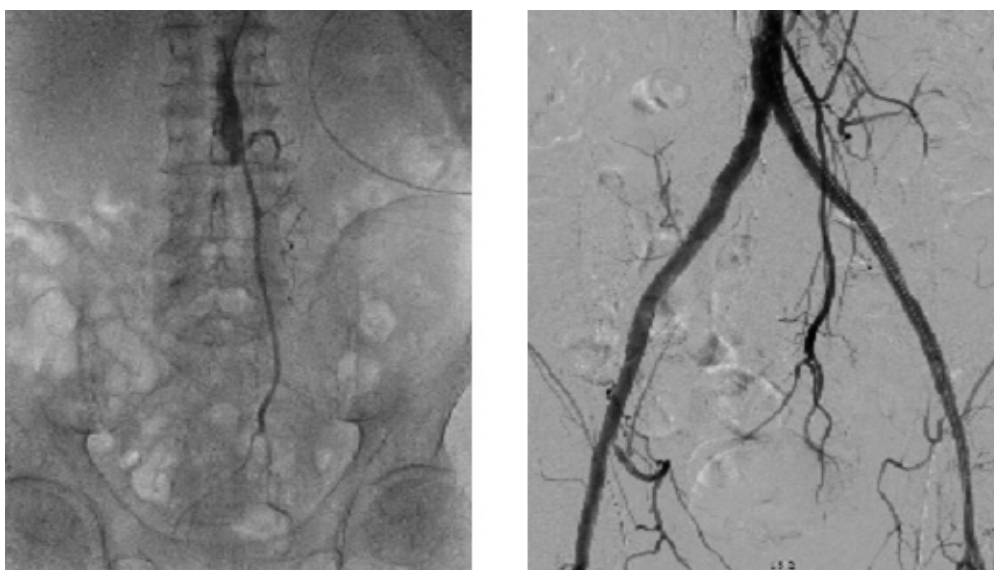
Фиг. 3. Оклузия на трункус брахиоцефаликус и с успешна реваскуларизация

Вторият клиничен случай бе мъж на 61-годишна възраст, постъпващ в Клиниката по спешност със силна болка в левия долен крайник и анамнеза за клаудикация под 100 метра от няколко години. Няколко дни преди хоспитализацията в нашата клиника пациентът е с остър долен миокарден инфаркт, по повод на който е проведена първична ангиопластика на RCA с имплантация на медикамент-излъчващ стент при двуклонова коронарна болест. Пациентът е с придружаващи артериална хипертония с добър медикаментозен контрол, дислипидемия и дуоденална язва в ремисия. Електрокардиограмата отговаря на преживян долен миокарден инфаркт, а ехокардиографията е с данни за запазена глобална ЛК систолна функция, долна хипокинезия и интактен клапен апарат. Проведеният Ехо-доплер обективизира синдром на

Лериш – тромбоза на абдоминалната аорта; тромбоза на дясната и лявата обща илаична артерия; колатерален кръвоток в общата феморална артерия, двустранно. ABI е 0 за лявата страна и 0.4 за десния долен крайник.

Ангиографията доказва тромбоза на абдоминалната аорта и двустранна оклузия на илиачните артерии. Чрез брахиален достъп се осъществи имплантация на два стента 8/150 mm в лявата обща илаична артерия и вдясна обща илаична артерия с формирането на нова картина в аорта с успешна реканализация двустранно (фиг. 4).

На следващ етап пациентът бе насочен за планова коронарна реваскуларизация поради сигнификантна стеноза на LAD. Чрез радиален достъп се проведе имплантация на медикамент-излъчващ стент (фиг. 5).



Фиг. 4. Двустранна оклузия на двете илиачните артерии с успешна реканализация



Фиг. 5. Успешна ревазуларизация на сигнификантна стеноза на LAD

ОБСЪЖДАНЕ

Ендоваскуларното лечение включва различни технологии, които могат да подобрят клиничните резултати при ПАБ. Използването на съвременните интервенционални подходи увеличава проходимостта и намалява ревазуларизациите на целевата лезия при пациентите с периферна артериална болест. Създаването на нови консумативи като медикамент-излъчващи балони (DEB), стентове, медикамент-излъчващи стентове (DES) и нови техники имат нарастваща роля в полза на ендоваскуларното лечение. Комбинираната патология поставя въпроса за преценка коя лезия да се третира първа. При пациенти с нестабилна стенокардия и компенсирана исхемия на долните крайници, приоритет е коронарната патология. От друга страна, пациентите с критична исхемия на крака, подлежащи на спешна ревазуларизация и високостепенни стеснения на коронарните артерии, са с висок периперативен риск. Данните от GRACE регистъра показват увеличение на вътреболничната смъртност от 4,5 до 7,2% и 6-месечна смъртност от 3,9 до 8,8% при пациенти с ПАБ, страдащи от остър коронарен синдром. Периперативните сърдечни събития са значително повишени от 3 до 8,5% при пациенти със съпътстваща коронарна болест, претърпели съдова хирургия, според данните от регистъра CASS. Това налага все по-широкото въвеждане на ендоваскуларното лечение поради намаления периперативен риск. Необходим е комплексен и индивидуален подход при съчетаната съдова патология [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранната диагноза на ПАБ и активното скриниране за мултифокална атеросклероза е от значение

за изграждане на терапевтичен подход, редукция на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Оценката на тежестта на коронарното и периферното засягане (долните крайници, аортата или каротидната артерия) и определянето на приоритетност на една спрямо друга лезия е от съществено значение за прогнозната на пациента. В съображение влизат преживян скорошен инфаркт на миокарда, двойна антиагрегантна терапия, мозъчна исхемия, анемия, наличие на диабет или бъбречна недостатъчност и др. Стратификацията на риска е определяща за правилния терапевтичен подход към пациента и ендоваскуларната стратегия.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Herrington W, Lacey B, Sherliker P et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherosclerotic disease. *Circ Res.* 2016, Feb 19; 118 (4): 535-546.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics – 2010 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2010; 121: 948-954.
3. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*, 2007; 297 (11): 1197-1206.
4. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1861-1867.
5. Hertzner NR, Beven EG, Young JR et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg*, 1984; 199 (2): 223-233.
6. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED et al. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23 (5):1091-1095.
7. Beatrice A. Golomb, Tram T. Dang, Michael H. Criqui. Peripheral arterial disease. *Circulation*. 2006; 114:688-699.

8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S: S5-S67
9. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013; 127 (13): 1425-1443.
10. Laird JR. Limitations of percutaneous transluminal angioplasty and stenting for the treatment of disease of the superficial femoral and popliteal arteries. *J Endovasc Ther.* 2006; 13 (Suppl II): II30-II40.
11. Ansel GM, Lumsden AB. Evolving modalities for femoropopliteal interventions. *J Endovasc Ther.* 2009;16(Suppl II):II82-II97.
12. Lo RC, Darling J, Bensley RP et al. Outcomes following infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2013;57(6):1455-1463.
13. Baumann F, Willenberg T, Do DD, Keo HH, Baumgartner I, Diehm N. Endovascular revascularization of below-the-knee arteries: prospective short-term angiographic and clinical follow-up. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(12):1665-1673.
14. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg.* 2000;31:S1-S296.
15. Johnston KW. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology.* 1992;183(3):767-771.
16. Singh M, Lennon RJ, Darbar D et al. Effect of peripheral arterial disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary stents.
17. Драмов А., Д. Луканова, Е. Томов, Г. Киров, М. Станева, Н. Николов. Под ред. на В. Червенков и М. Станкев. Диагностика и лечение на периферната артериална болест. Клинично ръководство. III доп. изд., Българско национално дружество по съдова и ендоваскуларна хирургия и ангиология, София, 2016.
18. Гроздински Л. Ултразвукова диагностика на мултифокалната атеросклероза. Автореферат на дисертация за научна степен „Доктор на медицинските науки“. София, 2008, 79 стр.

ПАЦИЕНТ С ЯТРОГЕННО ПРИЧИНЕНА АРТЕРИО-ВЕНОЗНА ФИСТУЛА МЕЖДУ ДЯСНА БЪБРЕЧНА АРТЕРИЯ И ДОЛНА ПРАЗНА ВЕНА СЛЕД НЕФРЕКТОМИЯ

К. Маринов¹ и И. Петров²

¹МБАЛ – Троян, ²УМБАЛ „СИТИ Клиник“ – София

PATIENT WITH IATROGENICALLY CAUSED ARTERIOVENOUS FISTULA BETWEEN RIGHT RENAL ARTERY AND VENA CAVA INFERIOR, AFTER RIGHT NEPHRECTOMY

K. Marinov¹ and I. Petrov²

¹Troyan Municipality Hospital, ²CITY CLINIC University – Sofia

Резюме. Представен е случаят на 58-годишен пациент с оплаквания от повишена уморямост при все по-малки физически усилия. Ехографското изследване диагностицира пулмонална хипертония. При инвазивното изследване е доказана артерио-венозна фистула между дясна ренална артерия и долна празна вена. Извършена е катетърна интраваскуларна обтурация на дефекта.

Ключови думи: нефректомия, артерио-венозна фистула, пулмонална хипертония, катетърна имплантация на оклудер

Адреси за кореспонденция: Д-р Красимир Маринов, МБАЛ – Троян, ул. „Радецки“ № 30, 5600 Троян, GSM: 00359888441592; e-mail: drkmarinov@abv.bg

Summary. A 58-year-old patient is presented with complaints of tiredness after increasingly lighter physical exercises. Pulmonary hypertension is diagnosed on ultrasound investigation. An artery-venous fistula is demonstrated by invasive approach, between right renal artery and vena cava inferior. A catheter intravascular obturation is carried out with the occluder.

Key words: nephrectomy, arteriovenous fistula, pulmonary hypertension, catheter implantation of the occluder

Address or correspondence: Krassimir Marinov MD, Municipal Hospital, 30 Radetzky St., Bg – 5600 Troyan, GSM: 00359888441592, e-mail: drkmarinov@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Артерио-венозната фистула е комуникация между съд с високо налягане – артерия, и съд с ниско налягане – вена, без преминаване през капилярната ситема, която редуцира налягането и осъществява контакта на кръвта с тъканите и газовия и метаболитен обмен. Патологични фистули са описани при периферносъдови, мозъчни и белодробни локализации. Най-често хирургично създадени артерио-венозни фистули се използват за съдов достъп при хемодиализа. Наличието на фистула повишава патологично налягането във венозната част, която по принцип е с ниско налягане, с всички-

те последствия от това. Нарушава се храненето на тъканите в зоните, кръвоснабдявани от артерията.

Клиничен случай

При представения случай на 58-годишен пациент е установено, че в резултат на необяснима хирургична техника на нефректомия е създадена артерио-венозна фистула между *артерия реналис дextrа* и *долна празна вена*. Вследствие на това долната част на тялото под фистулата е с нарушена трофика, а централната венозна система е с почти артериално налягане, с всичките последствия от това.

Резултати от клиничния преглед. Мъж в добро общо състояние за възрастта си (58 години). Оплаква се от повишена уморяемост, съчетана с опресия в гърдите и недостиг на въздух при все по-малки от обичайните физически усилия. От години знае, че сърцето му не е в ритъм. Има дългогодишна редовно лекувана, компенсирана и контролирана хипертония. Съобщава интересен факт, че когато е сам в тиха стая или в баня чува излъчващ се от него шум, който оприличава на течаща вода. От клиничния преглед прави впечатление пулсираща туморна формация, върху която се аускултира систолно-диастолен шум.

Данни от електрокардиографията (ЕКГ). Вертикална позиция, предсърдно мъждене, сърдечна честота 74 уд./min. Непълен десен бедрен блок. Хоризонтална ST-депресия от 0,5 mm във V 2-6.

Данни от ехокардиографията (ЕхоКГ), извършена в МБАЛ. Лявата камера е със запазена геометрия и кинетика: ДР/О/ЛК – 52/127 ml; СР/О/ЛК – 38/52 ml. Фракцията на изтласкване (ФИ) е 60%. Септумът и свободната стена са х 12-13 mm. Дясната камера е с базален размер 44 mm. Лявото предсърдие е 55/47 mm. Клапният апарат е структурно непроменен. Аортата (Ao) е 30/19 mm, с регургитация I степен. Наблюдава се митрална регургитация – I степен, трикуспидална регургитация – III степен, с пулмонална хипертония.

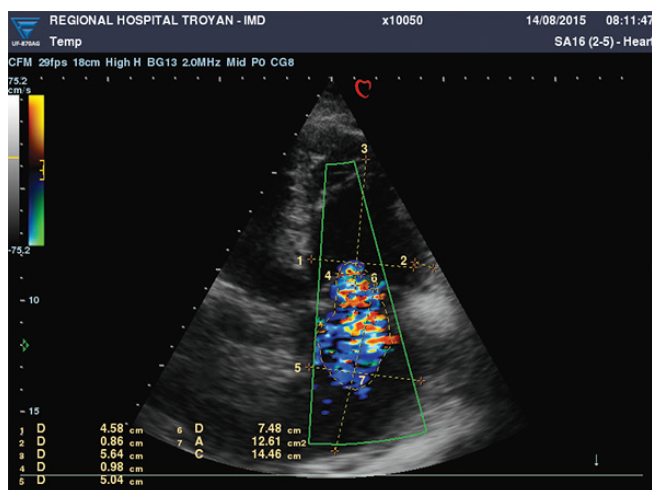
От ЕхоКГ е видно, че лявата камера е със запазени геометрия и помпена функция, но пациентът е с клинични прояви на сърдечна недостаточност. На лице е дилатирана дясна камера, трикуспидална регургитация и изчислена пулмонална хипертония

със стойности, близки до инвазивно измерените – около 90 mm Hg.

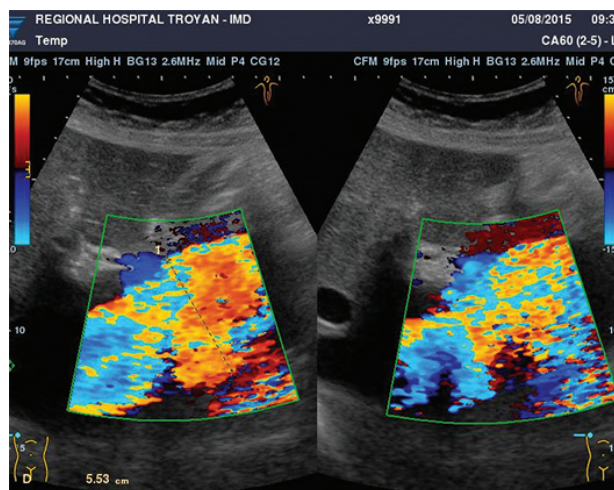
Абдоминална ехография. Наблюдава се компенсаторно уголемен ляв бъбрек, десният – не се сканира. Черният дроб е със запазена големина, форма и структура на паранхима. Интрахепаталните кръвосни съдове са разширени. Жлъчният мехур и панкреасът са без изменения. Установена е екстремно дилатирана до 50-53 mm долна празна вена, без данни за диастолен колапс със спонтанен ехоконтраст.

Анализът на изложените факти се базира на *Венецианската класификация за пулмонална хипертония*. Установените от проведените изследвания данни не могат да бъдат разумно обяснени. Левостранното клапно заболяване не е такова, че да доведе до пулмонална хипертония. Левокамерната помпена функция е запазена. Не се откриват данни за белодробни и чернодробни болести, които да доведат до пулмонална хипертония. Липсват данни за хронична тромботична и емболична болест.

