МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО СЪРДЕЧНО – СЪДОВА ХИРУРГИЯ
УМБАЛ „СВЕТА ЕКАТЕРИНА“ ЕАД
Изпълнителен директор:
Проф. Д-р. Генчо Начев, д.м.н.

Проф. Д-р Димитър Георгиев Петков, дм
Завеждащ клиника Сърдечна Хирургия

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ТЕРМИНАЛНАТА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на научна степен:

„ДОКТОР НА МЕДИЦИНСКИТЕ НАУКИ“

Област на висше образование – 7. Здравеопазване и Спорт
Професионално направление 7.1 Медицина
Научна специалност Сърдечно-съдова Хирургия

Шифър 03.01.49

СОФИЯ
2016г.

Дисертационният труд е написан на 163 машинописни страници и е онагледен с 37 диаграми, 39 таблици, 26 фигури, 19 снимки и 2 схеми. Библиографската справка съдържа 153 литературни източника, от които 1 на кирилица и 152 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 06. Декември 2016г. от 15:00 часа в аудиторията на „Аула максима“ на УМБАЛ „Св. Екатерина“.
Гр. София, бул. „Пенчо Славейков“ №52А пред научно жури в състав:

1. *Проф. д-р Генчо Начев, дмн*
2. *Проф. д-р Людмил Боджиев, дмн*
3. *Проф. д-р Йовчо Топалов, дмн*
4. *Доц. д-р Боян Баев, дм*
5. *Доц. д-р Румен Илиев, дм*
6. *Доц. д-р Владимир Коларов, дм*
7. *Доц. д-р Заприн Въжев, дм*

Резрвни членове:

1. *Проф. д-р Тодор Захариев, дмн*
2. *Проф. д-р Владимир Данов, дм*
3. *Доц. д-р Пламен Панайотов, дм*

Материалите по защитата за на разположение в отдел „Наука“ на Медицински Факултет към Медицински Университет – София, както и на интернет страницата на Медицински Унивеерситет – София.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения

АТ - Азитиоприн
БТЕ - Белодробен тромбоемболизъм
ВСМ - Вродена сърдечна малформация
ГК - Глюкокортикоид
ДК(RV) - Дясна камера
ДКМП - Дилатативна кардиомиопатия
ДП - Дясно предсърдие
ДСК - Дясна сърдечна какетеризация
Е - Еверолимус
ЕКК - Екстракорпорално кръвообращение
ЕКМО – Екстракорпорална мембанна оксигенация
ЕхоКГ – Ехокардиография
ИАТ – Изпълнителна Агенция по Трансплантация
ИБС - Исхемична болест на сърцето
ИДКМП - Идиопатична дилатативна кардиомиопатия
ИФЛК(LVEF) - Изтласкваща фракция на лявата камера
КАТ - Компютърна аксиална томография
КМП - Кардиомиопатоя
ЛП - Ляво предсърдие
ЛК(LV) - Лява камера
ЛСК - Лява сърдечна катетеризация
МЗ – Министерство на Здравеопазването
МИ - Миокарден инфаркт
ММ - Микрофенолатмофетил
НСИ - Национален Статистически институт
НЦОЗА - Национален Център за Обществено Здраве и Анализи
ОСТ - Ортотопна сърдечна трансплантация
ПЕТ - Позитронна емисионна томография
ПМ - Предсърдно мъждене
ПТ - Предсърдно трептене
С - Сиролимус
СН - Сърдечна Недостатъчност
СКАГ - Селективна коронарна ангиография
ТСН - Терминална Сърдечна Недостатъчност

Т - Такролимус
ФИ - Фракция на изтласкване
ФК - Функционален клас
Ц - Циклоспорин
ЯМР - Ядрено магнитен резонанс

Използвани съкращения

ACCAHA - American College of Cardiology–American Heart Association
CVVH - Хронична вено-венозна хемофилтрация
CRT - Cardiac resynchronization therapy
CI - Cardiac index
CO - Cardiac output
ECMO - Екстракорпорална мембанна оксигенация
HTx - Heart transplantation
IABP - Intra aortic balloon pump
ICD - Implantable Cardioverter Defibrillator
ISHLT - International Society for Heart and Lung Transplantation
LVAD - Left ventricular assist device
NYHA - New York Heart Association
PM - Pacemaker
PPM - Permanent pacemaker
TAH - Total artificial heart
VAD - Ventricular assist device

I. Увод

Сърдената недостатъчност (СН) е основен здравословен проблем в световен мащаб. От СН в Европа страдат над 10 милиона пациента, а за Северна Америка тази бройка е приблизително 5,7 милиона. В България по данни на Националния Център за Обществено Здраве и Анализи (НЦОЗА) само за миналата(2015г.) година от СН са починали 20283 от които 10781 жени и 9502 мъже. Аналогични са данните и за годините назад до 2010 г. (2010г.-22982, 2011г.-24097, 2012г.-18532, 2013г.-19100 и 2014г.-20857). Трябва да се отбележи ,че това са болните в крайна форма на СН, а популацията на заболелите е в пъти по-голяма. С нарастване на възможностите на съвременната медицина и подобрените условия на живот през последните десетилетия, се забелязва значително увеличаване на продължителността на живота. Като последствие от това застаряване на населението се наблюдава значително увеличение на процента на хоспитализациите, заболеваемостта и смъртността, дължащи се на СН. Това заболяване е с голяма социална значимост тъй като ангажира в по-голямата си част хора в активна трудова възраст. Това определя неговата значителна актуалност и изключително силен социален отзвук.

II. Цел

Да се направи сравнителен анализ на резултатите при пациенти оперирани по метода на бикавалната ортотопна сърдечна трансплантация с този на стандартната биатриална, както и да се определи ролята на устройствата за подпомагане помпената функция на сърцето, като временна или постоянна мярка при лечението на терминалната сърдечна недостатъчност.

III. Задачи

За осъществяване на тази цел си поставихме следните задачи:

1. Да се определи каква е средногодишната нужда от сърдечни трансплантации за България, при пациенти с ТСН и какъв процент от тях се оперират реално.
2. Да се определи каква е морбидността при пациентите трансплантирани по метода на биатриалната ОСТ в сравнение с тази на пациентите оперирани по бикавалната хирургична техника.
3. Да се установи има ли разлика в смъртността между изследваните групи трансплантирани пациенти (биатриални и бикавални)
4. Кои са най-често срещаните усложнения при вече трансплантирани пациенти и какво е тяхното лечение.
5. Какъв е процента на пациенти с ТСН с имплантирани устройства за подпомагане помпената функция на сърцето и колко от тях се трансплантирани след това.
6. Да се определи какво е качеството на живот при вече трансплантираните пациенти и колко от тях са възстановили трудоспособността си.
7. На базата на постигнатите резултати да се изготви алгоритъм за лечение на пациентите с ТСН у нас.

VI. Материали и методи

Погледнато от историческа гледна точка първият период в развитието на сърдечната трансплантация в България обхваща три годишен период 1986г.-1988г.. Анализ на този период е невъзможен поради факта, че цялата документация за тези години е унищожена във връзка с възродителния период и единствените данни са направени на базата на събеседване с някои от участниците в тези първи пионерски стъпки на сърдечната трансплантация в България.

Извършени са шест сърдечни трансплантации от екипите на Проф. А.Чирков, Проф.Г.Начев, Проф.Л.Бояджиев и Доц.Мишев. Двама от пациентите са деца за които има публикация на IIIят национален конгрес по кардиология(1987г.) Първата трансплантация е извършена от Проф. Чирков на 14.05.1986г. на дете, а втората е извършена от Проф. Бояджиев и е първата на възрастен пациент у нас. Максималната преживяемост за този първи пионерски период е 1год. 9 месеца-на първото трансплантирано дете!

Второят период в историята на сърдечната трансплантация в България е значително по-богат на клиничен материал още-повече, че той съвпада и с началото на имплантация а системи за подпомагане помпената функция на сърцето-т.н. “изкуствени сърца“. Този период обхваща годините 2003-ноември 2015. Трансплантирани са общо 42 пациента и в зависимост от използваната оперативна техника те могат да се разделят на две основни групи:

I група-пациенти трансплантирани по метода на Shumway& Lower
18 пациента с биатриална сърдечна трансплантация
оперирани в периода 2003-2009г.

II група- пациенти трансплантирани по метода на Sievers
24 пациента с бикавална сърдечна трансплантация
Оперирани в периода 2010-2015г.

Критерии за включване:

NYHA III-IV;

Възраст под 65 г.;

ИФ на ЛК < 20%;

Прогноза за едногодишна преживяемост < 75%;

PC > 25 mmHg;

Намалена VO2 < 10 ml/kg/min;

Изчерпани възможности на медикаментозна и хирургична терапия;

Психична нагласа и социален статус на пациента

Критерии за изключване

NYHA I-II

Възраст над 65 г.;

Фиксирана белодробна хипертония (съпротивление над 4 Wood единици);

Транспулмонарен градиент над 14 mmHg (12);

Активна инфекция;

Захарен диабет;

Бъбречна недостатъчност;

Чернодробна недостатъчност;

Генерализирана атеросклероза;

Неоплазма;

Кахексия;

Лош социален статус.