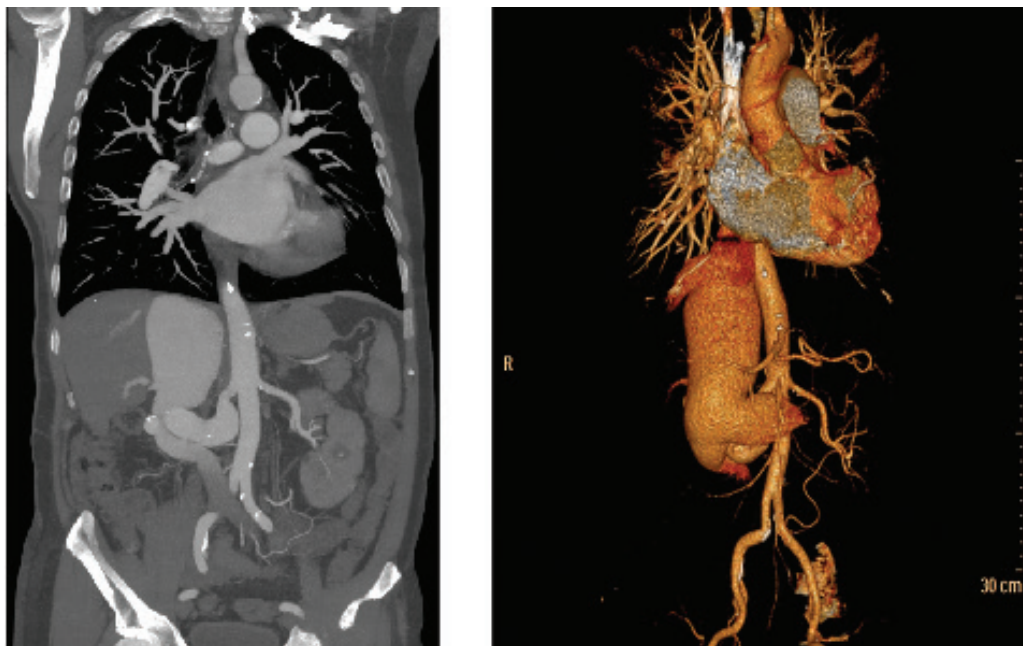
Приета е работна диагноза – *необяснима пулмонална хипертония и вероятност за аневризма на коремната аорта*, и пациентът е насочен към Сити Клиник за поставяне на окончателна диагноза и терапия. Там е проведена КАТ ангиография със 128 срезова скенер и интраваскуларно изследване. Поставена е диагноза *патологична постоперативна артерио-венозна фистула между артерия реналис дextrа и вена кава инфериор*. Вена кава е дилатирана до 68-72 mm на протежение от около 155 mm. Дясната ренална артерия е дилатирана до 26 mm.



Фиг. 1. Регургитационен джет на трикуспидална регургитация III-IV степен



Фиг. 2. Цветен доплер през дилатираната до 52 mm долна празна вена



Фиг. 3. Компютърнотомографска ангиография с 3D реконструкция на образа

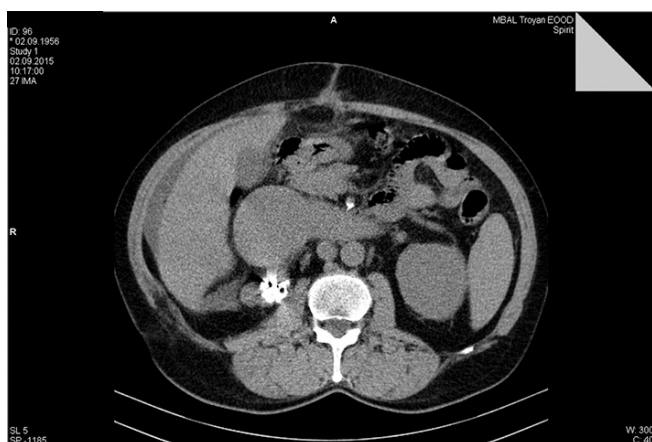
След консултация със съдови хирурзи е прието, че извършването на класическа съдова реконструктивна операция представлява твърде висок риск.

ОБСЪЖДАНЕ

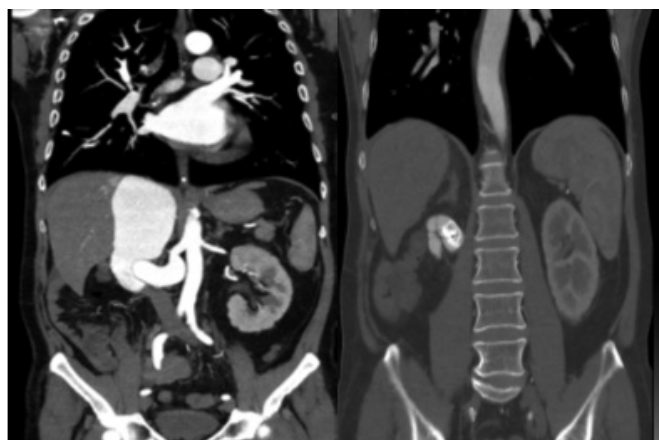
Взето е решение да се имплантира интраваскуларен оклудер в артерия реналис. Целта на тази процедура е прекъсването на патологичната комуникация.

Манипулацията е извършена в СИТИ Клиник на три етапа от екип, ръководен от доц. д-р Иво Петров. На *първия етап* от нея е имплантиран

оклудер в дясната ренална артерия. Процедурата е извършена чрез достъп през дясната юголарна вена. Трудностите при извършването на процедурата са основно поради анатомични особености, наличие на калцификати и високоскоростен поток с голям обем. Импланта частично мигрира. На *втори етап*, чрез ляв брахиален достъп е имплантиран оклудер, използван за затваряне на ухото на лявото предсърдие, върху предходния. След двете процедури остатъчният кръвоток през фистулата е не повече от 30% от изходящия. На *третия етап* са поставени 13 емболизационни койла. Очакването е за пълно прекъсване на тока.



Фиг. 4. КАТ на корем с имплантиран оклудер



Фиг. 5. Компютърно томографска ангиография и реконструкция при имплантирани два оклудера



Фиг. 6. Окончателен резултат след имплантиране на 2 оклудера и 13 койла. Не се регистрира кръвоток през фистулата

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На контролните прегледи в СИТИ Клиник и МБАЛ Троян, проведени през месец декември, е установено, че потокът във фистулата е прекъснат. Не е регистрирана и трикуспидална регургитация. Липсата на последната не позволява неинвазивно измерване и изчисляване на пулмоналното налягане. Това доказва, че пулмоналното налягане е спаднало. Пациентът се чувства добре и е увеличил физическата си активност и теглото си.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Harrison, S. Principles of internal medicine 19th edit., 2015.
2. Braunwald, S. Heart disease 10th edit., 2015.
3. Препоръки на ESC/ERS 2015 за диагностика и лечение на пулмонална хипертония, 2015.

СПОДЕЛЯНЕ НА ДАННИ: НОВА РЕДАКЦИОННА ИНИЦИАТИВА НА МЕЖДУНАРОДНИЯ КОМИТЕТ НА РЕДАКТОРИТЕ НА МЕДИЦИНСКИ СПИСАНИЯ

Изводи за Редакторската мрежа

DATA SHARING: A NEW EDITORIAL INITIATIVE OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS

Implications for the Editors' Network

Резюме.

Международният комитет на редакторите на медицински списания (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) дава препоръки за подобряване на редакционните стандарти и научните качества на биомедицинските списания. Тези препоръки варират от уеднаквени технически изисквания до по-сложни и трудно доловими редакционни въпроси, включително етични аспекти на научния процес. Напоследък бяха предложени регистрация на клиничните изпитвания, оповестяване на конфликта на интереси и нови критерии за авторство, подчертаващи значението на задълженията и отговорностите. През миналата година беше дадено начало на нова редакционна инициатива, насърчаваща споделянето на данни от клинични изпитвания. Настоящият обзор обсъжда тази нова инициатива, целяща повишаване на осведомеността сред читателите, изследователите, авторите и редакторите, които принадлежат към Редакторската мрежа на Европейското кардиологично дружество.

Ключови думи:

редакторска етика, научен процес, споделяне на данни, клинично изпитване, регистрация на изпитване, авторство, конфликт на интереси, голяма база данни, научни списания

**Адрес за
кореспонденция:**

*Fernando Alfonso MD, PhD, FESC. Department of Cardiology. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación sanitaria IIS-IP. Universidad Autónoma de Madrid. C/Diego de León 62. Madrid 28006. Spain.
E-mail: falf@hotmail.com

Редакторската мрежа на Европейското кардиологично дружество (ESC) се ангажира да насърчи прилагането на висококачествени стандарти за сърдечно-съдовите списания на националните дружества (*National Societies Cardiovascular Journals* – NSCJ), членуващи в ESC [1-4]. NSCJ играят главна роля в разпространението на висококачествени научни изследвания. Те обаче имат значение и за обучението и хармонизацията на клиничната практика [3]. Повечето NSCJ се публикуват на местните национални езици, но много от тях имат издания на английски език и са получили международно научно признание [1-4]. NSCJ са добро допълнение към официалните списания на ESC и като цяло са ефективно средство за разпространение на европейските сърдечно-съдови изследвания. В условията на глобализирана и силно конкурентна редакционна среда поощряването на висококачествени редакционни стандарти е от важно значение за повишаване на научния престиж на NSCJ [1-4]. От самото си създаване Редакторската мрежа настойчиво пропагандира спазване на уеднаквените препоръки на Международния ко-

митет на редакторите на медицински списания (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) [1]. В заявление за намеренията си Редакторската мрежа се ангажира NSCJ да се придържат към тези общи редакционни препоръки [1]. Все пак, въпреки че NSCJ са силно хетерогенни по обхват и съдържание, тези нови препоръки трябва да бъдат възприети постепенно при съобразяване със съществуващите понастоящем редакционни политики и редакционна свобода на NSCJ [1-4].

Етичните въпроси играят все по-голяма роля за осигуряване на надеждност на научния процес [5-13]. Биомедицинските изследвания разчитат на доверие. Прозрачността обаче е основен принцип на научния процес [5-8]. Настоящият преглед обсъжда новите редакционни препоръки за споделяне на данни, публикувани от ICMJE [14]. Новите препоръки на ICMJE при първоначалното си представяне изглеждат винаги провокативни и често твърде амбициозни. Нещо повече, осъществяването на редакционни промени поставя твърде високи изисквания от техническа и логистична гледна точка.

Това е съвместна инициатива, предназначена за едновременно публикуване във всички заинтересовани национални и присъединени към Европейското кардиологично дружество кардиологични списания

Превод от английски език: д-р Максим Хазан

Придържането към новите редакционни инициативи е предизвикателно не само за редакторите, но и са цялата научна общност. По тази причина, много редактори показват естествена тенденция да избягват да изпъкнат като първенци във възприемането на нови „редакционни експерименти“ и обикновено предпочитат да оперират в рамките на зоната си на комфорт до утихване на „бурята“ [1-4]. Опитът ни обаче е показал, че всички редакционни инициативи, разработени от ICMJE, постепенно са се наложили и играят основна роля за поддържане на надеждността на научния процес [9-13]. Високоэффективни скорошни примери са регистрацията на изпитванията, инициативата касаеща конфликта на интереси и новите изисквания за авторство [9-13].

Новите препоръки на ICMJE за споделяне на данни [14] се обсъждат тук от дидактична гледна точка с цел предоставяне на редакционни виждания и с надеждата да бъдат постепенно възприети и приложени от NSCJ.

СПОДЕЛЯНЕ НА ДАННИ ОТ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ: НОВОТО ПРЕДЛОЖЕНИЕ НА ICMJE

ICMJE приема, че има морално задължение за отговорно споделяне на данни, получени при клинични изпитвания [14]. Мотивът, стоящ в основата на това съвместно усилие, е, че пациентите вече са допуснали съществуването на риск, приемайки да участват в изпитване. Съответно, публикуването на получените данни е отговорна инициатива, целяща улесняване на научния напредък. Споделянето на данни би могло да увеличи доверието към изводите, получени в изпитвания. Всъщност, то позволява потвърждаване на резултатите в независимо изследване [14]. Освен това, различни групи изследователи могат да проверят нови хипотези. Тази инициатива би могла да даде възможност за осигуряването на данни, които да отговорят на различни подлежащи на изследване въпроси, необхванати от оригиналното проучване. Ако науката стане открит процес, много изследователи ще могат да се възползват от надеждни данни, получени в друго изпитване. По тази причина, споделянето на данни изпъква като най-добър начин за постигане на свободен и широк достъп до цялата информация, събрана в изпитвания, така че тя да бъде използвана лесно с цел напредък на научните знания [14]. Използването на събрани преди това данни с цел научен напредък е трудно за критичен анализ. Както бе споменато, пациентите, които са подписали писмено съгласие за участие в проучване, заслужават уважение.

Правителства, фондации, научни дружества, индустрията и даже непрофесионалното общество настояват за споделяне на данни от клинични изпитвания. По тази причина ICMJE предлага редакторите да помогнат за осъществяване на това етично задължение чрез изработване на нови редакционни

политики, насочени специфично към този въпрос [14]. Поддръжниците на „открита наука“ би трябвало да са доволни от това ново редакционно изискване за споделяне на данни от клинични изпитвания [14].

На първо място трябва да се изясни какво точно представлява клинично изпитване. Съгласно дефиницията на ICMJE – *това е проучване, което насочва проспективно хора да им бъде извършена дадена намеса с цел оценка на причинно-следствената връзка между тази интервенция и последващия здравен изход* [5].

ICMJE счита, че споделянето на „деидентифицирани“ индивидуални пациентски данни трябва да стане част от процеса на публикуване на клиничните изпитвания [14]. Тази стратегия пази правото на пациентска тайна. Изискването обаче е ограничено до данните на конкретния пациент, подчертаващи резултатите, представени в публикуваната статия. Важно е, че по време на началната регистрация на изпитването, както и към момента на предоставяне на текста, трябва да бъде представен ясен план за споделяне на данни. Планът налага като предпоставка за публикуване на изпитването клиничните изследователи да декларират, че ще споделят публично своите данни [14]. Към момента на представяне на текста за разглеждане те трябва да обещаят, че ще предоставят свободно суровите индивидуални пациентски данни.

Важно е да се помни, че предишната редакционна инициатива на ICMJE беше регистрация на клиничните проучвания, целяща разрешаване на проблемите, свързани с пристрастното публикуване (избирателно публикуване на позитивни изпитвания), нееднаквостта на крайните критерии и излишъкът от изследвания [9, 10]. Съвкупността от публикувани материали осигурява оптимални потенциални възможности не само за начална регистрация на изпитване, но и за споделяне на индивидуални данни на пациента. От този момент нататък, планът за споделяне на данни ще е важна стъпка в инициативата за регистрация на клинични изпитвания [9, 10, 14]. Следва да бъдат представени подробности относно това дали данните трябва да са свободно достъпни или едва след официална заявка, която евентуално да бъде одобрена след постигане на съгласие върху условията за използване на данните. И накрая, направени са предложения данните да бъдат правени публично достояние не по-късно от 6 месеца след публикуване на оригиналното проучване в списание [9, 10, 14]. Широко използваната некомерсиална научна база данни *clinicaltrials.com* [9, 10] вече е приспособила регистрационната си платформа с цел специфично изясняване на плановете за споделяне на данни към момента на регистрация на клинично изпитване.

Очевидно е, че тази редакционна инициатива може да има дълбоки последствия върху плани-

рането, провеждането и докладването на клинични изпитвания и може всъщност да окаже голямо влияние върху стратегиите на изследване и публикуване [14]. В крайна сметка, идеята е тези изисквания да бъдат приложени при всяко клинично изпитване, което започва да набира пациенти една година след официалното одобряване на тази редакционна политика от съответното списание [14]. Инициативата ще окаже голямо влияние и върху редакционния процес. Предполага се, всъщност, че редакторите ще контролират процеса на споделяне на данни и евентуално ще изглаждат потенциалните несъответствия. Това би могло да включва искания към авторите за уточнение, уведомяване на академични институции, изразяване на загриженост или дори анулиране.

И накрая, ICJME признава, че правата на изследователите и спонсорите трябва да са защитени [14]. Нещо повече, следва да се отдаде дължимото на оригиналния доклад чрез включване на уникален идентификатор на набора данни. Подчертава се, че винаги трябва да съществува доверие към оригиналните изследователи, предоставящи данните след публикуване на тяхното изследване. Нещо повече, други изследователи, използващи дадена база данни, трябва да се обърнат за съдействие към изследователите, събрали оригиналните данни, за да си осигурят правилна интерпретация, ползване и анализ на данните.

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД СПОДЕЛЯНЕТО НА ДАННИ

Въпреки че тази инициатива очевидно ще повиши прозрачността и като цяло интегритета на научната литература, остават някои проблеми, нуждаещи се от решаване. На част от академичните институции или изследователи е присъща съпротива за възприемане на инициативите за открита наука и те защитават идеята за експлоатиране на своите „собствени“ данни [15, 16]. Досега, клиничните изследователи бяха обезкуражавани да работят с данни от клинични изпитвания, които не са получени от самите тях [15, 16]. По подобен начин, изследователите бяха склонни да гледат на данните от изпитванията като на своя лична собственост и рутинно отказваха заявки за споделяне на данни. Всъщност, до съвсем скоро повечето изследователи и групи от фармацевтичната индустрия се противопоставяха на предоставянето на сурови данни след публикуване на изпитването. Тази практика обаче се различава от други дисциплини (като геномика или икономика), при които споделянето на данни отдавна е обичайно явление [15, 16].

Получаването на надеждни висококачествени оригинални данни изисква голямо изследователско усилие. Разрешаването на достатъчен времеви

период от момента на публикуване на статията до задължението за споделяне на суровите данни би дало на оригиналните изследователи възможност за публикуване на допълнителни подгрупови анализи на техните собствени данни [14]. Настоящото ново предложение ще увеличи допълнително натиска върху академичните изследователи, които много често не разполагат с необходимите ресурси за публикуване на последващите си анализи и се нуждаят от време за подготовка на новите текстове [14]. Следва да се отбележи, че повечето изследователи нямат никакъв опит в процеса на публикуване или боравене с публични данни. Освен това, усилията и ресурсите, необходими за организиране на суровите данни по начин, който да е разбираем за други изследователи, продължават да са голям проблем [14]. Те изискват техническа подкрепа и достатъчно финансиране.

Достъпът до данни на изследователи, неучаствали в проучването, може да доведе до проблеми, които не се разпознават от първоначалните изследователи. Въпреки че може да повиши прозрачността и следователно доверието в резултатите от изпитването, той може и да породни объркване и прекомерни научни противоречия. Трудно е да се предвиди по какъв начин новите изследователи ще придобият необходимите подробни знания върху сложна база данни, оползотворена от оригиналните изследователи в изпитването [14]. Надеждната оценка на данните изисква задълбочено познаване на средата, в която е проведено проучването, и способности за достатъчно справяне с много нюанси и практически съображения. Те включват точна информация върху начина на дефиниране на параметрите, начина на събиране на данните и начина на окончателно кодиране и въвеждане на резултатите в базата данни. Инициативата може да се обременява с проблеми, свързани с неправилен анализ, водещ до неточни резултати и погрешни интерпретации, потенциално разрушаващи науката [14].

И накрая, редакторите, претоварени вече с работа, ще трябва да правят и проверка дали всички сурови данни в публикуваните статии, са публикувани евентуално в съответствие с предварително поетото задължение. Недоразуменията по отношение на това кои данни следва да се анализират с цел получаване на отговор на специфични въпроси могат да доведат до различни резултати [14]. При наличие на разлики в резултатите, ще е трудно да се реши кой анализ дава по-точно отражение на данните. Това би могло да породни ненужен „научен шум“ с противоречиви последствия и поправки, които да доведат до объркване и фрустрация сред научната общност. В крайна сметка, това може доведе и до едновременно публикуване в няколко списания на противоречащи си резултати от една и съща база данни от страна на различни групи [14].

Тъй като все още много въпроси се нуждаят от изясняване, ICMJE помоли за обратна връзка по предварителното редакционно предложение върху споделянето на данни от клинични изпитвания [14]. Очевидно тази инициатива ще се сдобие с необходимата зрялост, едва когато в хода на възприемането и приложението ѝ се натрупа опит.

ПРЕДИШНИ ИНИЦИАТИВИ ЗА СПОДЕЛЯНЕ НА ДАННИ

Няколко водещи академични инстанции вече са направили разработки в тази област. British Medical Journal публикуваха първи редакционна инициатива за споделяне на данни [17]. През 2012 г. тази политика беше приложена само по отношение на изпитвания върху лекарства и устройства, но през 2015 г. изискването за споделяне на данни „при поискване“ се разшири до всички подадени клинични проучвания [17]. Беше изказано мнение, че и индивидуалните пациентски данни биха могли да имат голяма стойност в процеса на „партньорска проверка“, позволявайки независимо потвърждение на резултатите преди окончателната публикация [18]. Въпреки потенциалната роля на тази инициатива, повечето редактори са вече претоварени с работа и тази допълнителна задача би могла да доведе до прояви на износване и „прегаряне“. Допълнително, много от добрите клинични редактори нямат експертизата, необходима за боравене с данни и за провеждане на потвърдителни статистически анализи [18]. Някои списания, като JAMA, преди време разработиха подобни редакционни инициативи, включително изискване за независими статистически анализи на спонсорираните от индустрията изпитвания, направен от академичен статистик [19].

Световната здравна организация (World Health Organization – WHO) и Институтът по лекарства (Institute of Medicine – IOM) преди време направиха важни декларации за прозрачност на клиничните изпитвания. В това отношение IOM издаде специфични препоръки за споделяне на данни от изпитвания [20]. WHO даде първоначално изявление върху публичното разкриване на резултатите от клинични изпитвания, а впоследствие насърчи споделянето на изследователски бази данни, винаги когато е уместно [21-23]. Още по-наскоро, WHO разработи глобални норми за споделяне на данни и резултати в спешни обществени ситуации със специален фокус върху клинични, епидемиологични и генетични особености във връзка с нови инфекциозни заболявания и експериментални терапевтични средства и ваксини. В спешни ситуации данните трябва да се обменят бързо преди официалното публикуване на информацията [23].

И накрая, National Health, Lung and Blood Institute (NHLBI) представиха подробни практики за споделяне на данни, позволяващи публичен достъп до

сурови данни от изпитвания и създадоха база данни, включваща понастоящем над половин милион пациенти от над 100 изпитвания и обсервационни проучвания [24]. През 2015 г. NHLBI обсъди намерението си да даде публичност на електронни данни от субсидираните си изпитвания [24].

ПЛАТФОРМИ И БАЗИ ДАННИ

Всяка година по света се провеждат до 30 000 клинични изпитвания, създаващи огромен обем сурови данни на пациентско ниво [25]. Към този момент обаче наличните портали за споделяне на данни са все още недостатъчни. Повечето от тях изискват отнемашо време заявление, което включва подробен изследователски план с дизайн на проучването, основни крайни критерии и статистически план [25]. След това предоставеният план се преглежда от независима група изследователи, които решават дали да одобрят искането за данни [21, 25, 26]. Понастоящем, процесът отнема много време, а когато данните евентуално се получат, те често не са лесно използвани [25]. Начините, улесняващи споделянето на данни от пазителя им към изследователя обаче, могат да са тромави и трудни за приложение. Някои системи предоставят електронни форми или шаблони [21]. Въпреки това, когато такива не са налични, трябва да се състави ново предложение, включващо целите, плана за статистически анализ, изследователския екип и потенциалния конфликт на интереси. Процесът на рецензиране може да се осъществи от вътрешна или външна група рецензенти, избрани от притежателя на данните или от трета страна [25-27]. Данните могат да бъдат споделени през публичен уебсайт или чрез пряка комуникация между притежателя им и изследователя. В повечето случаи обаче се изисква контролиран достъп. Преди започване на какъвто и да е анализ, решаващо значение има проверката на цялата придружаваща документация, помагаша на изследователя да разбере оригиналното клинично изпитване и използваната методология. Нещо повече, притежателят на данните може да изиска законообвързващо споразумение за споделяне на данни, което да е налице с цел осигуряване на необходимата подкрепа при възникване на проблеми [27].

Трябва да се вземат основни мерки за предпазване от рискове, които биха могли да компрометират значението на споделянето на данни [14]. Данните от изпитвания трябва да се използват отговорно [28]. Скорошно обследване на UK Clinical Trial Units разкри някои потенциални рискове, свързани със споделянето на данни [29]. Те включват най-вече: а) неправилна употреба на данни, б) неточни вторични анализи, в) ресурсни изисквания и г) идентификация на пациенти [29, 30]. Изследователите носят отговорност

за представяне на данните във формат податлив на външна вторична употреба. Базите данни трябва да са така подготвени, че да правят суровите данни достъпни в стандартизирани платформи и в напълно изчерпателен вид. Споделянето на данни от проучвания с анонимизирани данни на пациентско ниво и придружаващи метаданни и потвърдителна информация трябва да станат достъпни за други изследователи след независим анализ на подадените изследователски планове. Налице е спешна необходимост от разработване и възприемане на стандартизирани подходи за протекция на пациентската тайна [14]. Трябва и да се организира подходяща инфраструктура, спомагаща за ефективно споделяне на данни. В това отношение значително нараства ролята на индустрията, което бе демонстрирано от някои съвместни инициативи, като проекта Yale University Open Data (YODA) [16, 31].

Редица консорциуми от организации за академични изследвания, особено тези фокусирани върху проучване на сърдечно-съдови заболявания [32], разработиха интересни методи за споделяне на данни. Тези сърдечно-съдови инициативи изискват представяне на стандартизирана заявка в съответния уебпортал. Заявленията се анализират от научен комитет, включващ членове, назначени от консорциума, статистик и главния изследовател на изпитването. Идеята е да се осигури правилна употреба на базата данни и да се коригират статистическите анализи, като същевременно се избегне планиране на едни и същи анализи от множество изследователи [32].

СТАТИСТИЧЕСКИ ВЪПРОСИ

Статистиците играят ключова роля в разработването на стратегии за споделяне на данни [33]. Те трябва да бъдат включени от самото начало с цел организиране на изследователската стратегия и необходимите аналитични техники [33]. В този сценарий статистиците е необходимо да сменят класическата си роля на „пазачи“ на достъпа до данни с тази на „улесняващи“ достъпа [33]. Напоследък от фармацевтичната и биотехнологичната индустрия и от академичните среди бе създадена работна група по споделяне на данни, включваща статистици на медицински изследвания. Идеята е да се посрещнат техническите и статистическите предизвикателства на достъпа до изследователски данни с цел реанализ. Необходими са специфични техники за осигуряване на подходяща обработка на данните, целяща превъзвигането на първоначално събраните и въведени в масива данни, в такива, които са използвани за анализи. Преобразуването на суровите данни в стандартизирани формати може да се окаже трудна задача. Освен това е необходимо запознаване с използвания език за статистическо програмиране. Независимите статистици трябва да играят главна

роля в ръководенето на принципите за реанализ, базиращи се на заявката на изследователите, като същевременно се предпазват от подвеждащи изводи. Нужно е те да са напълно наясно, че допълнителният анализ може да произведе различни резултати в сравнение с оригиналните анализи. Те трябва да бъдат готови съответно за посрещане на критики, но същевременно да са способни открито да оспорят предишните статистически методи [33].

Може да е необходимо статистическо ръководство за правилната интерпретация на резултатите от реанализи, използващи различни от оригиналните методи. Особено важно е да се има предвид присъщият риск от свръхинтерпретация на резултатите от множество подгрупови анализи [34]. По подобен начин са разработени документи за най-добрите практики за анонимизация на данните [35]. Статистиците следва да са запознати и с тази методология. Рискът по отношение на конфиденциалността на пациента може да бъде намален с техники за редукция на данните. Притежателите на данните отговарят за създаване на деидентифицирани групи данни с цел осигуряване на протекция на пациентската тайна чрез маскиране или генерализация на основните идентификатори. Допълнително, законово обвързаните споразумения за споделяне на данни трябва да включват условие да не се правят опити за идентификация на пациентите [35]. В частност се препоръчва споразумението за използване на данни да е подписано от притежателя им и от изследователите. Само назованите „поименно“ достатъчно квалифицирани изследователи трябва да получат достъп до данните. И накрая, следва да се приложат високи нива на безопасност при трансфера на данни. Ресурсите, разходите и усилията, необходими за достъп до данни на пациентско ниво, нужни за целите на изследването на третата страна, могат да бъдат значителни и по тази причина трябва да се осигури достатъчно финансиране [35].

ДОВЕРИЕ КЪМ ОРИГИНАЛНИТЕ АВТОРИ

Очевидна мотивация на изследователите за провеждане на рандомизирани клинични проучвания е възможността за публикуване на различни проучвания в допълнение към основния текст с първичните крайни цели. Тези вторични анализи могат да играят основна роля за разкриване на нови находки в оригиналния набор данни [36-37]. Много специалисти предлагат моментът до отваряне на процеса на споделяне на данни да се удължи до 2, а дори и до 5 години при избрани комплексни или големи проучвания. Това ще осигури ценно време на оригиналните изследователи за допълнително вглеждане и анализиране в дълбочина на собствените им данни. Тъй като заслепяването е необходимо по време на извършване на изпитването,

веднага след приключването на проучването изследователският тим се концентрира върху възможно най-скорошно публикуване на първичните резултати. Веднага след това обикновено следва серия от предварително планирани допълнителни анализи. Тези проучвания се организират от колаборативни изследователски групи от различни институции, но обичайно при относително слаба подкрепа. Вторичните анализи също са много важни за съизследователите и младите учени. С цел уважаване на тези легитимни интереси някои специалисти препоръчват, да се удължи 6-месечния период след публикуване на първичните данни [36-37].

Академията награждава с признание учени, даващи публичност на своите открития. Трябва да се отдава дължимото на оригинални изследователи, създаващи набор данни, които ще са полезни и за други изследователи [14, 15]. От друга страна, оригиналните изследователи могат да се изкушат да считат за „изследователски паразити“ извършващите вторични анализи въз основа на техните данни. Необходими са механизми, осигуряващи правилно провеждане на външните анализи, а не единствено компрометиране на оригиналните резултати. Следва да има пряка колаборация между първичните и вторичните изследователи с цел осигуряване на подходящ анализ и интерпретация на данните [14, 15]. Оригинални изследователи, направили дизайна, провели изпитването и осигурили източници за финансиране, заслужават съответно научно признание [28].

Изводи

Революцията в прозрачността на данните вече е налице. Тя е просто една стъпка на приближаване към реализирането на „открита наука“ и ние очевидно се намираме в зората на нова епоха [38, 39]. Няколко европейски национални дружества са разработили програми за регистрация, при които регистрираните бази данни са достъпни за използване от членовете им [40]. Все още подлежат на преодоляване големи предизвикателства и препятствия пред възприемането и приложението на новите препоръки на ICMJE [41]. С времето опитът натрупан от водещи списания ще позволи евентуално балансиран компромис между интересите на оригиналните изследователи и тези на научната общност като цяло. NSCJ трябва все повече да адаптират политиките си предназначени да засилят прозрачността на биомедицинските изследвания.

От името на работната група на Редакторската мрежа в Европейското кардиологично дружество

Fernando Alfonso MD^{1*}, Karlen Adamyan MD², Jean-Yves Artigou MD³, Michael Aschermann MD⁴, Michael Boehm MD⁵, Alfonso Buendia MD⁶, Pao-Hsien Chu MD⁷, Ariel Cohen MD⁸, Mirza Dilić MD⁹, Anton Doubell MD¹⁰, Dario Echeverri MD¹¹, Nuray Enç MD¹², Ignacio Ferreira-González MD¹³, Krzysztof J. Filipiak MD¹⁴, Eckart Fleck MD¹⁵, Plamen Gatzov MD¹⁶, Carmen Ginhina

MD¹⁷, Lino Goncalves MD¹⁸, Habib Haouala MD¹⁹, Mahmoud Hassanein MD²⁰, Gerd Heusch MD²¹, Kurt Huber MD²², Ivan Hulin MD²³, Mario Ivanusa MD²⁴, Rungroj Kittayaphong MD²⁵, Chu-Pak Lau MD²⁶, Germanas Marinskis MD²⁷, Livio Dei Cas MD²⁸, Luiz Felipe Moreira MD²⁹, Tuomo Nieminen MD³⁰, Latifa Oukerraj MD³¹, Stefan Perings MD³², Luc Pierard MD³³, Tatjana Potpara MD³⁴, Walter Reyes-Caorsi MD³⁵, Se-Joong Rim MD³⁶, Olaf Rødevand MD³⁷, Georges Saade MD³⁸, Mikael Sander MD³⁹, Evgeny Shlyakhto MD⁴⁰, Bilgin Timuralp MD⁴¹, Dimitris Tousoulis MD⁴², Dilek Ural MD⁴³, Ernst E. van der Wall MD⁴⁴, Albert Varga MD⁴⁵, Thomas F. Lüscher MD⁴⁶

Представява: ¹Редакторска мрежа, председател; ²Armenian Journal of Cardiology, главен редактор; ³Archives des maladies du cœur et des vaisseaux-Pratique, главен редактор; ⁴Cor et Vasa, главен редактор; ⁵Clinical Research in Cardiology, главен редактор; ⁶Archivos de Cardiologia de Mexico, главен редактор; ⁷Acta Cardiologica Sinica, главен редактор; ⁸Archives of Cardiovascular Diseases, главен редактор; ⁹Medicinski Zurnal, главен редактор; ¹⁰SAHeart, главен редактор; ¹¹Revista Colombiana de Cardiologia, главен редактор; ¹²Kardiyovaskuler Hemsirelik Dergisi, главен редактор; ¹³Revista Española de Cardiología, главен редактор; ¹⁴Kardiologia Polska, главен редактор; ¹⁵Cardio News, главен редактор; ¹⁶Bulgarian Journal of Cardiology, главен редактор; ¹⁷Romanian Journal of Cardiology, главен редактор; ¹⁸Revista Portuguesa de Cardiologia, главен редактор; ¹⁹Cardiologie Tunisienne, главен редактор; ²⁰The Egyptian Heart Journal, главен редактор; ²¹Basic Research in Cardiology, главен редактор; ²²Austrain Journal of Cardiology, главен редактор; ²³Cardiology Letters, главен редактор; ²⁴Cardiologia Croatica, главен редактор; ²⁵Thai Heart Journal, главен редактор; ²⁶Journal of the Hong Kong College of Cardiology, главен редактор; ²⁷Seminars in Cardiovascular Medicine, главен редактор; ²⁸Journal of Cardiovascular Medicine, главен редактор; ²⁹Arquivos Brasileiros de Cardiologia, главен редактор; ³⁰Sydänääni (Heart Beat), главен редактор; ³¹La Revue Marocaine de Cardiologie, главен редактор; ³²Clinical Research in Cardiology Supplements, главен редактор; ³³Acta Cardiologica, главен редактор; ³⁴Heart and Blood Vessels, главен редактор; ³⁵Revista Uruguaya de Cardiologia, главен редактор; ³⁶Korean Circulation Journal, главен редактор; ³⁷Hjerteforum, главен редактор; ³⁸Heart News, главен редактор; ³⁹Cardiologisk Forum, главен редактор; ⁴⁰Russian Journal of Cardiology, главен редактор; ⁴¹Anatolian Journal of Cardiology, главен редактор; ⁴²Hellenic Journal of Cardiology, главен редактор; ⁴³Archives of the Turkish Society of Cardiology, главен редактор; ⁴⁴Netherlands Heart Journal, главен редактор; ⁴⁵Cardiologia Hungarica, главен редактор; ⁴⁶Cardiovascular Medicine, главен редактор.