В следващите раздели ще бъдат разгледани подробно клиничната картина, диагностиката при пациентите от различните групи, използваните оперативни методики, обсъдени следоперативните резултати и дискутирани следоперативните усложнения.

През месец ноември 2015 г. бе осъществен контакт с 42 оперирани пациенти (или техните близки в случай, че болният е починал) с оглед оценка на състоянието им.

Първоначалното конструиране на данните беше извършено с помоща на индивидуални фишове, отразяващи набор от 25 различни параметъра.

При статистическата обработката на информацията бяха използвувани основно описателни методи и методи за оценка, както и методи за проверка хипотези :

1. Описателни методи и методи за оценка

1.1. Вариационен анализ на количествени променливи-средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум

1.2.Чесотен анализ на качествени променливи(номинали и рангови), които включват абсолютни честоти, относителни честоти(в проценти), кумулативни относителни честоти(в проценти)

1.3.Графични изображения-хистограми, boxplot.

2. Методи на проверка хипотези

2.1. Параметрични

2.1.1.Т-Тест за две независими извадки- проверка на равенство на две средни

2.2. Непараметрични методи

2.2.1.Методи на Колмогоров-Смирнов и Shapiro-Wilk – проверка за нормалност на разпределението количествена променлива.

2.2.2. Методи Chi-square , Fisher's exact test -търсене на връзка между две качествени променлив

Когато $p > 0.05$ се приема нулевата хипотеза, т.е.между променливите не съществува статистически значима зависимост в популацията, от която е направена случайната извадка на данните.

Когато $p \leq 0.05$ нулевата хипотеза се отхвърля, т.е. стига се до извода, че между променливите има статистически значима зависимост в популацията, от която по случаен начин е направена извадката с данните.

Максимално се използвуваха стандартните процедури на статистическите тестове и дизаин на моделиране по обичаен начин.

3. Етиология и рискови фактори

Разглеждайки основните рискови фактори имащи отношение към появата на ТСН, можем да кажем, че в болшинството от пациентите не може да се установи причината водеща до развитие на заболяването – ИДКМП (34 пациента). При двама от пациентите се установиха данни за прекаран предварително миокардит, ВСМ водещи до ТСН намерихме при 3 пациента, ИБС с познатите й рискови фактори при 2 пациента и хипертрофична кардиомиопатия при 1 пациент.

Седем от пациентите с ИДКМП свързват заболяването си прекарана преди това остра вирусна инфекция

4. Клинична картина

4.1. Предоперативни симптоми

4.1.1. Задух

Задухът при болните с ТСН градираше в няколко степени:

- задух при физически усилия- зависи от степента на физ. усилие и се характеризира с ускорено и повърхностно дишане (тахипнея)
- ортопнея – задух който се явява в легнало положение и намалява или изчезва няколко минути след като болния заеме седнало или изправено положение.

Двете състояния са израз на венозен и капилярен застой.

В плацентната популация която разглеждаме срещаме гореизброените симптоми при 12 от болните. Разпределението им по групи е 7 пациента в първа група и 5 пациента във втора група.

Общото, което обединява тези две състояния е че всичките болни страдат от сърдечна недостатъчност, но тя не е застойна или ако има застой, то той е преходен и бързо отзвучава.

4.1.2. Белодробен застой и белодробен оток

-кардиална астма – пристъпния нощен задух също така е характерен признак на ЛК дисфункция и се дължи на интерстициален белодробен застой. Среща се babприпри 14 от болните. Разпределението им по групи е 6 пациента в първа група и 8 пациента във втора група.

-задух в покой – е резултат на постоянен интерстициален оток , алвеоларен оток, плеврални изливи и белодробна хемосидероза.
Клинично се проявява с кашлица, която в началото е суха и се появява в легнало положение особено нощем или при физ. усилия , а по-късно става продуктивна с гъсти жилави белезникави, ръждиви или кървави храчки (хемофтизис).
На аускултация се чуват множество дребни влажни хрипове.
Това състояние се намери при 16 пациента от изследваната популация - 5 пациента в първа група и 11 пациента във втора група.

-белодробен оток – характеризира се с тежък задух; болните заемат принудително седящо положение; дишането е ускорено (30-40/мин.), шумно, клокочещо, като хриповете се чуват на разстояние; кашлицата е дразнеща; болните отделят голямо количество розови пенести храчки. На аускултация се чуват множество крепитации, разнокалибрени сухи, влажни и свиркащи хрипове, първоначално в белодр. основи а по-късно в целият бял дроб двустранно.
В нашето проучване пациенти в това състояние не бяха трансплантирани.

4.1.3. Ритъмни и проводни нарушения

Ритъмните и проводните нарушения на сърцето при пациентите с ЛК дисфункция показаха голяма гама от разнообразие и зависеха от локализацията, големината и остротата на процеса.
Те включват: синусова тахикардия, синусова брадикардия, дисфункция на SA- възела, предсърдно трептене, предсърдно мъждене, нодален ритъм, камерна екстрасистолия, камерна тахикардия, камерна фибрилация, идиовентрикуларен ритъм и камерна асистолия.
От проводните нарушения – AV блок първа и втора степен, пълен AV блок, ляв преден или заден фасцикуларен блок, десен бедрен блок и др.
Освен това при някои пациенти с ЛК дисфункция и повишено налягане на камерно пълнене корелира с Т3 галопния ритъм.

4.1.4.Кардиогенен шок

Клинично кардиогенния шок се характеризира с няколко основни параметъра: систолно артериално налягане под 80mmHg при липса на хиповолемия; периферен вазоспазъм със студени крайници, промени в менталния статус и диуреза по малка от 20мл/ч; сърдечен индекс (СИ) < 1,8 л/мин/м2; средно пулмо-капилярно налягане > 18mmHg; тахикардия; системно съдово съпротивление > 2400dyn/cm5.

В разглежданата от нас пациентна популация, пациенти с клинична картина на кардиогенен шок не бяха подложени на сърдечна трансплантация.

Тук трябва да отбележим, че на трима пациенти с клиника на кардиогенен шок и ТСН, бяха имплантирани системи за подпомагане на системната циркулация т. нар. „изкуствени сърца“.

Освен горе изброените симптоми и синдроми при групата на трансплантираните пациенти включени в изследването се намериха и някои други:

- дясностранна сърдечна недостатъчност като късен резултат на ЛК дисфункция - 12 пациента (28,6%)
- намален бъбречен кръвоток (резултат на хиподебитен синдром)-задръжка на натрий и вода-отоци
- мускулна отпадналост и муск. слабост в резултат на хипоперфузия
- цианоза в резултат на недостатъчен тъканен кръвоток и повишено отдаване на О2 към тъканите

Последните три състояния са резултат на хиподебитния синдром на пациенти с ЛК дисфункция и се намериха при 24 (57,1%) от изследваните болни.

Освен тези симптоми макар и в много малък процент се намериха и алтернираш пулс, Т3 и Т4 галопен ритъм, Чейн-Стокс дишане, последвано от периоди на бързо и дълбоко дишане (хиперпнея) с периоди на спиране на дишането, както и различни други оплаквания.

4.2 Диагноза

Диагнозата на пациентите с ТСН се базира на:

4.2.1.Анамнеза

Наличието на типични оплаквания, изброени по-горе в клиничната картина и особено когато те са съпроводени от задух, кашлица и ограничения във физ. капацитет прави диагнозата много вероятна. Тяхното отсъствие не я изключва.

4.2.2.Физикално изследване

Обективно изследване на сърцето. Палпаторно могат да се доловят патологични прекордиални пулсации, ектопично левокамерно сътресение при диссинергия или ЛК-аневризма, при митрална регургитация върхът е латерално изместен, хипердинамичен, повдигащ. Аускултаторно при усложнения от страна на сърцето могат да се появят патологични шумови находки: перикардно триене в случай на Pericarditis epistenocardica, митрална инсуфициенця вследствие на папиларно-мускулна дисфункция или руптура на папиларен мускул, сърдечна дилатация с релативна инсуфициенция на митралната клапа. От аускултация на белия дроб могат да се открият влажни хрипове, израз на белодробен застой при левостранна СН.

4.2.3. ЕКГ:

При пациентите с ТСН дължаща се на ИБС ЕКГ в покой е нормална. При стабилна ангина III-IV ФК, явяваща се в покой се установявят исхемични ST-T промени (хоризонтална или десцендентна депресия, или елевация на сегмента, негативиране на Т-вълната) изчезващи спонтанно или след прилагането на медикамент. При нестабилна стенокардия –50-60% от болните по време на болковите пристъпи се наблюдават същите ST-T промени, които преминават бързо след спиране на болката.

При пациентите с ИДКМП ЕКГ се характеризира с неспецифични изменения-непълен ЛББ, ЛПХБ, неспецифичен вътрекамерен блок, белези за миокардна исхемия, белези за ЛК хипертрофия,. Може да се наблюдава и псевдоинфарктен образ.

Широк спектър о надкамерни и камерни ритъмни нарушения-надкамерни екстрасистоли, ПМ, ПТ, камерна екстрасистолия (моно- и поли морфни), камерна тахикардия.

При част от пациентите е възможно да отсъстват сигнификантни ЕКГ белези на сърдечна патология.

4.2.4. Holter-ЕКГ запис

Продължителният 24-48h ЕКГ запис е подходящия метод за установяване на интермитентни нарушения на ритъма, проводимостта и връзката им с исхемичните ST-T измененията (ако има такива) в условията на ежедневно натоварване и нощна почивка.

4.2.5. Ехокардиография

Дава възможност за оценка на общата и сегментна кинетика на сърдечния мускул. М-ЕхоКГ показатели, които насочват към наличие на признаци на СН:

-Сегментно нарушение на движенията на част от ЛК-стена или междукамерната преграда, липса на движение (акинезия) - като права ехолиния или парадоксално движение (дискинезия) - в посока навън от ЛК-кухина по време на систола. Тези изменения са израз на исхемично увреждане на кам. стена в различна степен-исхемия, некроза, цикатрикс при исхемична ДКМП.

-Сегментно нарушение на систолното задебеляване или изтъняване на стените.

-Диастолно изтъняване на стените при динамично проследяване и силно повишената им exогенност – израз на хронично увреждане с фиброза на миокарда. Може само да насочи и да даде приблизителна представа за локализацията и обширността на увреждане. 2Р-ЕхоКГ показатели за разпознаване по принцип са еднакви с тези на М-мод, но диагностичната им стойност е значително по-висока. 2Р-ЕхоКГ дава възможност да се визуализира в томографски срезове на различни нива почти цялата (>85%) ЛК и да се определи по-точно качествено и количествено степента на патологичните движения и систолното задебеляване на стените. Засега 2Р-ЕхоКГ вероятно е най-добрият и бързо ориентировъчен неинвазивен метод за анализ на регионалните движения на камерните стени. М-мод не трябва да се използва за определяне на ЛК-обеми при пациентите с ЛК дисфункция, защото асинергията на стените води до големи отклонения и грешки. Общата функция на ЛК може да се определи задоволително точно с 2РЕхоКГ чрез определяне на ФИ по Simpson. При ИБС в някои случаи може да даде при 2Р-ЕхоКГ данни за новопоявили се бързопреходни патологични движения на стените в областта на исхемичното огнище, които изчезват за няколко часа или дни.

Разпознаване на ЛК-аневризма. М-мод има малка сензитивност при разпознаване на ЛК-аневризма. Така може да се открие само голяма аневризма с предно-върхова локализация, обхващаща ЛК-стена на нивото на папиларните мускули. Сензитивността и специфичността на 2РЕхоКГ за разпознаване на ЛК-аневризма са много високи(93-100%) и дава възможност за определяне локализацията и големината на аневризмата както и да се направи преценка за функцията на останалата част на ЛК. Показателите за разпознаване на ЛК-аневризма с 2РЕхоКГ са:

- 1.Патологична форма на ЛК-кухина и ограничено издуване на ЛК-стена навън от контура на останалата стена, както в систола, така и в диастола.
- 2.Стената на аневризмата е по-тънка от останалата стена на ЛК и е с парадоксално движение.
- 3.”Шийката” на аневризмата към останалата кухина на ЛК е широка и често има ръб с изпъкване към основата. ЕхоКГ има възможност при МИ да си разпознаят със задоволителна точност псевдоаневризма на ЛК, перикарден излив с различна генеза.

4.2.6. Рентгенография

Отстъпва пред редица други неинвазивни методи. Рентгенографиата може да бъде напълно нормална даже при пациенти с напреднало заболяване. В случаите, при които са налице разширена лява камера и/или аневризма, графията показва локализирано изпъкване на левокамерната стена в близост до сърдечния връх. При застойна левокамерна слабост графията показва белодробен застой, оток при увеличени сърдечни граници. Разширена хилусна сянка, маркиране на интерлоб/линии на Кери/. Диференциране от истинска лев камерна анархизма дава латерографията ,на която паракардиалната масата е назад докато истинската аневризма се разполага по-напред. Ренгенографската картина на синдрома на Dressler се представя с уголемяване и изглаждане на сърдечния контур от перикардния излив, плеврален излив и уплътняване на долния белодробен ръб.

4.2.7. Компютърна аксиална томография /КАТ/

КАТ стана метод подходящ за изследване на сърдечните стуктури в последните години, когато стандартните скенери бяха модифицирани и се въведоха ЕКГ синхронизираната КАТ и свръхбързите милисекундни скенери. Те позволиха да се преодолее проблема с движението на сърцето и гръдния кош.

Оценка на регионална кинетика. Количественото определяне на задебеляването и насоченото навътре движение на миокардната стена в систола е особено полезно за оценка на регионалната кинетика при пациенти с исхемична ЛК дисфункция. Съобщава се, че свръхбързата КАТ в комбинация с контрастно усилване показват нарушения в регионалната кинетика, като резултатите съвпадат в 91% с тези получени с лява вентрикулография.

Миокардна перфузия: Използва се свръхбърза КАТ с контрастиране. Плътността на миокардните зони се измерва в последователни 50msec образи получени във фазата на контрастиране. Конструират се криви време/плътност, анализирането на които се използва за оценка на миокардната перфузия.

4.2.8. Ядрено-магнитен резонанс /ЯМР/

В клиничната практика ЯМР се използва установяване на патологично променена анатомия. В последните години с въвеждането на кине - ЯМР стана възможно приложението на метода за количествена оценка на регионалната и глобалната функция на лява и дясна камера. ЯМР е точен метод за визуализирана на изтъняване и аневризмално разширяване на стената,наличието на пристенни тромби. Като цяло обаче ролята на ЯМР при оценка на ДКМП все още е ограничена и използването на метода не е рутинно в практиката.

4.2.9. Радиоизотопна диагностика

Перфузионна сцинтиграфия с Talium 201. След въвеждане на радиофармацефтика се регистрират образите на лява камера в три проекции: фасова, полустранична и странична. Изследването със SPECT (еднофотонна емисионна компютърна томография)е по-прецизно. Чувствителността на метода и неговата специфичност достига 90%. Talium 201 е аналог на калия и се натрупва в клетките на здравия миокард, като натрупването е правопропорционално на перфузията.

В норма се визуализира само миокарда на лява камера, с полулунен образ и хомогенно натрупване на радионуклида. Зоните със смутена перфузия се проявяват като дефекти в натрупването. Изследването се извършва в покой и при физическо натоварване за разграничаване на реверзибилните (израз на исхемия при натоварване) от необратимите дефекти(трайно нарушена перфузия-цикатрикс). Освен визуален анализът може да бъде и количествен. Разпределението при физичско натоварване и при покой се изразява количесвено по сегменти или в сравнение с профилни криви.

Антимиозинова сцинтиграфия-натоварените с радионуклидни антитела се отлагат в зоната на некроза на миокарда.

Радионуклидна вентрикулография. Целта на метода е оценка на регионалната и глобална функция на лява камера. Основава се на регистрация в динамика на образите на активноста в лява камера в процеса на сърдечния цикъл. Възможните варианти за провеждане на изследването са:

А/Регистриране на образите при първия пасаж на активността, означавана като динамична вентрикулография. Използва се Technecium-99m пертехнетат. Обработват се образите от избрани “зони на интерес” и се получават криви време/активност. Определят се образите на крайна диастола и крайна систола с последващи изчисления на фракцията на изтласкване (глобална и по сектори с определяне в последния случай на зони с хипо- и акинезия).

Б/ Радионуклеидна вентрикулография в условия на настъпило равновесие на активността (еквилибриум вентрикулография). Използват се маркирани маркери in vivo или in vitro с Technecium-99m.След 15min се регистрират образите на лява камера от няколкостотин сърдечни цикли. Чрез ЕКГ синхронизиране се маркират образите в крайна диастола от избрани “зони на интерес” и се получават криви време/активност. Чрез компютърна обработка се изчисляват фракцията на изтласкване (глобална и по сектори), както и обработването на амплитудата и фазата в движението на лява камера. На амплитудния образ се визуализират само движещи се структури, а на фазовия последователността на контракциите. Двата образа се интерпретират едновременно с определяне на зони с хипо- и акинезия. Изследването се провежда в покой и при физ. натоварване

Позитронно-емисионна томография/ПЕТ/ Нов обещаващ метод, който използва позитронни емитери - изотопи на флуора, въглерода, кислорода, азота, които са аналози на нормално участващите в метаболизма елементи. Тяхното натрупване визуализира зоните с метаболизъм. ПЕТ е много точен метод за оценка на виталната, но слабо перфузирана област, т.нар. миокард в хибернация. Това диференциране е от значение за прогнозиране на резултата от провеждането на реваскуларизационни процедури или нуждата от трансплантация на сърце.

4.2.10. Сърдечна катетеризация/СК/.

Бива лява/ЛСК/ и дясна/ДСК/.

ЛСК включва селективна коронарна ангиография/СКАГ/ и лява вентрикулография/ЛВГ/.

СКАГ независимо от големия напредък на образните технологии, остава категоричното изследване за установяване на ДКМП, мястото и степента на коронарните лезии ако има такива. Най-широко използваната в света техника за СК е тази на Judkins, чрез стандартен катетър за перкутанна трансфеморална коронарна артериография. Съществуват още техники на Sones, Amplatz и др.

Чрез СКАГ се визуализира само малка част от коронарната циркулация: големите епикардни клонове и техните разклонения от втори, трети и евентуално четвърти порядък. Малките интрамиокардни клончета не се визуализират поради малкия им размер, движението на сърдечната стена и ограниченията в разделителната способност на киноангиографските образни системи.