Благодарности: Благодарни сме за подкрепата и помощта на Ismahen Ouertani и Michael Alexander от департамента по публикации на ESC при European Heart House.

Декларация: Нито един от редакторите или авторите на този материал не е в потенциален конфликт на интереси, които трябва да бъдат изложени във връзка с този текст.

Библиография

1. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Van der Wall EE, Kondili A, Nibouche D, Adamyan K, Huber K, Ector H, Masic I, Tarnovska R, Ivanusa M, Staněk V, Videbaek J, Hamed M, Laucevicius A, Mustonen P, Artigou JY, Cohen A, Rogava M, Böhm M, Fleck E, Heusch G, Klawki R, Vardas P, Stefanadis C, Tenczer J, Chiariello M, Elias J, Benjelloun H, Rødevand O, Kulakowski P, Apetrei E, Lusov VA, Oganov RG, Obradovic V, Kamensky G, Kenda MF, Höglund C, Lüscher TF, Lerch R, Jokhadar M, Haouala H, Sansoy V, Shumakov V, Timmis A. European National Society cardiovascular journals. Background, rationale and mission statement of the "Editors' Club". Rev Esp Cardiol. 2008 Jun;61(6):644-50.
2. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Ector H, Vardas P, Kulakowski P, Timmis A; Editors' Network ESC Task Force. European Society of Cardiology national cardiovascular journals: the 'Editors' Network'. Eur Heart J. 2010 Jan;31(1):26-8.
3. Mills P, Timmis A, Huber K, Ector H, Lancellotti P, Masic I, Ivanusa M, Antoniadis L, Aschermann M, Laucevicius A, Mustonen P, Artigou JY, Vardas P, Stefanadis C, Chiariello M, Bolognese L, Ambrosio G, van der Wall EE, Kulakowski P, Pinto FJ, Apetrei E, Oganov

- RG, Kamensky G, Lüscher TF, Lerch R, Haouala H, Sansoy V, Shumakov V, Tajer CD, Lau CP, Márquez M, Krittayaphong R, Arai K, Alfonso F. The role of European national journals in education. *Heart*. 2009 Dec;95(24):e3.
4. Alfonso F. The Editors' Network of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(8):919-21.
5. International Committee of Medical Journals Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals Updated December 2015 Available: <http://www.icmje.org>.
6. Council of Science Editors. White Paper on Publication Ethics. CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update Available: <http://www.CouncilScienceEditors.org>.
7. World Association of Medical Editors. WAME Professionalism Code of Conduct The new WAME Professionalism Code of Conduct for medical journal editors. Available: <http://www.wame.org>.
8. Committee On Publication Ethics. COPE. Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors. Available: <http://publicationethics.org/resources/guidelines>.
9. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB; International Committee of Medical Journal Editors. Is this clinical trial fully registered? – A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2436-8.
10. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publication of clinical trials in scientific journals: Editorial issues. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Nov;59(11):1206-14.
11. Drazen JM, Van der Weyden MB, Sahni P, Rosenberg J, Marusic A, Laine C, Kotzin S, Horton R, Hébert PC, Haug C, Godlee F, Frizelle FA, de Leeuw PW, DeAngelis CD. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1896-7.
12. Alfonso F, Timmis A, Pinto FJ, Ambrosio G, Ector H, Kulakowski P, Vardas P; Editors' Network European Society of Cardiology Task Force. Conflict of interest policies and disclosure requirements among European Society of Cardiology National Cardiovascular Journals. *Eur Heart J*. 2012 Mar;33(5):587-94.
13. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Nicholls MG, Hoey J, Højgaard L, Horton R, Kotzin S, Nylenna M, Overbeke AJ, Sox HC, Van Der Weyden MB, Wilkes MS. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):825-6;
14. Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, Fletcher J, Frizelle FA, Groves T, Haileamlak A, James A, Laine C, Peiperl L, Pinborg A, Sahni P, Wu S. Sharing Clinical Trial Data – A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):384-6.
15. Merson L, Gaye O, Guerin PJ. Avoiding Data Dumpsters – Toward Equitable and Useful Data Sharing. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2414-5.
16. Krumholz HM, Waldstreicher J. The Yale Open Data Access (YODA) Project – A Mechanism for Data Sharing. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):403-5.
17. Loder E, Groves T. The BMJ requires data sharing on request for all trials. *BMJ*. 2015 May 7;350:h2373. doi: 10.1136/bmj.h2373.
18. Kavsak PA. The International Committee of Medical Journal Editors proposal for sharing clinical trial data and the possible implications for the peer review process. *Ann Transl Med*. 2016;4(6):115.
19. Manamley N, Mallett S, Sydes MR, Hollis S, Scrimgeour A, Burger HU, Urban HJ. Data sharing and the evolving role of statisticians. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jul 8;16 Suppl 1:75.
20. Institute of Medicine. Sharing clinical trial data: maximizing benefits, minimizing risk. Washington, DC: The National Academies Press; 2015.
21. Vallance P, Freeman A, Stewart M. Data Sharing as Part of the Normal Scientific Process: A View from the Pharmaceutical Industry. *PLoS Med*. 2016 Jan 5;13(1):e1001936.
22. www.who.int/ictrp/results/WHO_Statement_results_reporting_clinical_trials.pdf?ua=1.
23. Modjarrad K, Moorthy VS, Millet P, Gsell P-S, Roth C, Kieny M-P. Developing global norms for sharing data and results during public health emergencies. *PLoS Med*. 2015; 13(1):e1001935.
24. Coady SA, Wagner E. Sharing individual level data from observational studies and clinical trials: a perspective from NHLBI. *Trials*. 2013;14:201.
25. Geifman N, Bollyky J, Bhattacharya S, Butte AJ. Opening clinical trial data: are the voluntary data-sharing portals enough? *BMC Med*. 2015 Nov 11;13:280.
26. Van Tuyl S, Whitmire AL. Water, Water, Everywhere: Defining and Assessing Data Sharing in Academia. *PLoS One*. 2016 Feb 17;11(2):e0147942.
27. Sudlow R, Branson J, Friede T, Morgan D, Whately-Smith C. EFSP/PSI working group on data sharing: accessing and working with pharmaceutical clinical trial patient level datasets – a primer for academic researchers. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jul 8;16 Suppl 1:73.
28. Drazen JM. Data Sharing and the Journal. *N Engl J Med*. 2016 May 2;374(19):e24. doi: 10.1056/NEJMe1601087.
29. Hopkins C, Sydes M, Murray G, et al. UK publicly funded Clinical Trials Units supported a controlled access approach to share individual participant data but highlighted concerns. *J Clin Epidemiol*. 2016;70:17-25.
30. Lo B. Sharing clinical trial data: maximizing benefits, minimizing risk. *JAMA*. 2015;313(8):793-4.
31. Ross JS, Krumholz HM. Open Access Platforms for Sharing Clinical Trial Data. *JAMA*. 2016 Aug 9;316(6):666.
32. Academic Research Organization Consortium for Continuing Evaluation of Scientific Studies – Cardiovascular (ACCESS CV). Sharing Data from Cardiovascular Clinical Trials – A Proposal. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):407-9.
33. Manamley N, Mallett S, Sydes MR, Hollis S, Scrimgeour A, Burger HU, Urban HJ. Data sharing and the evolving role of statisticians. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jul 8;16 Suppl 1:75.
34. Fletcher C, Hollis S, Burger HU, Gerlinger C. Statistical guidance for responsible data sharing: an overview. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jul 8;16 Suppl 1:74.
35. Tucker K, Branson J, Dilleen M, Hollis S, Loughlin P, Nixon MJ, Williams Z. Protecting patient privacy when sharing patient-level data from clinical trials. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Jul 8;16 Suppl 1:77.
36. International Consortium of Investigators for Fairness in Trial Data Sharing, Devereaux PJ, Guyatt G, Gerstein H, Connolly S, Yusuf S. Toward Fairness in Data Sharing. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):405-7.
37. Hayes R, Ayles H, Binka F, Cowan F, Kamali A, Kapiga S, Kleinschmidt I, Mayaud P, Patel V, Smith P, Weiss H. Sharing clinical trial data. *Lancet*. 2016 Jun 4;387(10035):2287.
38. Strom BL, Buyse M, Hughes J, Knoppers BM. Data sharing, year 1 – access to data from industry-sponsored clinical trials. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2052-4.
39. Navar AM, Pencina MJ, Rymer JA, Louzao DM, Peterson ED. Use of open access platforms for clinical trial data. *JAMA*. 2016;315:1283-4.
40. Gonçalves LM, Seabra-Gomes R. Celebrating the 10th anniversary of the Portuguese Cardiology Data Collection Center: a reflexion on its past, present, and future]. *Rev Port Cardiol*. 2012 Dec;31(12):763-8.
41. Horton R. Offline: Data sharing why editors may have got it wrong. *Lancet*. 2016;388:1143.

КАРДИОЛОГИЯТА ПРЕЗ 2016 ГОДИНА: ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

THE YEAR IN CARDIOLOGY 2016: IMAGING

V. Delgado¹, O. Gaemperli², M. Lombardi³, P. A. Kaufmann⁴ and J. J. Bax^{1*}

¹Heart Lung Centrum, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2300 RC, Leiden, The Netherlands; ²Cardiac Imaging, University Heart Center, Moussonstrasse 4, CH 8091 Zurich, Switzerland;

³Multimodality Cardiac Imaging Section, IRCCS Policlinico San Donato, Piazza Edmondo Malan, 1, 20097 San Donato Milanese Milan, Italy;

⁴Department of Nuclear Medicine, Cardiac Imaging, University Hospital Zurich, Raemistr 100, 809 1 Zürich, Switzerland

Получаване – 16.X.2016; Редакторско решение – 8.XII.2016; Приемане – 21.XII.2016; Публикуване онлайн – 2.I.2017

ПРЕДИСЛОВИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания продължават да са главна причина за смърт в Европа [1]. Текущата статистика на смъртността показва, че ежегодно над 4 млн. души умират от сърдечно-съдови болести. Сърдечно-съдовата неинвазивна образна диагностика играе централна роля за диагностика и лечение на пациенти с кардиоваскуларни заболявания. През 2016 г. бяха публикувани много статии, посветени на прогностичното значение на съвременните образни методи и технологични иновации. Тук е представен набор от статии върху използването на сърдечно-съдови неинвазивни образни методи, включително ехокардиография, компютърна томография (СТ), сърдечно-съдов магнитен резонанс (CMR), нуклеарна диагностика и комбинирани образни методи.

ЕХОКАРДИОГРАФИЯ

Ехокардиографията е образно изследване на първи избор при оценката на пациенти с кардиоваскуларни заболявания. Скорошен анализ на най-голямата публично достъпна база данни включваща всички осигурени хоспитализирани пациенти в САЩ показва, че през 2001 и 2011 г. са извършени приблизително 7 669 000 ехокардиограми и се наблюдава устойчиво нарастване на обема им при средногодишна честота на нарастване 3.41% [2].

Въпреки че тези цифри биха могли да доведат до предположение за свръхупотреба на диагностичната процедура, резултатите от общонационална извадка от хоспитализирани през 2010 г. пациенти не потвърждават подобно предположение. При анализиране на 5 клинични сценария, свързани с 3.7 млн. хоспитализации (мозъчно-съдова болест, сърдечна аритмия, хронична сърдечна недостатъчност, остър миокарден инфаркт и сепсис) ехокардиография е извършена само в 8% от случаите, което разкрива значима недостатъчност на употребата на това образно изследване. Важен факт е, че използването на ехокардиография е свързано със сигнификантно по-ниска обща болнична смъртност при тези 5 клинични сценария. Необходими са допълнителни проучвания за получаване на повече информация върху зависимостта между достъпа до ехокардиография и клиничния изход.

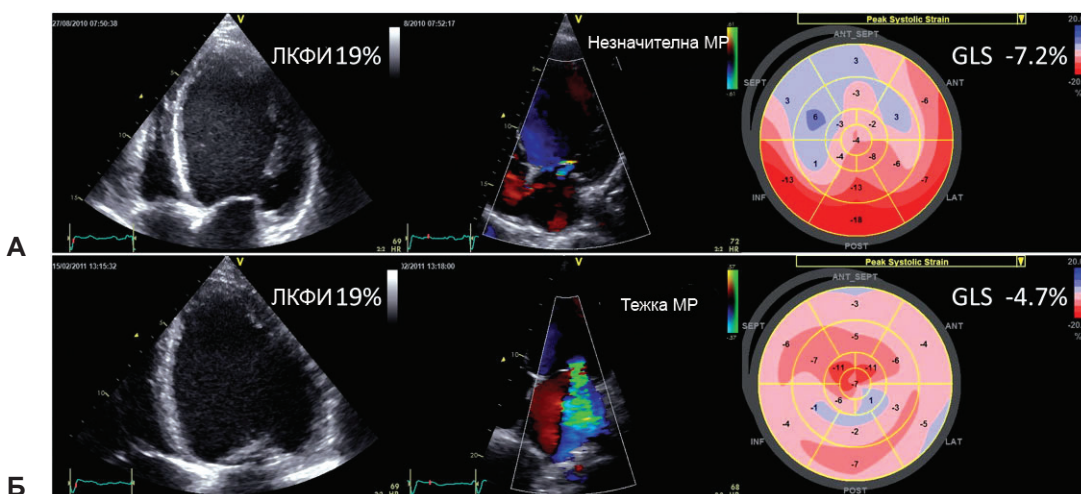
Белодробният ултразвук е друго приложение на ехокардиографията и се счита за първостепенен тест за оценка на белодробната конгестия при пациенти с подозирана остра сърдечна недостатъчност [3]. Откриването на В-линии (показващи обособени места на контакт въздух/течност между колабирани изпълнени с течност и добре аерирани алвеоли) при изследване на гръдния кош в предно-латерална проекция показва прогресивно нарастване на екстраваскуларната течност в гръдния кош. Броят на В-линиите може да бъде сумиран с цел получаване на полуколичеств

*Автор за кореспонденция // Corresponding author. Tel: +31 71 526 2020, Fax: +31 71 526 6809, Email: j.j.bax@lumc.nl
Републикация с разрешението на European Heart Journal (2017) 38, 390-399 doi:10.1093/eurheartj/ehw633 от името на Европейското кардиологично дружество. Всички права запазени. © V. Delgado, O. Gaemperli, M. Lombardi, P. A. Kaufmann and J. J. Bax, 2017. За разрешение, моля, изпратете имейл до: journals.permissions@oup.com.

вена стойност за съдържание на екстраваскуларна течност в белите дробове [4]. Допълнителната диагностична и прогностична стойност на употребата на белодробен ултразвук е изследвана при 195 пациенти със сърдечна недостатъчност с клас II–IV според симптомите, определени от New York Heart Association (NYHA), оценени в извънболнични кабинети [5]. Сред общо 185 пациенти с достатъчно белодробни ултразвукови данни 59 (32%) са с ≥ 3 В-линии, докато само 17 (9%) имат дребни влажни хрипове при аускултация. Пациентите с по-голям брой В-линии са с по-тежки симптоми на сърдечна недостатъчност и по-високи нива на NT-pro мозъчен натриуретичен пептид. Допълнително, пациенти с ≥ 3 В-линии имат четирикратно по-висок риск за първичния краен изход (хоспитализация за влошаване на сърдечната недостатъчност или обща смъртност) при 6-месечно проследяване, в сравнение с пациенти без В-линии (коригирано hazard ratio отношение [HR] 4.08; 95% доверителен интервал [CI] 1.95–8.54; $P < 0.001$). Употребата на белодробен ултразвук предоставя допълнителна прогностична стойност спрямо аускултацията, което се изразява в допълнително дискриминационно подобрене с 6.4% на първичния краен изход. Тези резултати са обещаващи и показват, че употребата на белодробен ултразвук може да помогне при рисковата стратификация на пациенти със сърдечна недостатъчност. Стандартизацията на техниката, достатъчното обучение за получаване и интерпретиране на данните и демонстрацията, че ръководена от белодробен ултразвук терапия води до по-благоприятен изход, биха спомогнали за въвеждане на тази образна техника в клиничната практика [6].

Въпреки че левокамерната (ЛК) фракция на изтласкване (ФИ) е важен критерий за вземане на решение при пациенти със сърдечно-съдово заболяване, има данни, че ЛК глобален лонгитудинален стрейн (GLS), измерен с двуизмерна speckle tracking ехокардиография е по-чувствителен от ЛКФИ за откриване на ЛК систолна дисфункция и има допълнителна стойност за предсказване на клиничния изход [7]. В популационна кохорта от 791 европейци от бялата раса (52% жени на възраст 50.8 ± 15.5 години) Kuznetsova и сътр. демонстрират допълнителната прогностична стойност на ЛК GLS за предсказване на настъпването на сърдечно-съдови събития (т.е. коронарни инциденти, инсулт, новопоявило се предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, животозастрашаващи аритмии и аортни инциденти) [8]. При среден срок на проследяване 7.9 години (5729 чове-

ко години проследяване) 96 лица са с най-малко един сърдечно-съдов инцидент (16.8 събития на 1000 човекогодини). При многовариантния анализ всяко понижение на ЛК GLS с 1 SD е свързано със 75% намаление на риска от сърдечно-съдови събития. Нещо повече, добавянето на ЛК GLS към модел, включващ няколко демографски и клинични параметъра води до умерено подобряване на способността на модела да се направи разграничение между пациенти със и без инциденти (нетно рекласификационно подобрене 0.31; $P = 0.003$). Допълнителната прогностична стойност на ЛК GLS спрямо ЛКФИ беше демонстрирана и в проучване, включващо 1065 пациенти със сърдечна недостатъчност с понижена ЛКФИ [9]. Първичният краен изход (обща смъртност) е постигнат от 177 (16.7%) пациенти след среден срок на проследяване 40 месеца. Починалите пациенти показват по-лоша ЛКФИ ($23.8 \pm 9.9\%$ спрямо $28.2 \pm 9.1\%$; $P < 0.001$) и GLS ($-8.1 \pm 3.0\%$ спрямо $-9.9 \pm 3.2\%$, $P < 0.001$), в сравнение с преживелите. Когато пациентите са разделени според GLS терцили, пациентите в рамките на групата с най-висока терцила на GLS (най-увреден GLS) имат три пъти по-висок риск от обща смъртност в сравнение с пациентите от най-ниската терцила (най-добър GLS) (HR 3.38, 95% CI 2.3–5.1; $P < 0.001$). След корекция за клинични и ехокардиографски параметри ЛК GLS е единственият ехокардиографски параметър, независимо свързан с общата смъртност (HR 1.15 за всяко нарастване с 1% – по-малко негативно – при GLS; $P = 0.008$), а добавянето му към модела довежда до увеличение с 9.27% на нетното рекласификационно подобрене. Тези резултати подсказват, че дори и при пациенти с ниска ЛКФИ, ЛК GLS показва още по-влошена ЛК работа и подобрява рисковата стратификация. Оценката на ЛК систолна функция може да е по-сложна при пациенти с понижена ЛКФИ и вторична митрална регургитация. Поради разтоварване на ЛК в лявото предсърдие ЛКФИ може да надцени действителната ЛК систолна функция. Хипотезата, че ЛК GLS може би отразява по-добре истинската систолна ЛК функция при пациенти със значима митрална регургитация беше тествана в проучване, включващо 150 пациенти с неискемична кардиомиопатия, 50% от които със значима вторична митрална регургитация [10]. Въпреки че имат сравнима ЛКФИ съгласно критериите за включване, пациентите със значима митрална регургитация са със значимо по-нарушен ЛК GLS в сравнение с лицата без такава регургитация (съответно -8.08 ± 3.33 vs. $-9.78 \pm 3.78\%$; $P = 0.004$) (фиг. 1).



Фиг. 1. Левокамерен глобален лонгитудинален стрейн (ЛК GLS) спрямо ЛК систолна функция при пациенти с вторична митрална регургитация (МР). Примери за двама пациенти с неискхемична кардиомиопатия. Въпреки сравнимата ЛКФИ, пациентът с тежка МР е с по-нарушен ЛК GLS в сравнение с пациента без МР. [по Kamperidis V, et al. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *European Heart Journal* 2016; 37 (10): 811-816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv680.] Тази диаграма е преведена и е повторно отпечатана с разрешение на Oxford University Press от името на European Society of Cardiology. OUP (Oxford University Press) и ESC (European Society of Cardiology) не са отговорни или по никакъв начин не носят отговорност за точността на превода. Д-р Максим Хазан носи еднолична отговорност за превода, публикуван в това издание.

Триизмерните трансезофагеални ехокардиографски (ТЕЕ) параметри на митралната клапа, анализирани с патентован софтуер, показват важни разлики в деформацията (стрейна) на митралната клапа по време на систолната фаза при пациенти с органична митрална регургитация и нормални контроли [11]: задното митрално платно демонстрира по-голям интензитет на стрейна от предното, а разпространение на висок стрейн се наблюдава последователно в комисурите, граничните зони в близост до митралния пръстен и коаптациялната линия, докато централната зона на платната е с най-нисък стрейн. Въпреки че пациенти с органична митрална регургитация имат по-висок интензитет на стрейна в предното и задното митрално платно в сравнение с контроли, разпределението на висок стрейн е сходно. Клиничните последствия от тези находки се нуждаят от допълнителни изследвания. И накрая, има предположения, че степента на калцификация на аортната клапа е свързана с пола и хемодинамиката на аортната клапа. В голяма кохорта от 888 пациенти с тежка аортна стеноза, подложени на аортно клапно протезиране, Thaden и сътр. показват, че мъжкият пол, настоящото тютюнопушене, бicuspidната морфология и по-голямата площ на ЛК изходен тракт са независимо свързани с голямо тегло на изрязаната аортна клапа, докато диабетът и хипертонията са свързани с по-ниско тегло на аортната клапа [12]. Въпреки сходната площ на аортната клапа, мъжете имат по-голямо тегло на аортната клапа и тежест на калцинозата от жените, което подсказва, че тежестта на стенозата на аортната клапа не обяснява половосвързаните

разлики в тежестта на изрязаната аортна клапа и на калцификацията.

КОМПЮТЪРНА ТОМОГРАФИЯ

През 2016 г. бяхме свидетели на редица важни публикации в областта на сърдечно-съдовата СТ. При 5185 участници в Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Yeboah и сътр. изследват допълнителната прогностична стойност на нетрадиционни рискови маркери (коронарен артериален калциев скор [CACS], индекс глезен-мишница, високочувствителен тест за С-реактивен протеин и фамилна анамнеза за атеросклеротична сърдечно-съдова болест [ASCVD] спрямо традиционната рискова оценка със сборно кохортно уравнение – настоящ стандарт за оценка на риска, препоръчан в насоките на American College of Cardiology [ACC]/American Heart Association [AHA]) [13]. От всички рискови фактори CACS е единственият параметър, подобряващ предсказващата точност на сборното кохортно уравнение, като измерването показва значимо, макар и скромно, покачване на с-статистиката на Harrel (0.76 спрямо 0.74, $P = 0.04$) и тотално нетно рекласификационно подобрене с 0.119 (95% CI, 0.080–0.256). Актуалните препоръки на ACC/AHA за поведение по отношение на холестерола разширяват показанията за статини с цел първична превенция, което поражда опасения за свръхлечение и повишени разходи [14]. В друга публикация на MESA Nasir и кол. изследват значението на нулевата стойност на CACS за прекласификация на пациенти, отговарящи на показанията за статини в нискорискова категория, при която може би вече

не са необходими статини [15]. От 2966 участници, избираеми за статини (т.е. статини се препоръчват или имат предвид), 1316 (44%) са с базов CACS = 0 и наблюдавана 10-годишна честота на ASCVD 4.2 на 1000 човекогодини. И така, по-широката употреба на CACS може да спомогне за отпадане от рисковата група на значим брой лица, при които е възможно да се избегне статинова терапия с цел първична превенция.

В подпроучване на изпитването Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) е направена оценка на клиничния изход относно качеството на живота (QoL, quality-of-life) при приложение на стратегия за анатомично (коронарна СТ ангиография [CTA]) спрямо функционално диагностично изследване при 5985 пациенти със стабилна коронарна артериална болест (CAD) [16]. След 24 месеца не са установени разлики, свързани с приложената стратегия по отношение на Duke Activity Status Index (индекс за състояние на активността на Duke) и Seattle Angina Questionnaire frequency scale (скала за отчитане на честотата на ангина чрез въпросник на Seattle) или на който и да е от измерителите на QoL. Рандомизираното изпитване Computed Tomography vs. Exercise Testing in Suspected Coronary Artery Disease (CRESCENT) е с подобен на PROMISE дизайн, макар и при значително по-малка изследвана популация ($n = 350$) [17]. Нещо повече, пациентите в анатомичното рамо са изследвани с диференциран СТ протокол, включващ „пресяващо“ изследване за CACS, последвано от коронарна CTA само при CACS между 1 и 400. След 1.2 години преживяемостта без събития е 96.7% при рандомизираните за изследване с СТ и 89.8% за рандомизираните да бъдат подложени на функционално тестване пациенти ($P = 0.011$). След СТ окончателната диагноза е установена по-скоро, а допълнително последващо тестване се налага по-рядко, което е води до по-ниски кумулативни разходи (€369 спрямо €440; $P < 0.0001$). PROMISE и CRESCENT взети заедно документират допълнително немалостойността на началната стратегия, основаваща се на СТ образна диагностика в сравнение със стратегиите на традиционно функционално тестване (т.е. стрес-ЕКГ, стрес-ЕхоКГ, миокардна перфузионна сцинтиграфия) при пациенти със стабилна CAD.

В проучването Better Evaluation of Acute Chest Pain with Computed Tomography Angiography (BEACON) са рандомизирани 500 нискорискови пациенти с остра гръдна болка, явили се в спешното звено на седем холандски болници, за да им бъде направена незабавна коронарна CTA спрямо стандартни мерки, включващи серийно тестване с високочувствителни анализи за тропонин (hsTrop) [18].

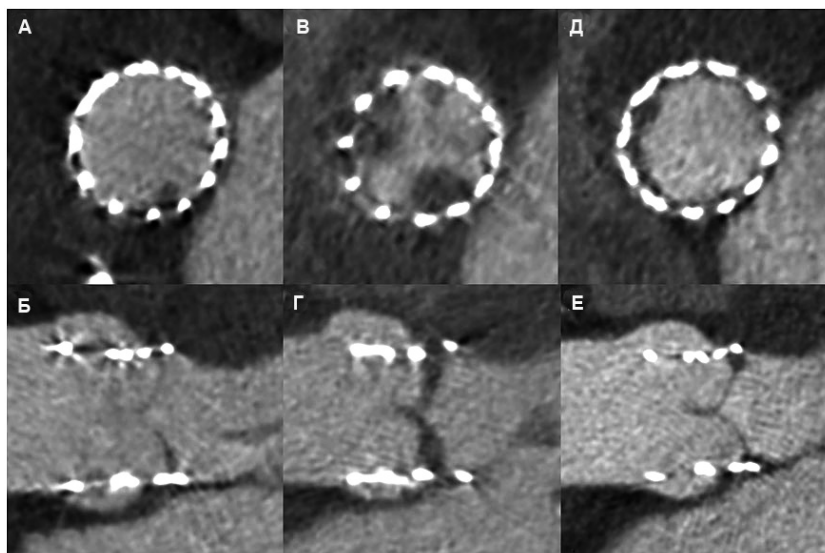
Групата с коронарна CTA има по-ниски преки цени (€337 спрямо €511, $P < 0.01$) и по-малко извънболнично тестване след въпросното посещение в спешно звено (4% спрямо 10%, $P < 0.01$). Все пак (за разлика на публикувани преди това американски изпитвания със стандартни тропонинови анализи) няма разлики в броя на реваскуларизациите, честотата на изписване от спешното звено или продължителността на престоя. Следователно, в ерата на hsTrop (позволяваща по-прецизно и по-бързо изключване на миокарден инфаркт), проучване BEACON поставя под въпрос ползата от ранна коронарна CTA при пациенти с подозиран остър коронарен синдром.

СТ производният фракционен резерв на кръвотока (FFR_{CT}) продължава да буди интерес през 2016 г.: в подпроучване на изпитването Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps (NXT), Gaur и кол. правят количествена оценка на връзката между тежестта на коронарната стеноза, характеристиката на плаката и FFR_{CT} в 484 съда при 254 пациенти [19]. Наличието на некалцирана плака с ниска плътност ($\geq 30 \text{ mm}^3$) и $FFR_{CT} \leq 0.80$ повишават сигнификантно диагностичната способност на коронарните стенози да откриват свързана със специфичната лезия исхемия (подобно на инвазивния FFR), което се документира чрез увеличаване на площта под кривата на оперативната характеристика на ресивера от 0.71 до 0.90 ($P < 0.001$). В нерандомизираното Prospective Longitudinal Trial of FFR_{CT} : Outcome and Resource IMpacts (PLATFORM) е направена оценка на FFR_{CT} върху клиничния изход, последващото използване на ресурси и тяхната цена в две паралелни обсервационни рамена – едното с планирана инвазивна стратегия ($n = 380$), а другото с планирано неинвазивно тестване ($n = 204$) [20]. В планирания инвазивен поток FFR_{CT} намалява средните разходи с 33% (\$8127 спрямо \$12 145; $P < 0.0001$) при 1-годишно проследяване. В планирания неинвазивен поток обаче средните разходи са малко по-високи, когато се използват цени на FFR_{CT} равни на тези на CTA.