Получените образи дават възможност за оценка на степента и вида на стенозите ако има такива, типа коронарна циркулация и определяне на по-нататъшната реваскуларизация.

ЛВГ-позволява оценка на сегментната и глобалната лявокамерна фунция и показва анатомичните детайли на камерната кухина и клапите. При пациенти с исхемична ЛК дисфункция ЛВГ демонстрира ефекта на коронарната обстукция върху миокардния контрактилитет, хипо-дискинезия,а също така усложненията след миокарден инфаркт-левокамерна аневризма /истинска и лъжлива/, пристенен тромб,междукамерен дефект, установяване на митрална инсуфициенция резултат на папиларно-мускулна дисфункция или руптура на папиларен мускул. Измерват се и наляганията: ЛК систолно 90-140mmHg, диастолно 6-12mmHg. Изчисляват се левокамерния-телесистолен обем индекс 50-90 ml/m^2, теледиастолен обем индекс 15-35ml/m^2

ДСК-изразява се в катетеризиране на десните сърдечни кухини и измерването на наляганията в тях. Най-използван е методът чрез въвеждане на балонен-плаващ катетър тип Swan-Ganz. Измерването на наляганията при болни с ДКМП позволява да се оцени камерната функция и състоянието на кръвообращението чрез: измерване на централно венозно налягане в норма-2-6 mmHg (корелира с теледиастолното налягане на дясна камера); дясна камера систолно 15-28mmHg, теледиастолно 0-8mmHg вклиненото пулмокапикярно налягане PC-6-12 mmHg (корелира с теледиастолното налягане на лява камера), средно налягане в a.pulmonalis PA-8-16mmHg, измерва се сърдечния дебит CO - 3,5 - 5,5 l/min, изчислява се сърдечния индекс CI-2,8-4,2l/min/m^2,системнота SVR-80-120kPa.s/l и пулмонална резистентност PVR-15-25kPa.s/l.

4.3 Предоперативни данни

Всички пациенти страдаха от терминална форма на СН. Стойностите относно параметрите възраст, пол, ФИ и функционален клас са представени нагледно в Таблица 1:

Таблица 1

Параметри	Общ брой пациенти n=42	I-група n=18	II-група n=24	P
Възраст	10 – 60 ср. 39,09г.	10 – 58 г. ср. 38,33г.	22 – 60 ср. 39,66г.	NS 0,731
Пол	7 жени / 35 мъже	4 жени / 14 мъже	3 жени / 21 мъже	NS
ФИ %	От 12% до 35% - средна 22,23%	От 15% до 30% - ср 21,55%	От 12% до 35% - ср. 24,81%	NS 0,270
Функционален клас	Средно 3,53	Средно 3,41	Средно 3,66	NS 0,542

4.3.1. Възраст

Разглеждайки пациентите относно параметри „ Възраст“, установяваме, че най-младият пациент е на 10г., а най възрастният на 60г., като средната възраст за цялата популация е 39,09 години.

Средната възраст за I-група е 38,33г. (от 10г. до 58г.), а за втората е 39,22г.(от 22г. до 60г.).

Обобщаващи статистически характеристики на възрастта по групи и общо са дадени в Таблица 2

Таблица 2.1

Група	N	ЕАС	Median	Minimum	Maximum	Std. Deviation
1	18	38,33	37,00	10	58	12,848
2	24	39,67	41,50	22	60	10,441
Total	42	39,10	39,50	10	60	11,403

Таблица 2.2

	Група	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ВЪЗРАСТ	**1**	,095	18	,200(*)	,968	18	,766
	2	,114	24	,200(*)	,967	24	,583

T-Test

Таблица 2.3

	Група	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ВЪЗРАСТ	**1**	18	38,33	12,848	3,028
	2	24	39,67	10,441	2,131

Таблица 2.4

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ВЪЗРАСТ	**Equal variances assumed**	,525	,473	-,371	40	,713	-1,333	3,594	-8,596	5,930
	Equal variances not assumed			-,360	32,177	,721	-1,333	3,703	-8,874	6,208

Не се установява статистически значима разлика между средните възрасти в двете групи ***(P=0,713)***.

4.3.2.Пол

От всичките 42 пациента 7 са жени, а 35 – мъже в съотношение 1:5. Като разпределението по групи е съответно за I-група – 1:3,5, а за II-група 1:7.

4.3.3.ФИ%

Изтласкващата фракция на цялата пациентна популация беше значително понижена със средна стойност 22,23%, като за I-група – 21,55%, а за II-група 24,81%. (Таблица 3

Таблица 3.1

	Група	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	**df**	**Sig.**	**Statistic**	**df**	**Sig.**
EF-%	**1**	,148	18	,200(*)	,907	18	,076
	2	,132	24	,200(*)	,896	24	,018

Обобщаващи статистически характеристики на EF-% по групи и общо

Таблица 3.2

Група	Mean	N	Std. Deviation	Median
1	21,56	18	6,041	20,50
2	24,88	24	7,568	24,50
Total	23,46	42	7,074	23,00

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Таблица 3.3

	Група	N
EF-%	**1**	18
	2	24
	Total	42

Таблица 3.4

		EF-%
Most Extreme Differences	**Absolute**	,278
	Positive	,056
	Negative	-,278
Kolmogorov-Smirnov Z		,891
Asymp. Sig. (2-tailed)		,405
Exact Sig. (2-tailed)		***,270***
Point Probability		,046

Двуизвадковият тест на Колмогоров-Смирнов показва, че двете групи не се различават по отношение на EF-% ***(P=0,27)***. При този тест се сравняват медианите, а не средните стойности.

4.3.4. Функционален клас

Функционалния клас по NYHA (Диаг. 1 - 1 и 2) за проследените пациенти е както следва:

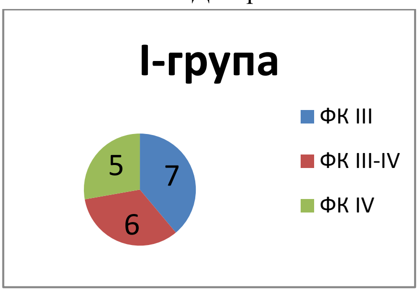
ФК III – 12 пациента;

ФК III-IV – 14 пациента;

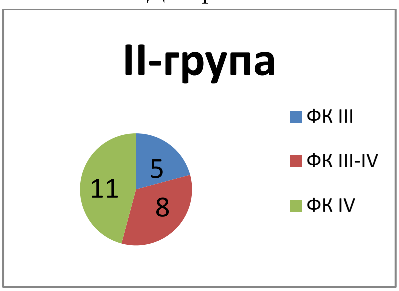
ФК IV – 16 пациента.

За отделните групи:

Диаграма 1.1



Диаграма1.2



Честотно разпределение на ФК (Таблица 4 – 1,2, и 3)

Таблица 4.1

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	(3/4)	14	33,3	33,3	33,3
	3	13	31,0	31,0	64,3
	4	15	35,7	35,7	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

Таблица 4.2

			Група		Total
			1	2	
ФК	(3/4)	Count	6	8	14
		% within Група	33,3%	33,3%	33,3%
	3	Count	7	6	13
		% within Група	38,9%	25,0%	31,0%
	4	Count	5	10	15
		% within Група	27,8%	41,7%	35,7%
Total		Count	18	24	42
		% within Група	100,0%	100,0%	100,0%

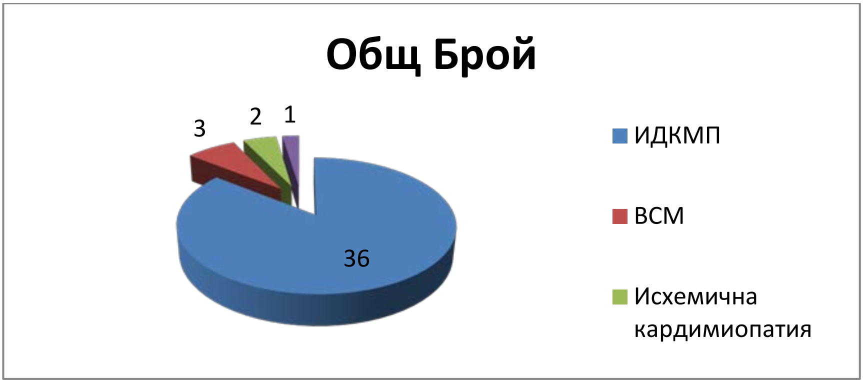
Таблица 4.3

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,197(a)	2	,550	,542
Likelihood Ratio	1,203	2	,548	,542
Fisher's Exact Test	1,222			***,542***
N of Valid Cases	42			

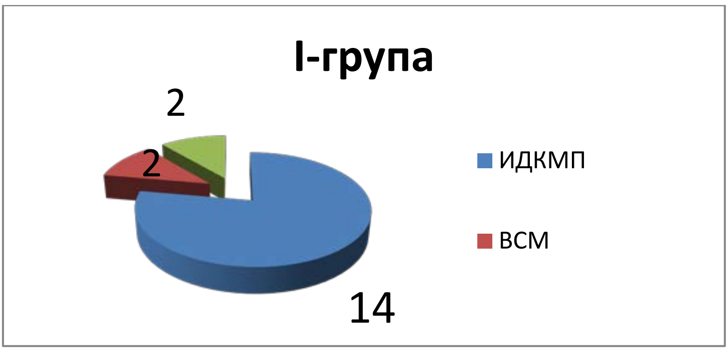
Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между ФК и група в популацията, от която е направена извадката ***(P=0,542)***.