Отвъд коронарните артерии, тазгодишните публикации за СТ подчертаха клиничния потенциал на методите за оценка на клапната болест. Ранното хипотенюирано задебеляване на платната (HALT) на транскатетърните аортни клапни импланти (TAVI) изпъкна като нов признак с несигурно прогностично и терапевтично значение. Pache и кол. проследяват 156 пациенти с TAVI с ранна рутинна коронарна CTA (средно 5 дни след TAVI с балон-експандираща се протеза) и установяват HALT при 16 (10.3%) пациенти (фиг. 2) [21]. Настъпването на HALT не е свързано с антитромбоцитния режим или с някоя от базовите или процедурни характеристики. HALT не води до поява на

симптоматика, но е свързано с рестриктивно движение на платната и малко по-висок среден трансартерен градиент на налягане (14.9 ± 5.3 спрямо 11.6 ± 3.4 mm Hg, $P = 0.026$). Пълната антикоагулация възстановява нормалната морфология и движение на платната при почти всички пациенти. Gündüz и кол. изследват ползата от СТ за разграничаване на панус от тромб след хирургично аортно клапно протезиране [22]. При 37 пациенти с дисфункция на механична протеза на аортната клапа и данни за перипротезна маса СТ демонстрира значително по-слаба атенуация (редукция) на тромботичните маси (дефиниращи се като маси, които са се резорбирали напълно след тромболиза или са идентифицирани хирургично като съсирек) в сравнение с панус (87 ± 59 спрямо 322 ± 122 единици по Hounsfield [HU]; $P < 0.001$). Прагът от 145 HU показва висока чувствителност

(87.5%) и специфичност (95.5%) за разграничаване на панус от тромб. И накрая, СТ демонстрира клинична стойност и за оценка на митрален паравалвуларен лийкидж след хирургично протезиране на митралната клапа. Suh и сътр. сравняват диагностичната точност на СТ, трансторакалната ехокардиография и TEE при 204 пациенти с предшестващо хирургично митрално клапно протезиране, 78 от които са подложени на повторна хирургия [23]. СТ показва точност много подобна на тази при TEE, но с по-висока чувствителност и негативна предсказваща стойност от трансторакалната ехокардиография (въпреки че разликата не достига статистическа значимост). TEE се е доказала обаче като по-добър метод от СТ за предсказване на точната локализация на паравалвуларния лийкидж (86% спрямо 76%).



Фиг. 2. Аксиална и коса сагитална реконструкция на коронарна СТА при 80-годишна жена непосредствено след имплантация на балон-експандируема транскатетърна аортна клапна протеза (А и Б), след 3-месечно (В и Г) и 6-месечно проследяване (Д и Е). Забележете ранното хипоатенуирано задебеляване (HALT) на некоронарното платно (А и Б), което прогресира до 5 mm задебеляване на некоронарното платно и включва дясното коронарно платно (В и Г). След комбинация от клопидогрел и фенпрокумон контролната коронарна СТА показва почти пълна резолюция на HALT (Д и Е). [по Pache G, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *European Heart Journal* 2016; 37 (28): 2263-2271. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv526.] Тази диаграма е преведена и е повторно отпечатана с разрешение на Oxford University Press от името на European Society of Cardiology. OUP (Oxford University Press) и ESC (European Society of Cardiology) не са отговорни или по никакъв начин не носят отговорност за точността на превода. Д-р Максим Хазан носи еднолична отговорност за превода, публикуван в това издание.

СЪРДЕЧНО-СЪДОВ МАГНИТЕН РЕЗОНАНС

Нарастват данните, показващи диагностичното и прогностичното значение на техниките на CMR при лица с повишен сърдечно-съдов риск, пациенти с клапна сърдечна болест или с кардиомиопатии. Подлежащите патофизиологични механизми на аортопатията при пациенти с бикуспидна аортна клапа са обект на обширно изследване с CMR. С цел да демонстрират как трансвалвуларните реологични нарушения влияят на проявите и тежестта на аортопатията, свързана с аортна стеноза, Girdauskas и сътр. [24] правят оценка с конвенционален CMR на 190 пациенти с тежка аортна стеноза, подложени на хирургично

аортно клапно протезиране със или без придружаваща хирургия на проксималната асцендентна аорта. 137 пациенти са с бикуспидна аортна клапа, докато при останалите 53-ма аортната клапа е трикуспидна. Аортопатията е дефинирана като теледиастолен диаметър на напречното сечение ≥ 22 mm/m² или ≥ 40 mm на всяко ниво на проксималната аорта. Процентът с аортопатия е по-голям сред пациенти с бикуспидна аортна клапа в сравнение с тези с трикуспидна клапа (35% спрямо 11%, $P = 0.008$). По отношение на получаваните с CMR реологични параметри, пациентите с бикуспидна аортна клапа имат по-голям ъгъл между ЛК изходен тракт и аортния корен и по-често несиметричен аортен клапен отвор в сравнение с

контролите им. При логистичен регресионен анализ само ъгълът между ЛК изходен тракт и аортния корен и ъгълът между систолната кръвна струя и аортната стена са независимо свързани с аортопатия, докато клапната морфология не показва подобна връзка, което подсказва, че при пациенти с аортна стеноза тези реологични параметри са може би по-свързани с аортопатия от аортната клапна морфология *per se*. Четириизмерният CMR на кръвотока (CMR-flow) дава допълнителна информация за отношението между моделите на кръвотока в асцендентната аорта и клапната морфология [25, 26].

Използвайки тази техника, Garcia и сътр. [25] демонстрират при 50 пациенти с бикуспидна и 50 пациенти с трикуспидна аортна клапа и дилатирана аорта, че лицата с бикуспидна аорта клапа имат по-висока пикова скорост на кръвната струя между ЛК изходен тракт и сино-тубуларната връзка в сравнение с болните с трикуспидна клапа, дори при сравними аортни размери. При многовариантен анализ възрастта и пиковата скорост на кръвната струя са единствените параметри в корелация с максималните аортни размери. Нещо повече, при 37 пациенти с различни степени на аортна стеноза и 37 здрави доброволци с помощта на четириизмерен flow-CMR е направена оценка на образуването на спираловиден и вертикален кръвоток и ексцентричността на кръвотока в асцендентната аорта [26]. В сравнение със здрави доброволци при пациентите с аортна стеноза е налице по-често образуване на силно изразен спираловиден и вертикален кръвоток с асиметрична и по-висока локализация на пиковия систолен стрес върху съдовата стена на асцендентната аорта. По-малките аортни отвори са свързани с образуване на по-голямо количество вертикален и ексцентричен кръвоток, както и с по-висока локализация на потока, а от друга страна, бикуспидната морфология на аортната клапа е свързана с интензивно образуване на спираловиден кръвоток и по-високо изместване на потока и пиковото систолно режещо напрежение (shear stress) върху аортната стена.

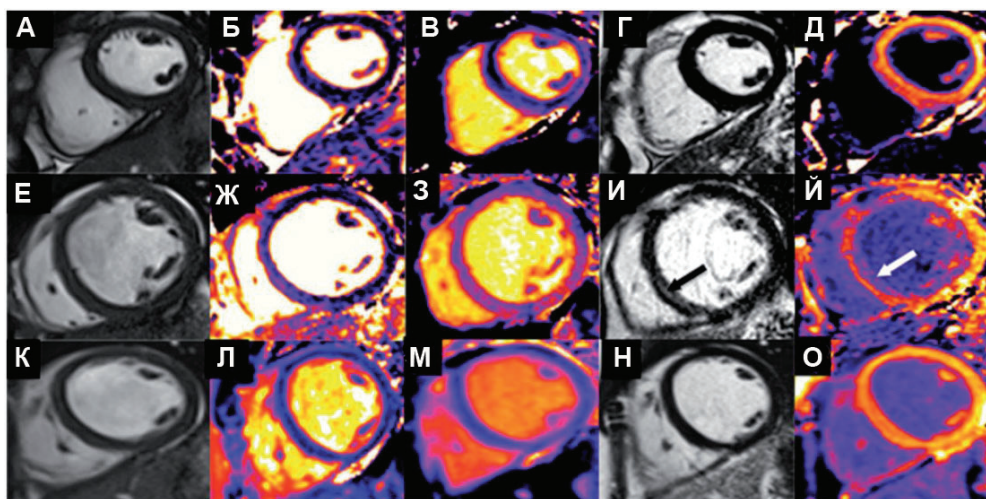
Тъканната характеристика чрез късно гадолиниевото усилване (late gadolinium enhancement – LGE) и CMR техниките на T1-картиране показват по-голяма чувствителност от електрокардиографските параметри или биомаркерите за откриване на миокарден цикатрикс и фиброза. Сред 1840 участници в проучването MESA, които нямат базова клинично проявена сърдечно-съдова болест (през 2000-2002 г.) и при които след 10 години (2010-2012 г.), е проведена LGE CMR, 146 (7.9%) лица са с миокарден цикатрикс [27]. При 78% от тях цикатриксът е неразпознаваем с електрокардиограма или клиничен преглед. Входящите данни за възраст, мъжки пол, индекс на телесната маса, хипертония и CACS (коригиран за възраст, пол и етническа принадлежност) са свързани с наличието на миокарден цикатрикс след 10 години.

Отношението на шансовете (odds ratio) за миокарден цикатрикс при стойност на CACS ≥ 400 е трикратно по-високо в сравнение с това при CACS = 0. Прогностичното значение на тези данни не е оценено. Връзката между наличие на миокарден цикатрикс/фиброза в средата на стената и неблагоприятния изход при пациенти с аортна стеноза е изследвана от Chin и сътр. [28]. На базата на 147 пациенти с умерена до тежка аортна стеноза и без предшестващ миокарден инфаркт, подложени на изследване с LGE CMR, е съставен скор, включващ клинични, биомаркерни, ехокардиографски и електрокардиографски параметри, независимо свързани с наличие на средностенен миокарден цикатрикс/фиброза. Нисък риск от миокардна фиброза има при рисков скор $< 7\%$, докато скор $> 57\%$ означава висок риск. Прогностичното значение на този скор е потвърдено в две кохорти безсимптомни пациенти с поне лека аортна стеноза – 127 пациенти от вътрешна кохорта и 289 пациенти от външна кохорта при общо 1560 пациентогодини. Във вътрешната кохорта по-високият рисков скор е свързан със 7 пъти по-висока смъртност в сравнение с пациенти с нискорисков скор (13 спрямо 2.1 общи случаи на смърт/100 пациентогодини; $P < 0.001$). По подобен начин, във външната кохорта високорисковите пациенти имат 31.6 свързани с аортната стеноза събития (сърдечно-съдова смърт, сърдечна недостатъчност и нови симптоми)/100 пациентогодини, за разлика от 4.6 свързани с аортната стеноза събития/100 пациентогодини при нискорисковите пациенти ($P < 0.001$).

Оценката за реактивна дифузна миокардна фиброза с методите за T1-картиране позволява разграничаването между хипертрофична кардиомиопатия и вторична ЛК хипертрофия при хипертония [29]. Нативните T1-времена и обемът на екстрацелуларната фракция (extracellular volume fraction – ECV) отразяват количеството на интерстициалната миокардна фиброза. Проучването International T1 Multicenter CMR включва 95 пациенти с хипертрофична кардиомиопатия, 69 болни с есенциална хипертония, 23-ма носители на саркомерни генни мутации без ЛК хипертрофия и 23-ма здрави доброволци. Пациентите с хипертрофична кардиомиопатия показват по-дълги нативни T1-времена (1169 ± 41 ms спрямо 1058 ± 29 ms, $P < 0.001$) и по-голяма ECV (0.31 ± 0.06 спрямо 0.24 ± 0.04 , $P < 0.001$) в сравнение с хипертензивните пациенти. Интересно е, че носителите на саркомерни генни мутации имат сигнификантно по-дълги нативни T1-времена в сравнение със здравите доброволци (1105 ± 17 ms спрямо 1044 ± 18 ms, $P < 0.001$), но подобен ECV. Следователно, CMR методите на T1-картиране позволяват и ранно откриване на структурни промени в носителите на мутации, които все още не са развили фенотипа. По подобен начин, разграничаването между пациенти с ранна неischemична

дилатативна кардиомиопатия и индивиди с физиологична адаптация към натоварване („спортно сърце“) е възможно чрез изчисляване на нативните T1-времена, ECV и T2-времената [30]. Пациентите с ранно проявена дилатативна кардиомиопатия са със сигнификантно по-големи нативни T1-времена, ECV и T2-времена (които показват заместителна фиброза) в сравнение с индивиди, извършващи аеробни упражнения над 6 h седмично (фиг. 3). Тези методики помагат за по-добро разбиране на ЛК диастолна функция при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена ЛКФИ. При 24 пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена ЛКФИ Rommel и сътр. [31] показват, че ECV е независим предиктор на инвазивно измерената константа на ЛК ригидност ($r = 0.75$; $P < 0.01$). Нещо повече, пациентите с ECV под средната стойност (32.3%) се характеризират с удължена активна ЛК релаксация, докато тези с ECV над средната стойност показват по-голяма константа на ЛК ригидност, което подсказва разлики в патологичните механизми на симптоматиката. В областта на миокардита изпитването MyoRacer оценява диагностичната точност на CMR методите за T1- и T2-картиране при 129 пациенти

със суспектен миокардит (61 с остра и 68 с хронична симптоматика) [32]. Двукамерна ендомиокардна биопсия е извършена при 93% от пациентите. В групата с остра симптоматика нативното T1-картиране води до по-голяма площ под кривата за диагностициране на миокардит (0.82, $P = 0.002$), следвано от T2-картиране (0.81, $P = 0.001$) и ECV (0.75, $P = 0.04$), в сравнение с критериите Lake Louise (0.56). При пациенти с хронични симптоми T2-картирането позволява разграничаване между пациентите със и без миокардит и показва сигнификантно по-висока площ под кривата (0.77), отколкото T1-картирането (0.53, $P = 0.004$) и критериите Lake Louise (0.53, $P = 0.002$). И накрая, прогностичното значение на CMR техниките на T1-картиране са оценени в проспективно многоцентрово проучване, което включва 637 последователни пациенти с неischemична кардиомиопатия [33]. За среден срок на проследяване 22 месец, 28 пациенти почиват (22-ма по сърдечни причини) и са регистрирани общо 68 сърдечно-съдови събития. Всяко нарастване на T1-времето с 10 ms е независимо свързано с 10% увеличение на риска от обща смъртност и 7% нарастване на сборния риск от сърдечно-съдови събития.



Фиг. 3. Оценка на нативното T1-време, екстрацелуларния обем и T2-време с CMR, целяща разграничаване между ранна фаза на дилатативна кардиомиопатия и „спортно сърце“. Данни, получени с CMR, при здрав доброволец (табла А–Д), пациент с дилатативна кардиомиопатия (табла Е–И) и лице със „спортно сърце“ (табла К–О). Здравият доброволец е с нормална ЛКФИ (58%, табло А), септалното T2-време е 51.6 ms (табло Б), септалното нативно T1-време – 924.9 ms (табло В), и не се регистрира LGE (табло Г) или дифузна фиброза (ECV 27%, табло Д). От друга страна, пациентът с дилатативна кардиомиопатия показва леко намалена ЛКФИ (48%, табло Е), септално T2-време 59.8 ms (табло Ж), септално нативно T1-време – 1017.8 ms (табло З), и средностенна фиброза в долната част на септума (табло И, стрелка) при LGE, както и синификантна дифузна фиброза, на която съответства стойността на ECV от 35% (табло Й, стрелка). При лицето със „спортно сърце“ ЛКФИ е относително запазена (53%, табло К), септалното T2-време е 50.4 ms (табло Л), нативното T1-време – 931.4 ms (табло М), и липсва LGE (табло Н), а стойността на ECV е подобна на тази при здравия доброволец (28%, табло О). Ранните стадии на дилатативната кардиомиопатия показват съответно леко намалена функция и развитие на заместителна фиброза – феномен, който не се наблюдава при здрави лица или пациенти със „спортно сърце“. [по Mordí I, et al. T1 and T2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2016; 17 (7): 797-803. DOI: 10.1093/ehjci/jev216.] Тази диаграма е преведена и е повторно отпечатана с разрешение на Oxford University Press от името на European Society of Cardiology. OUP (Oxford University Press) и ESC (European Society of Cardiology) не са отговорни или по никакъв начин не носят отговорност за точността на превода. Д-р Максим Хазан носи еднолична отговорност за превода, публикуван в това издание.

Ефикасността на новите транскатетърни терапии при митрална регургитация, като устройството MitraClip (Abbott Vascular, Menlo Park, CA), се определя по редуцията на степента на митрална регурги-

тация, обратното ремоделиране на сърдечните кухини и подобрението на ЛКФИ и симптоматиката. Сърдечно-съдовата магнитно-резонансна образна диагностика се счита за референтен стандарт за оценка

на обемите на сърдечните кухини. При 20 пациенти, подложени на имплантация на MitraClip, ЛК и деснокамерните обеми и функция (включително проследяване на циркумферентния и напречния стрейн) са оценени в началото и 7 дни след процедурата [34]. Въпреки сигнификантното подобрене на симптомите на сърдечна недостатъчност и редукцията на митралната регургитация, не е отчетено обратно ремоделиране или подобрене на систолната функция на лявата и дясната камера. Вероятно CMR е извършен твърде рано след процедурата, за да бъде наблюдавана значима промяна на камерните обеми и функция. Устройството обаче не засяга качеството на образа, позволяващ оценка на камерните обеми.

НУКЛЕАРНА ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Редица статии бяха посветени на подобряване на откриването на CAD. Lee и сътр. [35] извършват позитрон-емисионна томография (PET) с ^{13}N -амоняк и извличат количествени измерители, като хиперемичен миокарден кръвоток, резерв на коронарния кръвоток и относителен резерв на кръвотока с цел сравняване с инвазивния FFR (< 0.8), който се счита за референтен метод на откриване на функционално значими коронарни артериални стенози. Това проучване определя, че оптималните прагови стойности за диагностициране на сигнификантна CAD при PET с ^{13}N -амоняк са 1.99 mL/min/g за хиперемичния миокарден кръвоток, 2.12 за резерва на коронарния кръвоток и 0.82 за относителния резерв на кръвотока. Макар че всички количествени показатели при PET са сигнификантно по-точни от оценката на относителния перфузионен дефект, релативният резерв на кръвотока показва най-голяма диагностична точност за прогнозиране на функционалната значимост на дадена стеноза.

В многоцентровото рандомизирано клинично изпитване Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease-2 (CE-MARC 2) Greenwood и сътр. [36] правят оценка дали ръководените от неинвазивна образна диагностика медицински мерки превъзхождат тези, съобразени с указанията, дадени в Препоръките на National Institute for Health and Care Excellence (NICE), целящи намаляване на ненужните ангиографии (първичен краен критерий), дефинирани като несигнификантна коронарна артериална стеноза на базата на FFR измерване > 0.8 или количествена коронарна ангиография, показваща стеноза $< 70\%$. Общо 1202 симптомни пациенти със суспектна CAD са включени и рандомизирани да получат медицински мерки въз основа на стрес-CMR, миокардна перфузионна скintiграфия (MPS) или препоръките на NICE. В рамките на 12-месечен период на проследяване първични клинични събития настъпват при 69 (28.8%) пациенти в групата с приложени мерки, съобразно препоръките на NICE, значимо по-малко –

при 36 (7.5%) лица в групата, третирана въз основа на CMR оценка, и при 34 (7.1%) от третирания въз основа на MPS ($P < 0.001$ за последните две групи спрямо NICE при несигнификантна разлика между MPS и CMR).

Ролята на нуклеарната диагностика при сърдечна недостатъчност се подчертава от субанализи на две важни проспективни изпитвания – проучванията PET and Recovery Following Revascularization (PARR-2) и Adreview Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure (ADMIRE-HF) [37-39]. PARR-2 е най-голямото рандомизирано изпитване за оценка на прогностичната роля на подхода, съобразен с резултатите от PET с ^{18}F -флуородеоксиглюкоза (FDG), спрямо стандартния подход при пациенти с тежка ЛК дисфункция и CAD, обсъждани за реваскуларизация или трансплантация. Данните от 5-годишния клиничен изход разкриват липса на разлика по отношение на комбинирания клиничен изход (сърдечна смърт, инфаркт или сърдечна хоспитализация): 53% в групата с PET спрямо 57% в групата със стандартен подход (HR 0.82, 95% CI 0.62-1.07; $P = 0.15$) [39]. Все пак, когато са взети предвид само пациенти, лекувани според препоръките, съобразени с резултатите от FDG PET, клиничният изход е сигнификантно по-добър при съобразяване с данните от PET (HR 0.73, 95% CI 0.54-0.99; $P = 0.042$). Тези резултати подсказват, че оценката на миокардния виталитет с PET може да помогне за вземане на решение при пациенти с исхемична ЛК дисфункция, при които се обсъжда реваскуларизация.

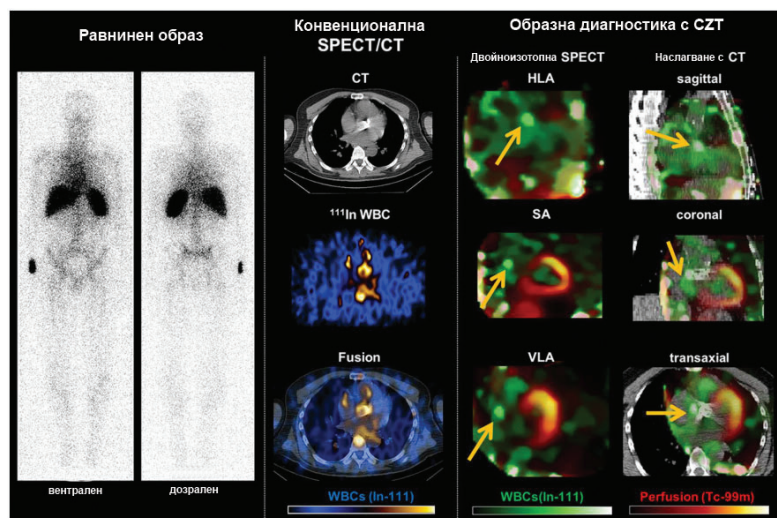
Проучването ADMIRE-HF демонстрира, че оценката на миокардната симпатикова инервация чрез скintiграфия със ^{123}I -мета-йодобензингуанидин (mIBG) дава допълнителна прогностична информация при пациенти със сърдечна недостатъчност и може да установи лица с повишен риск от камерни аритмии или внезапна сърдечна смърт [40]. В подпроучване на изпитването ADMIRE-HF Nachamovitch и сътр. [38] изследват дали използването на образна диагностика със ^{123}I -mIBG с цел определяне на нуждата от поставяне на имплантируем кардиовертер-дефибрилатор (ICD) ще доведе до подобрене на прогнозата на пациента и ефикасността на подхода. От 777 пациенти (65% с исхемична болест на сърцето), които не са с ICD по време на проведеното скениране със ^{123}I -mIBG, 75 (9.6%) почиват, 23-ма (3%) получават внезапна сърдечна смърт, а 26 (3.3%) животозастрашаващи аритмии в рамките на средно 17 месеца. Равниното изследване със ^{123}I -mIBG се оказва независим и допълнителен предиктор на обща смъртност. Допълнително, в разширение на изпитването ADMIRE-HF (ADMIRE-HFX) при 619 пациенти с исхемична и 319 с неисхемична сърдечна недостатъчност е направена преценка на прогностичното значение на модела на натрупване на ^{123}I -mIBG (отразяващ миокардната денервация) и

образната диагностика на миокардната перфузия с ^{99m}Tc -тетрофосмин [37]. Обхватът и тежестта на миокардната денервация са изчислени като процент от общия миокард, а на базата на 17-сегментен модел, използващ 5-точкова скала, е изчислена степента на сегментна денервация. Освен това е изчислена и площта на несъответствие между натрупването на ^{123}I -mIBG/ ^{99m}Tc -тетрофосмин. Смъртността е по-висока при пациенти с денервация, обхващаща > 50% от миокарда. Най-висок риск за сърдечна смърт при пациенти с исхемична сърдечна недостатъчност е наблюдаван при перфузионни дефекти, обхващащи 20-40% от миокарда. От друга страна, пациентите с неисхемична сърдечна недостатъчност и по-малки перфузионни нарушения (< 20% от миокарда), но с по-голямо несъответствие между размера на дефектите, установени със ^{123}I -mIBG и ^{99m}Tc -тетрофосмин, са с най-висок риск от сърдечна смърт, което подсказва потенциална прогностична роля на степента на денервация в зони със запазена миокардна перфузия при пациенти с неисхемична сърдечна недостатъчност.

Има предположения, че прекомерната катехоламинава стимулация на миокарда е потенциален подлежащ механизъм на такоцубо кардиомиопатията, обратима причина за сърдечна недостатъчност. С цел проверка на тази хипотеза Christensen и съавт. [41] оценяват базално и след периода на проследяване симпатиковата сърдечна инервация със ^{123}I -mIBG скintiграфия и плазмените катехоламинови нива при 32-ма пациенти с диагноза такоцубо кардиомиопатия и 20 контроли. Базално па-

циентите с такоцубо кардиомиопатия показват пониско сърдечно натрупване на ^{123}I -mIBG и по-високи нива на епинефрин в сравнение с контролите. В хода на проследяването сърдечното натрупване на ^{123}I -mIBG се нормализира, докато плазмените адреналинови нива останат повишени при пациентите с такоцубо кардиомиопатия. Тази хиперадренергична активност може би играе централна роля в патогенезата на тази кардиомиопатия и би могла да има важно значение за клиничното поведение.

И накрая, нуклеарните образни методи осигуряват важна диагностична информация при пациенти със suspectен ендокардит. Caobelli и сътр. [42] извършват двойно изотопно образно изследване при 34 пациенти със suspectен ендокарит на нативни ($n = 12$) или протезни клапа ($n = 22$) чрез ^{111}In -белязани левкоцити (WBC) и перфузионна образна диагностика с ^{99m}Tc със SPECT оборудван с CZT (кадмий-цинк-телурид) детектор (фиг. 4). Високоенергийната резолюция и чувствителност на новата оборудвана с CZT детектор камера позволява едновременно изобразяване на повече от един изотоп, което повишава доловимостта на молекулни/клетъчни сигнали. В сравнение със стандартната равнинна скintiграфия със ^{111}In -WBC и SPECT, двойноизотопната образна диагностика с CZT произвежда образи с по-високо качество, по-голяма достоверност на разчитането и по-добра диагностична точност, които се потвърждават при операция или от Duke-критерии в хода на проследяването, като по-този начин демонстрира приложимост и допълнителна диагностична стойност.



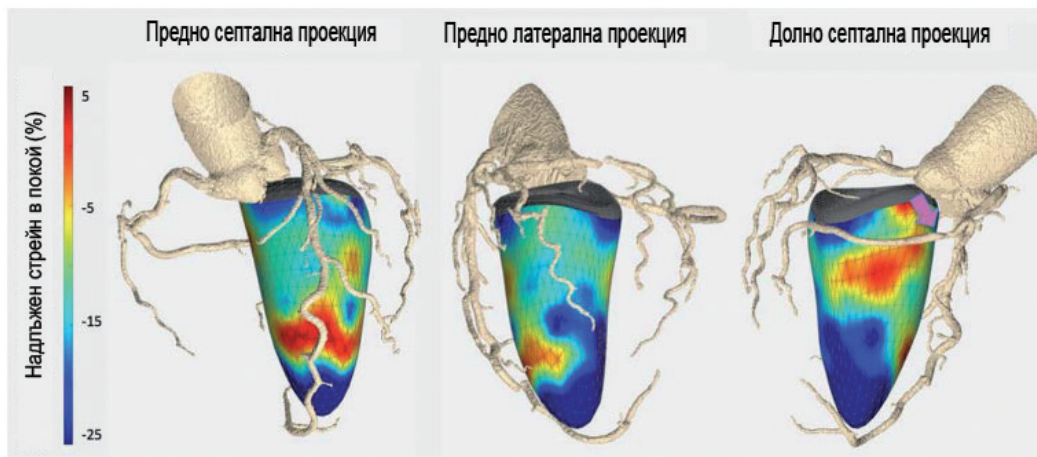
Легенда: HLA – хоризонтална дълга ос; In – индий; SA – къса ос; VLA – вертикална дълга ос; WBC – левкоцити

Фиг. 4. Оценка при клапнопротезен ендокардит с нуклеарни образни методи. Нагледни образи, получени при пациент със suspectен ендокардит на аортната клапна протеза. От ляво надясно, равнинното скениране с левкоцити показва натрупване на кръв с несигурна клапна локализация, докато конвенционалните образи при SPECT/CT подсказват потенциална гореща точка в областта на клапната протеза, но с ограничена резолюция. Двойните образи получени с кадмий-цинк-телурид (CZT) показват намален сигнал и фокално натрупване непосредствено до клапната протеза, което подсказва наличие на ендокардит (стрелки). По време на хирургичната подмяна на аортната клапа се идентифицира абсцес под остиума на дясната коронарна артерия, съвпадащ с горещата точка при скенирането с CZT и потвърждаващ диагнозата ендокардит. [по Caobelli F, et al. Simultaneous dual-isotope solid-state detector SPECT for improved tracking of white blood cells in suspected endocarditis. *European Heart Journal* 2017; 38 (6):436-443. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw231.] Тази диаграма е преведена и е повторно отпечатана с разрешение на Oxford University Press от името на European Society of Cardiology. OUP (Oxford University Press) и ESC (European Society of Cardiology) не са отговорни или по никакъв начин не носят отговорност за точността на превода. Д-р Максим Хазан носи еднолична отговорност за превода, публикуван в това издание.

ХИБРИДНА ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Ясно е, че хибридната образна диагностика (интегрираща две образни методики, най-вече PET-CMR или PET-CT) претендира за място в сърдечно-съдовата оценка. Понякога не е нужно да се използва хибридно образно оборудване, а на практика просто да се насложат отделни образи. Например, преди се правеше наслагване на образи, получени при коронарна СТА и SPECT, но наслагването и оформянето на образите е доразвито от Nakahara

и сътр. [43], като с този подход е възможно представяне на образ от SPECT тип *биволско око* с насложени върху него коронарни артерии. Допълнително, Maffessanti и кол. разработват софтуер за наслагване, който комбинира 3-измерни образи на коронарната анатомия, получени с коронарна СТА, с цветни карти на ЛК надлъжен стрейн, получени с триизмерна ехокардиография, което позволява визуализация на коронарните стенози едновременно с функционалните им последствия (намален ЛК стрейн) (фиг. 5) [44].



Фиг. 5. Наслагване на образите от коронарна СТА и триизмерна speckle tracking (проследяване на частици) ехокардиография с цел оценка на функционалните последствия от коронарната стеноза. Комбинираните триизмерни картини от speckle tracking и СТА при пациент с > 70% стеноза в средния сегмент на дясната коронарна артерия (лилава стрелка). Долносепталната проекция показва намален ЛК надлъжен стрейн в базалния сегмент (показан като оранжева сянка) в областта на тази коронарна артерия. Допълнително, забележете наличието на дифузна калцирана плака в проксималния сегмент на лявата предна десцендентна коронарна артерия, водеща до намален ЛК надлъжен стрейн в средно-върховия сегмент в предносепталната проекция. [по Maffessanti F, et al. Non-invasive assessment of the haemodynamic significance of coronary stenosis using fusion of cardiac computed tomography and 3D echocardiography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2016 jewl47. DOI: 10.1093/ehjci/jewl47.] Тази диаграма е преведена и е повторно отпечатана с разрешение на Oxford University Press от името на European Society of Cardiology. OUP (Oxford University Press) и ESC (European Society of Cardiology) не са отговорни или по никакъв начин не носят отговорност за точността на превода. Д-р Максим Хазан носи еднолична отговорност за превода, публикуван в това издание.

По-специално, в областта на молекулната образна диагностика, хибридното изобразяване се използва все по-често за разбиране на патофизиологията при CAD, със специфичен фокус върху изобразяването на уязвимите плаки. Bala и кол. използват PET-CT и белязана с флуорин-18 съдовклетъчна адхезионна молекула (VCAM)-1 (анти-VCAM-1 нанотяло – cAbVCAM-1-5), за да демонстрират практическата приложимост на модела при миша атеросклероза, целящ откриване на възпаление на аортните плаки [45]. Повишено натрупване на изотоп е установено в части на аортата с повишена атеросклероза при PET-CT и при хистологично изследване. Това е само едно от многото текущи проучвания, целящи получаване на допълнителна яснота в разликите между уязвимите и стабилните атеросклеротични плаки. В краткосрочен план са необходими повече изследвания при животни, фокусирани върху коронарните артерии, отколкото транслационни проучвания при пациенти и накрая проучвания за клиничен изход.

Позитрон-емисионна томография съчетана със сърдечно-съдова диагностика с ядрено-магнитен резонанс (PET-CMR) е друг метод, използван все по-често, а през тази година вече бяха докладвани някои клинични проучвания при пациенти. Bulluck и кол. използват PET-CMR и FDG при 21 пациенти с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI) 5 дни след инфаркта, а при 12 пациенти 1 година по-късно са направени контролни сканове [46]. За оценка на размера на инфаркта е използван сърдечно-съдов магнитен резонанс (CMR с контрастно усилване), а за оценка на застрашената зона CMR с T2-картиране. Веднага след инфаркта зоната на намалено натрупване на FDG е значително по-голяма от размерите на инфаркта в късния контрастноусилен CMR ($37.2 \pm 11.6\%$ спрямо $22.3 \pm 11.7\%$; $P < 0.001$), но е сходна с площта на рисковото поле при T2-картиране с CMR ($37.2 \pm 11.6\%$ спрямо $36.3 \pm 12.2\%$; $P = \text{NS}$). В изследванията след 1 година площта на зоната на намалено натрупване на FDG е сигнификантно по-малка, отколкото в

острата фаза (19.5 [6.3-31.8%] спрямо 44.0 [21.3-55.3%]; $P = 0.002$) и в тясно съответствие с площта на инфаркта в късния контрастноусилен CMR. Тези данни допринасят за разбиранията ни за оформянето на цикатрикса във времето след остър миокарден инфаркт.