Причините за достигане на тези терминални форми на СН са няколко основни вида заболявания, които са изразени графично в Диаграма 2 (1,2 и 3) и Таблица 5(1,2 и 3): ИДКМП – 36 пациента (двама след прекаран миокардит); ВСМ – 3 пациента; Исхемична кардиомоипатия – 2 пациента;
Хипертрофична кардиомиопатия – 1 пациент

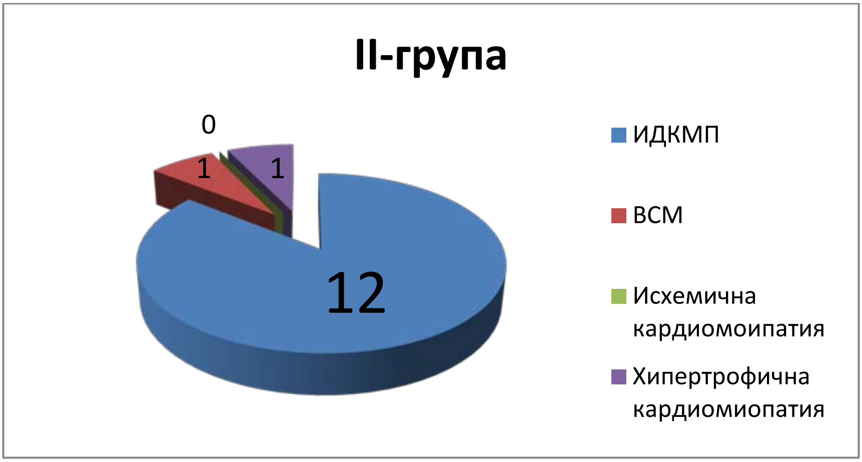
Диаграма 2.1



Диаграма 2.2



Диаграма 2.3



Честотно разпределение по диагнози:

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	**ВСМ**	3	7,1	7,1	7,1
	ДКМП	25	59,5	59,5	66,7
	ДКМП/МИО	2	4,8	4,8	71,4
	ИДКМП	9	21,4	21,4	92,9
	ИСХКМП	2	4,8	4,8	97,6
	Хипер. КМП	1	2,4	2,4	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

Таблица 5.1

Взаимно честотно разпределение диагноза – група

Таблица 5.2

			Група		**Total**
			1	**2**	
ДИАГНОЗА	**ВСМ**	**Count**	2	1	3
		% within Група	11,1%	4,2%	7,1%
	ДКМП	**Count**	10	15	25
		% within Група	55,6%	62,5%	59,5%
	ДКМП/МИО	**Count**	1	1	2
		% within Група	5,6%	4,2%	4,8%
	ИДКМП	**Count**	3	6	9
		% within Група	16,7%	25,0%	21,4%
	ИСХКМП	**Count**	2	0	2
		% within Група	11,1%	,0%	4,8%
	Хипер. КМП	**Count**	0	1	1
		% within Група	,0%	4,2%	2,4%
Total		**Count**	18	24	42
		% within Група	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 5.3

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,569(a)	5	,471	,589
Likelihood Ratio	5,665	5	,340	,597
Fisher's Exact Test	4,420			***,552***
N of Valid Cases	42			

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между диагноза и група в популацията, от която е направена извадката ***(P=0,552).***

От предоперативната оценка на хемодинамичните показатели, за нас най-голямо значение имаше наличието или отсъствието на пулмонална хипертония, както и транспулмоналния градиент и пулмо-капилярното налягане:

-Индиректно измерено налягане в ДК (Диаграма 3-1 и 2) и Таблица 6

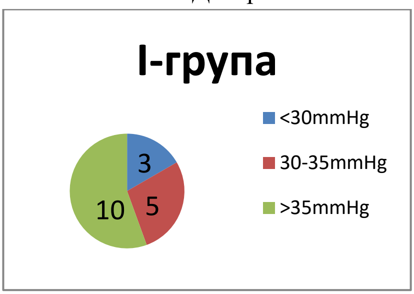
<30mmHg – 13 пациента;

30-35mmHg – 7 пациента;

>35mmHg – 22 пациента.

За отделните групи:

Диаграма 3.1



Диаграма 3.2

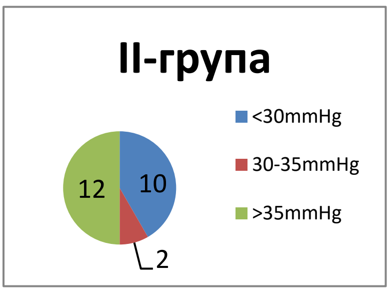


Таблица 6

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		4	9,5	9,5	9,5
	25 mm	1	2,4	2,4	11,9
	БА-19/23, ПК 16/17, ТП.град 4.3mm	1	2,4	2,4	14,3
	ДК-20/7, ТП.град 5mm	1	2,4	2,4	16,7
	ДК 60	1	2,4	2,4	19,0
	ДК 20	1	2,4	2,4	21,4
	ДК 25	2	4,8	4,8	26,2
	ДК 26,5	1	2,4	2,4	28,6
	ДК 28	1	2,4	2,4	31,0
	ДК 30	5	11,9	11,9	42,9
	ДК 35	9	21,4	21,4	64,3
	ДК 40	1	2,4	2,4	66,7
	ДК 42	1	2,4	2,4	69,0
	ДК 43	1	2,4	2,4	71,4
	ДК 45	3	7,1	7,1	78,6
	ДК 48	1	2,4	2,4	81,0
	ДК 50	1	2,4	2,4	83,3
	ДК 51	1	2,4	2,4	85,7
	ДК 56	2	4,8	4,8	90,5
	ДК 57	1	2,4	2,4	92,9
	ДК 65	1	2,4	2,4	95,2
	ЕФ-20, ДК- 90/30, ТП град 7	1	2,4	2,4	97,6
	ПК 30	1	2,4	2,4	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

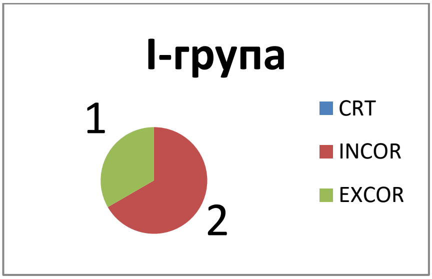
Параметрите на транспулмоналния градиент и пулмо-капилярното налягане не могат да бъдат адекватно анализирани, тъй като много малък брой пациентската популация с извършена сърдечна трансплантация са изследвани предоперативно с Swan-Ganz катетър, а не на всички е направена дясна сърдечна катетеризация.

Някои от пациентите предоперативно бяха в изключително тежко състояние и при тях се наложи поставянето на устройства за ресинхронизираща терапия или системи за подпомагане на системната циркулация (т. нар. изкуствени сърца). Диаграма 4 (1 и 2) и Таблица 7

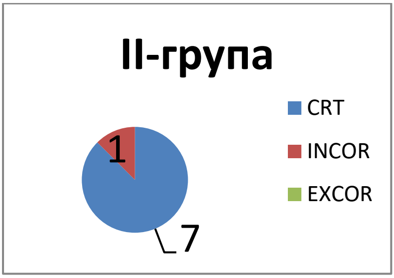
- CRT – 7 пациента;
- INCOR – 3 пациента;
- EXCOR – 1 пациент.

За отделните групи:

Диаграма 4.1



Диаграма 4.2



Честотно разпределение на пациентите с имплантиран VAD.

Таблица 7

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	**(+)BERLIN HARD**	1	2,4	2,4	2,4
	(+)INCOR	3	7,1	7,1	9,5
	0	31	73,8	73,8	83,3
	CRT	7	16,7	16,7	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

V. Хирургично лечение

1. Общи положения

1.1. Оперативен достъп

При всичките 42 сърдечно трансплантирани пациента бе използвана надлъжна срединна стернотомия с последващо отваряне на перикардната торбичка. Последната се поповдига и стабилизира посредством 4 до 5 държалки.

1.2. Екстракорпорална циркулация(ЕКК)

Всичките пациенти са оперирани в условията на тотален кардиопулмонален байпас. След подготовката за канюлиране се извършва пълно хепаринизиране на пациента (300 Е/кг).

При всички 42 пациентите венозната кръв се вземаше чрез поотделно канюлиране на двете празни вени. Артериалното връщане се осъществи чрез канюла във възходящата аорта.

Отбременяването на левите отдели на сърцето се постига чрез поставяне на вент през дясната горна белодробна вена в лявото предсърдие и в последствие във възходящата аорта. При всичките пациенти са използвани мембранни оксигенатори тип Sorin Biomedica. Модификацията на последния Monolyth е с кардиотомен резервоар, който може да се отделя след операцията и да се използва като колектор на идващата от дреновете кръв с възможност за непосредственото й реинфундиране в пациента през първите 12-18 часа бе използван само при 7 пациента.

При всичките 42 пациента е използвана машината за екстракорпорално кръвообращение Stockert.