Rischpler и сътр. [47] използват PET-CMR с различна цел – за да изследват значението на натрупването на FDG в инфарктната зона (определено въз основа на CMR с късно контрастиране) като биосигнал за предсказване на функционалното възстановяване. При 49 пациенти PET-CMR е извършена в рамките на 5 дни след инфаркта, а контролен CMR (за оценка на функционалното възстановяване) – 6-9 месеца по-късно. Направени са PET-CMR с циркулиращи левкоцити и моноцити с цел измерване на присъщия клетъчен имунен отговор. Натрупването на флуороредоксиглюкоза в инфарктната зона надхвърля обхвата на късно гадолиниевое усиление ($33.2 \pm 16.2\%$ ЛК миокард спрямо $20.4 \pm 10.6\%$, $P < 0.0001$) и съответства на застрашената зона ($r = 0.87$, $P < 0.0001$), което показва, че натрупването на FDG рано след инфаркт може да е биосигнал за миокардно увреждане. Периферният брой кръвни „CD14high/CD16+“ моноцити корелира с размера на инфаркта и усвояването на FDG, което потвърждава хипотезата, че натрупването на FDG е израз на увреждане. Нещо повече, натрупването на FDG в инфарктирания миокард е най-голямо в зоните на трансмурален цикатрикс и е в обратна зависимост с функционалното възстановяване. Всички тези данни могат да променят вижданията ни относно натрупването на FDG рано след инфаркт, а именно, че то е израз по-скоро на миокардно увреждане, отколкото на виталитет.

Конфликт на интереси: Катедрата по кардиология на Leiden University Medical Center е получила изследователски грантове от Biotronik, Boston Scientific, Edwards Lifesciences и Medtronic. Victoria Delgado е получила възнаграждения като говорител от Abbott Vascular, извън предоставената работа. Oliver Gaemperli съобщава за лични възнаграждения от Servier, нефинансова подкрепа от Amgen, извън предоставената работа. Massimo Lombardi и Jeroen Bax нямат нищо за деклариране.

Библиография

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37:3232-3245.
2. Papolos A, Narula J, Bavishi C, Chaudhry FA, Sengupta PPUS. U.S. hospital use of echocardiography: insights from the nationwide inpatient sample. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:502-511.
3. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:119-146.
4. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J* 2016;37:2097-2104.
5. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, Hempel D, Wilson C, Frasure SE, Jhund PS, Cheng S, Solomon SD. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J* 2016;37:1244-1251.
6. Aras MA, Teerlink JR. Lung ultrasound: a 'B-line' to the prediction of decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:1252-1254.
7. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 2016;37:1196-1207.
8. Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, Yang WY, Herbots L, D'hooge J, Haddad F, Thijs L, Voigt JU, Staessen JA. Additive prognostic value of left ventricular systolic dysfunction in a population-based cohort. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9: doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004661.
9. Sengelov M, Jorgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, Nochioka K, Biering-Sorensen T. Global longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1351-1359.
10. Kamperidis V, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *Eur Heart J* 2016;37:811-816.
11. Ben ZS, Freeman J, Jajoo A, He J, Little SH, Lawrie GM, Azencott R, Zoghbi WA. Patient-specific quantitation of mitral valve strain by computer analysis of three-dimensional echocardiography: a Pilot Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003254.
12. Thaden JJ, Nkomo VT, Suri RM, Maleszewski JJ, Soderberg DJ, Clavel MA, Pislaru SV, Malouf JF, Foley TA, Oh JK, Miller JD, Edwards WD, Enriquez-Sarano M. Sex-related differences in calcific aortic stenosis: correlating clinical and echocardiographic characteristics and computed tomography aortic valve calcium score to excised aortic valve weight. *Eur Heart J* 2016;37:693-699.
13. Yeboah J, Young R, McClelland RL, Delaney JC, Polonsky TS, Dawood FZ, Blaha MJ, Miedema MD, Sibley CT, Carr JJ, Burke GL, Goff DC, Jr., Psaty BM, Greenland P, Herrington DM. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2016 January 19;67:139-147.
14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC, Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-45.
15. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston AS, Rivera JJ, Miedema MD, Sibley CT, Shaw LJ, Blumenthal RS, Budoff MJ, Krumholz HM. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College Of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1657-1668.

16. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Baloch KN, Daniels MR, Hoffmann U, Patel MR, Cooper LS, Lee KL, Douglas PS. Quality-of-life outcomes with anatomic versus functional diagnostic testing strategies in symptomatic patients with suspected coronary artery disease: results from the PROMISE randomized trial. *Circulation* 2016;133:1995-2007.
17. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, Krenning B, Musters P, Ouhlous M, Liem A, Niezen A, Hunink M, de FP, Nieman K. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016;37:1232-1243.
18. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, Le Cocq D'armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:16-26.
19. Gaur S, Ovrehus KA, Dey D, Leipsic J, Botker HE, Jensen JM, Narula J, Ahmadi A, Achenbach S, Ko BS, Christiansen EH, Kaltoft AK, Berman DS, Bezerra H, Lassen JF, Norgaard BL. Coronary plaque quantification and fractional flow reserve by coronary computed tomography angiography identify ischaemia-causing lesions. *Eur Heart J* 2016;37:1220-1227.
20. Douglas PS, De BB, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Gutberlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtnr G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Chiswell K, Cyr D, Wilk A, Wang F, Rogers C, Hlatky MA. 1-year outcomes of FFRct-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:435-445.
21. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, Dorfs S, Jander N, Arepalli CD, Gick M, Buettner HJ, Leipsic J, Langer M, Neumann FJ, Ruile P. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J* 2016;37:2263-2271.
22. Gunduz S, Ozkan M, Kalcik M, Gursoy OM, Astarcioglu MA, Karakoyun S, Aykan AC, Biteker M, Gokdeniz T, Kaya H, Yesin M, Duran NE, Sevinc D, Guneyu T. Sixty-four-section cardiac computed tomography in mechanical prosthetic heart valve dysfunction: thrombus or pannus. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003246.
23. Suh YJ, Hong GR, Han K, Im DJ, Chang S, Hong YJ, Lee HJ, Hur J, Choi BW, Chang BC, Shim CY, Kim YJ. Assessment of mitral paravalvular leakage after mitral valve replacement using cardiac computed tomography: comparison with surgical findings. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004153.
24. Girdauskas E, Rouman M, Disha K, Fey B, Dubslaff G, Theis B, Petersen I, Gutberlet M, Borger MA, Kuntze T. Functional aortic root parameters and expression of aortopathy in bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1786-1796.
25. Garcia J, Barker AJ, Murphy I, Jarvis K, Schnell S, Collins JD, Carr JC, Malaisrie SC, Markl M. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging-based characterization of aortic morphometry and haemodynamics: impact of age, aortic diameter, and valve morphology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:877-884.
26. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Karunaharamoorthy A, Trauzeddel RF, Barker AJ, Blaszczyk E, Markl M, Schulz-Menger J. Evaluation of aortic blood flow and wall shear stress in aortic stenosis and its association with left ventricular remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004038. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004038.
27. Turkbey EB, Nacif MS, Guo M, McClelland RL, Teixeira PB, Bild DE, Barr RG, Shea S, Post W, Burke G, Budoff MJ, Folsom AR, Liu CY, Lima JA, Bluemke DA. Prevalence and correlates of myocardial scar in a US cohort. *Jama* 2015;314:1945-1954.
28. Chin CW, Messika-Zeitoun D, Shah AS, Lefevre G, Bailleul S, Yeung EN, Koo M, Mirsadraee S, Mathieu T, Semple SI, Mills NL, Vahanian A, Newby DE, Dweck MR. A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016;37:713-723.
29. Hinojar R, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Doltra A, Kelle S, Khan S, Rogers T, Arroyo UE, Cummins C, Carr-White G, Nagel E, Puntmann VO. T1 Mapping in discrimination of hypertrophic phenotypes: hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy: findings from the Imaging 9 international t1 multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003285.
30. Mordi I, Carrick D, Bezerra H, Tzemos NT. T1 and T2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:797-803.
31. Rommel KP, von RM, Latuscynski K, Oberueck C, Blazek S, Fengler K, Besler C, Sandri M, Lucke C, Gutberlet M, Linke A, Schuler G, Lurz P. Extracellular volume fraction for characterization of patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1815-1825.
32. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Fahrenbach F, Frank C, Grothoff M, de WS, Rommel KP, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1800-1811.
33. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, Hinojar R, Doltra A, Varma N, Child N, Rogers T, Suna G, Arroyo UE, Goodman B, Khan S, Dabir D, Herrmann E, Zeiher AM, Nagel E. T1-Mapping and outcome in nonischemic cardiomyopathy: all-cause mortality and heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:40-50.
34. Lurz P, Serpytis R, Blazek S, Seeburger J, Mangner N, Nock T, Ender J, Mohr FW, Linke A, Schuler G, Gutberlet M, Thiele H. Assessment of acute changes in ventricular volumes, function, and strain after interventional edge-to-edge repair of mitral regurgitation using cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1399-1404.
35. Lee JM, Kim CH, Koo BK, Hwang D, Park J, Zhang J, Tong Y, Jeon KH, Bang JI, Suh M, Paeng JC, Cheon GJ, Na SH, Ahn JM, Park SJ, Kim HS. Integrated myocardial perfusion imaging diagnostics improve detection of functionally significant coronary artery stenosis by 13N-ammonia positron emission tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004768.
36. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, Dall'armellina E, Prasad A, Bijsterveld P, Foley JR, Mangion K, Sculpher M, Walker S, Everett CC, Cairns DA, Sharples LD, Brown JM. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: The CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1051-1060.
37. Clements IP, Kelkar AA, Garcia EV, Butler J, Chen J, Folks R, Jacobson AF. Prognostic significance of (123)I-mIBG SPECT myocardial imaging in heart failure: differences between patients with ischaemic and non-ischaemic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:384-390.
38. Hachamovitch R, Nutter B, Menon V, Cerqueira MD. Predicting risk versus predicting potential survival benefit using ¹²³I-mIBG imaging in patients with systolic dysfunction eligible for implantable cardiac defibrillator implantation: analysis of data from the prospective ADMIRE-HF study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.003110.
39. McArdle B, Shukla T, Nichol G, deKemp RA, Bernick J, Guo A, Lim SP, Davies RA, Haddad H, Duchesne L, Hendry P, Masters R, Ross H, Freeman M, Gulenchyn K, Racine N, Humen D, Benard F, Ruddy TD, Chow BJ, Mielniczuk L, DaSilva JN, Garrard L, Wells GA, Beanlands RS. Long-term follow-up of outcomes with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted manage-

ment of patients with severe left ventricular dysfunction secondary to coronary disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004331.

40. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, Agostini D, Weiland F, Chandna H, Narula J. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2212-2221.

41. Christensen TE, Bang LE, Holmvang L, Skovgaard DC, Oturai DB, Soholm H, Thomsen JH, Andersson HB, Ghotbi AA, Ihlemann N, Kjaer A, Hasbak P. (123)IMIBG scintigraphy in the subacute state of Takotsubo cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:982-990.

42. Caobelli F, Wollenweber T, Bavendiek U, Kuhn C, Schutze C, Geworski L, Thackeray JT, Bauersachs J, Haverich A, Bengel FM. Simultaneous dual-isotope solid-state detector SPECT for improved tracking of white blood cells in suspected endocarditis. *Eur Heart J* 2016; pii: ehw231. [Epub ahead of print] 43. Nakahara T, Iwabuchi Y, Murakami K. Diagnostic performance of 3D bull's eye display of SPECT and coronary CTA fusion. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:703-711.

43. Maffessanti F, Patel AR, Patel MB, Walter JJ, Mediratta A, Medvedofsky D, Kachenoura N, Lang RM, Mor-Avi V. Non-invasive assessment of the haemodynamic significance of coronary steno-

sis using fusion of cardiac computed tomography and 3D echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; pii: jew147. [Epub ahead of print]

44. Bala G, Blykers A, Xavier C, Descamps B, Broisat A, Ghezzi C, Fagret D, Van CG, Caveliers V, Vanhove C, Lahoutte T, Droogmans S, Cosyns B, Devoogdt N, Hernot S. Targeting of vascular cell adhesion molecule-1 by 18F-labelled nanobodies for PET/CT imaging of inflamed atherosclerotic plaques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1001-1008.

45. Bulluck H, White SK, Frohlich GM, Casson SG, O'meara C, Newton A, Nicholas J, Weale P, Wan SM, Sirker A, Moon JC, Yellon DM, Groves A, Menezes L, Hausenloy DJ. Quantifying the area at risk in reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction patients using hybrid cardiac positron emission tomography-magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e003900. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003900.

46. Rischpler C, Dirschinger RJ, Nekolla SG, Kossmann H, Nicolosi S, Hanus F, van MS, Kunze KP, Meinicke A, Gotze K, Kasrati A, Langwieser N, Ibrahim T, Nahrendorf M, Schwaiger M, Laugwitz KL. Prospective evaluation of 18F-Fluorodeoxyglucose uptake in postischemic myocardium by simultaneous positron emission tomography/magnetic resonance imaging as a prognostic marker of functional outcome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004316. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004316.

Авторско право: *Victoria Delgado et al; The year in cardiology 2016: imaging. Eur Heart J* 2017; 38 (6): 390-399. doi: 10.1093/eurheartj/ehw633. Публикувано от името на European Society of Cardiology. Всички права запазени. © *Victoria Delgado et al.*, 2017. Моля, изпращайте съобщения, свързани с даване на разрешения, на електронен адрес: journals.permissions@oup.com

Отказ от отговорност относно лекарства и материала: Споменаването на търговски имена, организации, разпространяващи търговски продукти, и включването на рекламни съобщения в списанието не означава, че това е направено с одобрението на *European Heart Journal*, редакторите, редакционната колегия, *Oxford University Press* или организация, в която членуват авторите. Редакторите и издателите са предприели всички подходящи предпазни мерки за потвърждаването на имената и дозите на лекарствата, резултатите от експерименталната работа и клиничните данни, публикувани в списанието. Крайната отговорност за употребата и дозирането на лекарствата, споменати в списанието, и за тълкуването на публикуван материал се носи от практикуващия лекар, а редакторите и издателят не поемат отговорността за вреди, произтичащи от грешка или пропуски в списанието. Моля, информирайте редакторите за грешки. Мненията, които са изразени в *European Heart Journal*, принадлежат на авторите и съавторите и не отразяват задължително мнения на *European Society of Cardiology*, редакторите, редакционната колегия, *Oxford University Press* или на организация, в която членуват авторите. *OUP (Oxford University Press)* и *ESC (European Society of Cardiology)* не са отговорни или по никакъв начин не носят отговорност за точността на превода, за грешки, пропуски или неточности, или за следствия, произтичащи от тях. Д-р Максим Хазан носи еднолична отговорност за превода, публикуван в тази препечатка.

Copyright: *Victoria Delgado et al; The year in cardiology 2016: imaging. Eur Heart J* 2017; 38 (6): 390-399. doi: 10.1093/eurheartj/ehw633. Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © *Victoria Delgado et al.*, 2017. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Drug and Material Disclaimer: The mention of trade names, commercial products organizations, and the inclusion of advertisements in the journal does not imply endorsement by the *European Heart Journal*, the editors, the editorial board, *Oxford University Press* or the organization to which the authors are affiliated. The editors and publishers have taken all reasonable precautions to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in the journal. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in the journal and in interpretation of published material lies with the medical practitioner, and the editors and publisher cannot accept liability for damages arising from any error or omissions in the journal. Please inform the editors of any errors. The opinions expressed in the *European Heart Journal* are those of the authors and contributors, and do not necessarily reflect those of the *European Society of Cardiology*, the editors, the editorial board, *Oxford University Press* or the organization to which the authors are affiliated. *OUP* and the *ESC* are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefore. Maxim Hazan, MD, is solely responsible for the translation published in this reprint.

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

При изпращане на материала се попълва **ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА СЪГЛАСИЕ** от всички членове на авторския колектив.

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, Gibbons RJ. 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.