1.3.Миокардна протекция

Кристалоидна кардиоплегия:

Спирането на донорското сърцето се осъществява с клампиране на аортата и вливане в аортния корен или устията на коронарните артерии на студен кардиоплегичен разтвор от типа "FREIBURGER LOESUNG" на фирмата "Braun Melsungen", Kirklin, Custudiol и др. с температура 4 градуса С. Първоначалното количество е от 1000 до 2000 мл и варира в зависимост от големината на сърцето.

Допълнителна протекция на миокарда се осъществява от системната хипотермия донякъде и основно от локалната хипотермия – директно охлаждане на сърцето с ледена каша от физиологичен серум.

Кръвна кардиоплегия:

Приетия и използван протокол в УМБАЛ "Св. Екатерина"- София относно апликацията на кръвна кардиоплегия включва:

- първоначална четириминутна кардиоплегична апликация (2 мин. ретроградно в коронарния синус и 2 мин. антероградно във възходящата аорта) на индукционен, студен с богато съдържание на калии кръвен разтвор
- последващо на всеки 20 мин.- 2 минутна антероградна, студена кръвна кардиоплегична апликация, но значително по-бедна на калии.
- Hot shot – реперфузия на миокарда с топла кръв непосредствено преди деклампажа.

  В случаите на сърдечна трансплантация авторът използва модификация, като на всеки 30 мин. след първоначалния арест на донорското сърце, влива 2 мин. антеграден кръвен кардиоплегичен разтвор. В случаите, когато студената исхемия е по-продължителна от 30 мин. (сърцето се взема от по-отдалечена донорска база), 2 мин. антеградна кръвна кардиоплегична апликация се извършва веднага след като донорското сърце пристигне в операционната зала.

Протекцията на останалите органи и системи се постига чрез хипотермия. В нашето проучване при всичките 42 пациента бе използвана умерена хипотермия 26 – 28 градуса по Целзий.

2. Оперативна техника

Видовете оперативни интервенции и различните технически прийоми, използвани при пациентите с ТСН подлежащи на сърдечна трансплантация зависи от индивидуалните анатомични особености и съотношението на донорското сърце към реципиента. Въз основа на горепосоченото ще разгледаме оперативната техника в зависимост от отсъствието или наличието на съпътстващи сърдечни заболявания или усложнения.

При I-група от 18 пациента бе използвана стандартната биатриална техника на Shumway и Lower. Характерното за нея е, че първоначално се анастомозират ЛП на донора и реципиента посредством 3/0 монофиламентен шев, след това ДП с 4/0 монофиламентен шев, пулмоналната артерия с 5/0 и накрая аортата с 4/0.

За разлика от I-група, при останалите 24 пациента от II-група се използва техниката на Seivers на бикавална ортотопна сърдечна трансплантация. Характерното за нея е, че при операциите извършени от автора, той използва модификация, като най-напред анастомозира левите предсърдия и аортите, след което деклампира и по този начин съкращава исхемичното време на донорското сърце, миниум с 15-20 минути. Останалите анастомози между пулмоналните артерии долните празни вени и горните празни вени се извършват в условията на деклампаж по време на реперфузията и затоплянето. Видът на конците използвани за анастомозите е същият, като при горепосочената техника, като отново авторът използва друга своя модификация, адаптирайки ендокарда на левите предсърдия с повторна шевна линия от 4/0 монофиламнетен шев след 3/0. Същото се извършва и при анастомозирането на пулмоналните артерии с повторен 5/0 монофиламентен шев. По този начин се подсигуряват източниците на кървене от шевната линия на ЛП и артерия пулмоналис, които са трудно достъпни хирургично след като трансплантираното донорско сърце започне да се съкращава отново.

3. Интраоперативни данни

Основните два интраоперативни параметри са : исхемично време на донорското сърце т. нат. „студена исхемия“ (Таблица 8 – 1,2,3,4 и 5) и времето на екстра корпорално кръвообращение (ЕКК) Таблица 9 – 1,2,3 и 4.

Таблица № 8.1

Параметри	I-ва група	II-група	p
Студена исхемия	От 46 мин. До 180 мин. Средно 107 мин.	От 38 мин. До 165 мин. Средно 77 мин.	0,140(NS)
ЕКК	От 83 мин. До 222 мин. Средно 138 мин.	От 76 мин. До 243 мин. Средно 125 мин.	0,720(NS)

Тестове за нормалност на исхемия на донорското сърце (мин.).
В група 2 разпределението не е нормално.

Таблица № 8.2

	Група	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	**df**	**Sig.**	**Statistic**	**df**	**Sig.**
Исхемия на донорското сърце (мин.)	**1**	,207	13	,131	,871	13	,054
	2	,194	23	,025	,857	23	,004

Обобщаващи статистически характеристики на исхемия на донорското сърце (мин.) по групи и общо

Таблица № 8.3

Група	Mean	N	Std. Deviation	Median
1	107,08	13	55,590	95,00
2	77,65	23	32,896	63,00
Total	88,28	36	44,104	76,50

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Таблица № 8.4

	Група	N
исхемия на донорското сърце (мин.)	**1**	13
	2	23
	Total	36

Таблица 8.5

		ИСХ. вр. на донор-сърце (мин.)
Most Extreme Differences	**Absolute**	,368
	Positive	,368
	Negative	-,023
Kolmogorov-Smirnov Z		1,060
Asymp. Sig. (2-tailed)		,211
Exact Sig. (2-tailed)		**,140**
Point Probability		,006

Двуизвадковият тест на Колмогоров-Смирнов показва, че двете групи не се различават по отношение на исхемия на донорското сърце (мин.) ***(P=0.140)***. При този тест се сравняват медианите, а не средните стойности.

Тестове за нормалност на ЕКК.

Таблица 9.1

	Група	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	**df**	**Sig.**	**Statistic**	**df**	**Sig.**
ЕКК	**1**	,149	13	,200(*)	,911	13	,188
	2	,100	23	,200(*)	,908	23	,037

Таблица 9.2

Група	**Mean**	**N**	**Std. Deviation**	**Median**
1	138,85	13	45,581	126,00
2	125,78	23	38,075	120,00
Total	130,50	36	40,793	123,00

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Таблица 9.3

	Група	**N**
ЕКК	**1**	13
	2	23
	Total	36

Таблица 9.4

		ЕКК
Most Extreme Differences	**Absolute**	,221
	Positive	,221
	Negative	-,047
Kolmogorov-Smirnov Z		,636
Asymp. Sig. (2-tailed)		,813
Exact Sig. (2-tailed)		**,720**
Point Probability		,020
a Grouping Variable: Група		

Двуизвадковият тест на Колмогоров-Смирнов показва, че двете групи не се различават по отношение на ЕКК ***(P=0.720)***. При този тест се сравняват медианите, а не средните стойности.

Наред с гореизброените данни, които отчитат значително намаляване както времето на студена исхемия, така и времето на ЕКК при втората група пациенти е редно да отбележим, че има някои индивидуални особености в хирургичната техника и мениджмънта на донорите с цел намаляване времената на горепосочените параметри.

3.1. При всички пациенти от втора група с цел намаляване на исхемичното време на сърцето, донорите бяха транспортирани със самолет или линейка до болницата, където бе извършена експлантацията. В тази група влизат и пациенти, чийто сърца са били експлантирани в съседни здравни заведения отдалечени на не повече от 10 км. (Пирогов, ВМА, Болница „Лозенец“).

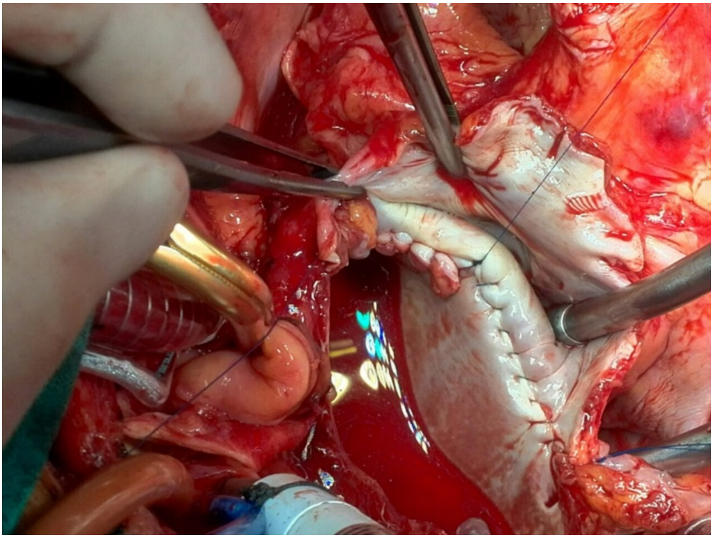
3.2. Строга селекция при избор на реципиента. Отрицателен „cross-match”, транспулмонален градиент не повече от 12 mmHg, липса на тежка форма на БАХ, липса на тежка чернодробна недостатъчност с асцит, липса на тежка форма на бъбречна недостатъчност и добър социален комплайънс. Останалите показатели бяха съобразени с изискванията на ISHLT.

3.3. При подготвянето на донорското сърце с цел по-добра ориентация към реципиентското, лявото предсърдие се маркира с 4 клипа, които се махат непосредствено с напредване на шевната линия. Клиповете се поставят по средата между горните и долните пулмонални вени в ляво и дясно, както и между левите и десни пулмонални вени горе и долу.

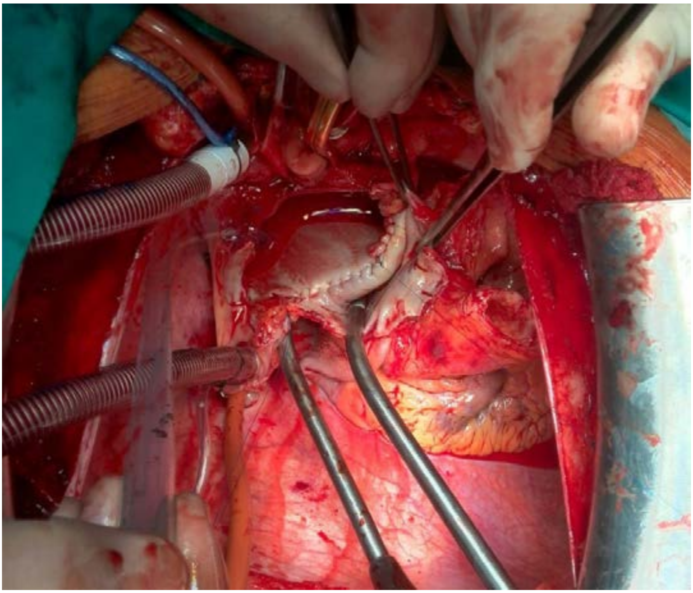
Така, заедно с лявопредсърдното ухо, имаме вече 5 маркера при анастомозирането и адаптирането на донорското с реципиентското сърце.

3.4. Строго съблюдаване при адаптирането на ендокард с ендокард в шевната линия на новосформирането ЛП така че, да няма тромбогенно образуващи тъкани вътре в кухината на предсърдието (Снимка 1 и 2).

Снимка 1



Снимка 2



VI. Резултати

1. Следоперативна морбидност:

Таблица 10

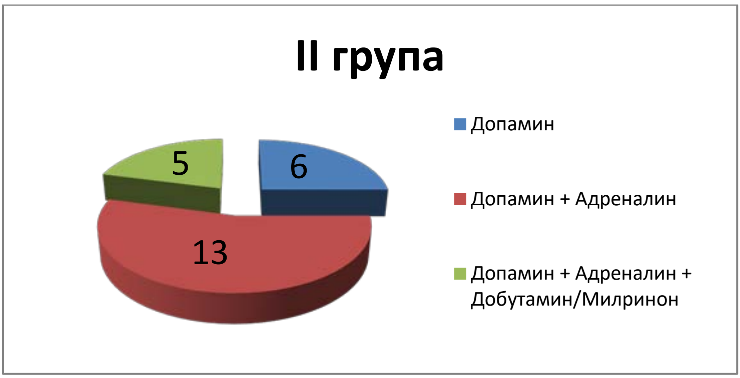
	I Група n = 18 No. %	II Група n = 24 No. %	Общ брой n = 42 No. %	P
Катехоламини	18 100	24 100	42 100	(NS)
IABP	7 38,8	4 16,6	11 26,1	0,243(NS)
CVVH	13 72,2	12 50	25 59,52	0.005(S)
ДК недостатъчност + Трик.. инсуф	12 66,66	22 91,6		0,109(NS)
Механична вентилация (в дни)	11,7	5,91	8,46	0,031(S)
Дренаж/Ревизия	9 50	16 66,6	25 59,5	0,245(NS)
Проводни нарушения (PM)	9 50	3 12,5	12 28,5	0.009(S)
БТЕ	1 5,55	3 12,5	4 9,52	0.175(NS)
Биопсия и лечение за отхвърляне	6 33,3	15 62,5	21 50	0.306(NS)
Боличен престой средно (в дни)	59,05	31,45	43,28	0.0001(S)

1.1 Катахоламини

Диаграма 5.1

Диаргама 5.2

Диаграма 5.3



Честотно разпределение на Катехоламините

Таблица 11

Катехоламини					
		Frequency	**Percent**	**Valid Percent**	**Cumulative Percent**
Valid	**2 бр.**	1	2,4	2,4	2,4
	3 бр.	8	19,0	19,0	21,4
	Адр, доп	23	54,8	54,8	76,2
	Доп.	10	23,8	23,8	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

1.2. Интра Аортна Балонна Помпа (IABP)

Честотно разпределение на IABP.

Таблица 12.1

IABP					
		Frequency	**Percent**	**Valid Percent**	**Cumulative Percent**
Valid	**(+)**	11	26,2	26,2	26,2
	0	31	73,8	73,8	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

Таблица 12.2

			Статус30д		**Total**
			0	**1**	
IABP	**0**	**Count**	24	7	31
		% within Статус30д	80,0%	58,3%	73,8%
	1	**Count**	6	5	11
		% within Статус30д	20,0%	41,7%	26,2%
Total		**Count**	30	12	42
		% within Статус30д	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 12.3

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	2,082(b)	1	,149	,243	,146	
Continuity Correction(a)	1,112	1	,292			
Likelihood Ratio	1,979	1	,160	,243	,146	
Fisher's Exact Test				,243	,146	
Linear-by-Linear Association	2,032(c)	1	,154	,243	,146	,110
N of Valid Cases	42					

1.3 Вено-венозна хемофилтрация

Честотно разпределение на CVVH.
Таблица 13.1

CVVH					
		Frequency	**Percent**	**Valid Percent**	**Cumulative Percent**
Valid	**(+)**	23	54,8	54,8	54,8
	0	19	45,2	45,2	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

Таблица 13.2

			Статус30д		**Total**
			0	**1**	
CVVH	**0**	**Count**	18	1	19
		% within Статус30д	60,0%	8,3%	45,2%
	1	**Count**	12	11	23
		% within Статус30д	40,0%	91,7%	54,8%
Total		**Count**	30	12	42
		% within Статус30д	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 13.3

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	9,236(b)	1	,002	,005	,002	
Continuity Correction(a)	7,268	1	,007			
Likelihood Ratio	10,578	1	,001	,003	,002	
Fisher's Exact Test				,005	,002	
Linear-by-Linear Association	9,016(c)	1	,003	,005	,002	,002
N of Valid Cases	42					

Установява се статистически значима зависимост между Статус 30 д и CVVH ***(P=0,005)***. В групата на починалите при 91,7% има наличие на CVVH и само при 8,3% - няма такова наличие.

1.4. ДК недостатъчност и трикуспидална клапна инсуфициенция

Таблица 14.1

			Група		Total
			1	2	
ДК-слаб+ TV Инсуф.	(+)	Count	12	21	33
		% within Група	66,7%	87,5%	78,6%
	(+)Phy	Count	0	1	1
		% within Група	,0%	4,2%	2,4%
	0	Count	6	2	8
		% within Група	33,3%	8,3%	19,0%
Total		Count	18	24	42
	% within Група		100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 14.2

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,693(a)	2	,096	,109
Likelihood Ratio	5,105	2	,078	,109
Fisher's Exact Test	4,445			,109
N of Valid Cases	42			

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между ДК-слаб + Тр Инсуф. и група в популацията, от която е направена извадката (P=0,109).

1.5. Механична вентилация

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Таблица 15

		EF-%	**ИСХ. вр. на донор-сърце (мин.)**	**Екстубация-часове**	**Болничен престой**	**ЕКК**
Most Extreme Differences	**Absolute**	,317	,500	,461	,750	,411
	Positive	,317	,500	,461	,000	,411
	Negative	,000	-,089	-,069	-,750	,000
Kolmogorov-Smirnov Z		,927	1,247	1,301	2,196	1,025
Asymp. Sig. (2-tailed)		,356	,089	,068	,000	,245
Exact Sig. (2-tailed)		,253	,059	,031	,000	,192
Point Probability		,053	,014	,003	,000	,031
a Grouping Variable: Статус30д						

Установява се статистически значима разлика между групите по отношение на механичната вентилция:

Екстубация - часове ***(P=0,031)*** – медианата при живите е 18 часа, а при починалите – 24 часа и

1.6. Дренажи и ревизии за кървене

Таблица 16.1

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		1	2,4	2,4	2,4
	(-)	1	2,4	2,4	4,8
	(+)	23	54,8	54,8	59,5
	(++)	2	4,8	4,8	64,3
	0	15	35,7	35,7	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

Честотно разпределение на Дренаж, Ревизия за кървене.

Таблица 16.1

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	(+)	23	57,5	57,5	57,5
	(++)	2	5,0	5,0	62,5
	0	15	37,5	37,5	100,0
	Total	40	100,0	100,0	

Взаимно честотно разпределение Дренаж, Ревизия за кървене по групи

Таблица 16.2

			Група		Total
			1	2	
Дренаж, Ревизия за кървене	(+)	Count	9	14	23
		% within Група	50,0%	63,6%	57,5%
	(++)	Count	0	2	2
		% within Група	,0%	9,1%	5,0%
	0	Count	9	6	15
		% within Група	50,0%	27,3%	37,5%
Total		Count	18	22	40
	% within Група		100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 16.1

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,320(a)	2	,190	,217
Likelihood Ratio	4,072	2	,131	,217
Fisher's Exact Test	2,914			,245
N of Valid Cases	40			

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между Дренаж, Ревизия за кървене и група в популацията, от която е направена извадката (P=0,245).

1.7. Имплантация на постоянен РМ

Таблица 17

PM					
		Frequency	**Percent**	**Valid Percent**	**Cumulative Percent**
Valid	**(+)**	12	28,6	28,6	28,6
	0	30	71,4	71,4	100,0
	Total	42	100,0	100,0	

Таблица 17.1

			Статус30д		**Total**
			0	**1**	
PM	**0**	**Count**	18	12	30
		% within Статус30д	60,0%	100,0%	71,4%
	1	**Count**	12	0	12
		% within Статус30д	40,0%	,0%	28,6%
Total		**Count**	30	12	42
		% within Статус30д	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 17.2

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	6,720(b)	1	,010	,019	,008	
Continuity Correction(a)	4,903	1	,027			
Likelihood Ratio	9,874	1	,002	,009	,008	
Fisher's Exact Test				,009	,008	
Linear-by-Linear Association	6,560(c)	1	,010	,019	,008	,008
N of Valid Cases	42					

Установява се статистически значима зависимост между РМ ***(P=0,009).*** Всички починали са в групата без наличие на РМ.

1.8 Белодробен тромбемболизъм (БТЕ)

Взаимно честотно разпределение БТЕ – група

Таблица 18

			Група		Total
			1	2	
БТЕ	(+)	Count	1	3	4
		% within Група	5,6%	12,5%	9,5%
	0	Count	17	21	38
		% within Група	94,4%	87,5%	90,5%
Total		Count	18	24	42
	% within Група		100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 18.1

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,576(b)	1	,448	,623	,420
Continuity Correction(a)	,052	1	,820		
Likelihood Ratio	,608	1	,435	,623	,420
Fisher's Exact Test				,623	,420
N of Valid Cases	42				

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между БТЕ и група в популацията, от която е направена извадката (P=0,623).

1.9. Биопсия и лечение за отхвърляне

Таблица 19

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	(+)	16	42,1	42,1	42,1
	(+)2R	2	5,3	5,3	47,4
	0	20	52,6	52,6	100,0
	Total	38	100,0	100,0	

Таблица 19.1.

			Група		Total
			1	2	
Биопсия и леч. За отхвърляне	(+)	Count	6	10	16
		% within Група	33,3%	50,0%	42,1%
	(+)2R	Count	0	2	2
		% within Група	,0%	10,0%	5,3%
	0	Count	12	8	20
		% within Група	66,7%	40,0%	52,6%
Total		Count	18	20	38
	% within Група		100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 19.2

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,705(a)	2	,157	,175
Likelihood Ratio	4,483	2	,106	,175
Fisher's Exact Test	3,289			,175
N of Valid Cases	38			

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между Биопсия и лечение за отхвърляне и група в популацията, от която е направена извадката (P=0,175).

1.10. Болничен престой

Таблица 20
Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		EF-%	ИСХ. вр. на донор-сърце (мин.)	Екстубация-часове	Болничен престой	ЕКК
Most Extreme Differences	Absolute	,317	,500	,461	,750	,411
	Positive	,317	,500	,461	,000	,411
	Negative	,000	-,089	-,069	-,750	,000
Kolmogorov-Smirnov Z		,927	1,247	1,301	2,196	1,025
Asymp. Sig. (2-tailed)		,356	,089	,068	,000	,245
Exact Sig. (2-tailed)		,253	,059	,031	,000	,192
Point Probability		,053	,014	,003	,000	,031

Установява се статистически значима разлика между групите по отношение на болничен престой ***(P<0,0001)*** - медианата при живите е 35 дни, а при починалите – 8 дни.

2. Ранна следоперативна смъртност

Под ранна следоперативна смъртност се разбира всички пациенти, починали на оперативната маса, починалите по време на болничния престой след операцията (независимо колко дни е бил той) или в първите 30 дни след операцията, ако болният е изписан (независимо дали е починал у дома или друго болнично заведение). От оперираните 42 пациента разглеждани в настоящата работа, 12 починаха в посочения по-горе период т.е. средната ранна следоперативна смъртност за цялата група е 28,57%. За пациентите от първа група тази стойност е 33,3% (6 пациента), докато за тези от втора група- 25% (6 пациента).

Таблица 21

СМЪРТНОСТ	БИАТРИАЛНИ	БИКАВАЛНИ	p
До 30 ден	6 пациента (33,3%)	6 пациента (25%)	NS 0.732
След 30 ден до 1 година	10 пациента (55,5%)	8 пациента (33,3%)	NS 0,685
До 3 година	1 пациент (5,55%)	0 пациента	NS
До 5 година	1 пациент	0 пациента	NS

Взаимно честотно разпределение Смъртност до 30 ден - група

Таблица 22

			Група		Total
			1	2	
Смъртност до 30 ден	(+)	Count	6	6	12
		% within Група	33,3%	25,0%	28,6%
	0	Count	12	18	30
		% within Група	66,7%	75,0%	71,4%
Total		Count	18	24	42
		% within Група	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests
Таблица 22.1

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,350(b)	1	,554	,732	,400
Continuity Correction(a)	,061	1	,805		
Likelihood Ratio	,348	1	,555	,732	,400
Fisher's Exact Test				**,732**	,400
N of Valid Cases	42				

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между Смъртност до 30 ден и група в популацията, от която е направена извадката **(P=0,732)**.

Взаимно честотно разпределение Смъртност до 1`год. – група

Таблица 23

			Група		Total
			1	2	
Смъртност до 1 год.	(+)	Count	2	4	6
		% within Група	11,1%	16,7%	14,3%
	0	Count	16	20	36
		% within Група	88,9%	83,3%	85,7%
Total		Count	18	24	42
	% within Група		100,0%	100,0%	100,0%

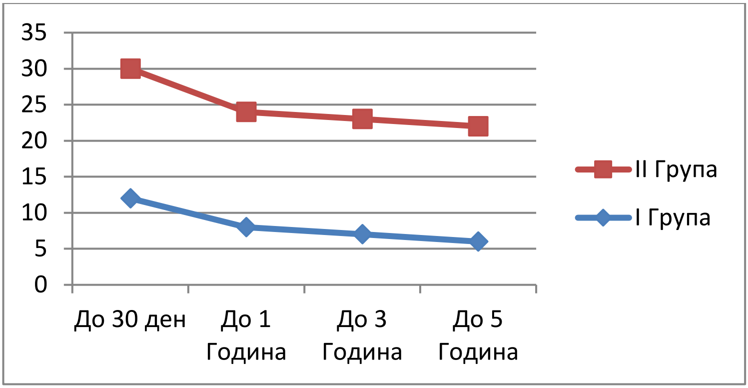
Chi-Square Tests Таблица 23.1

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,259(b)	1	,611	,685	,481
Continuity Correction(a)	,004	1	,949		
Likelihood Ratio	,265	1	,607	,685	,481
Fisher's Exact Test				**,685**	,481
N of Valid Cases	42				

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между Смъртност до 1`год. и група в популацията, от която е направена извадката ***(P=0,685)***.

3. Късна преживяемост

Диаграма 6



ПРЕЖИВЯЕМОСТ (Таблица 24)

12 години	1 пациент
10 години	1 пациент
9 години	2 пациента
8 години	3 пациента
6 години	4 пациента
5 години	2 пациента
4 години	3 пациента
2 години	1 пациент
1 година	3 пациента
<1 година	5 пациента

Статистически анализ на данните в горепосочената таблица, не може да бъде извършен поради малкия брой пациенти.

Като краен резултат можем да заключим, че от общо 42 трансплантирани пациента, изписани от болницата са 27, което представлява 64,28%. Цифрата е съпоставима с данните докладвани в специализираната литература по този въпрос. Пациента с най-голяма продължителност на живот след сърдечна трансплантация е Ангелинка, която вече 13 година живее с трансплантирано сърце.

Долупосочената диаграма 7 показва активността на трансплантационната програма в разглежданият период:

Диаграма 7

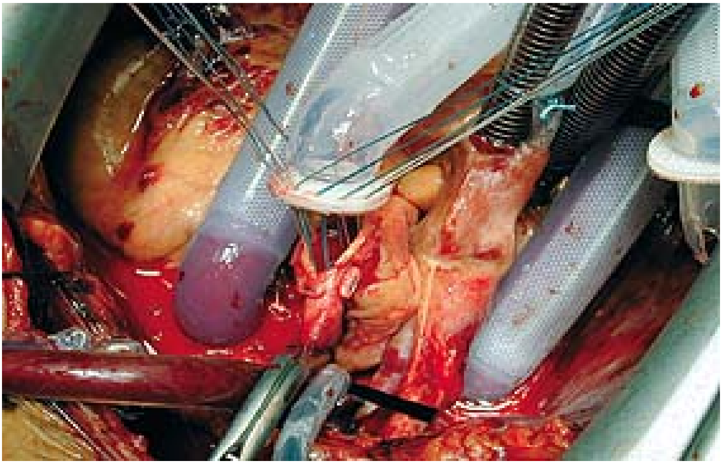
5. Системи за подпомагане помпената функция на сърцето (т.нар. Изкуствени сърца)

5.1. Паракорпорални пулсативни системи

През същия период, успоредно с извършването на горе изброеният брой сърдечни трансплантации, в клиниката по кардиохирургия бяха внедрени и две групи системи за подпомагане помпената функция на сърцето (т.нар. изкуствени сърца). Първата група са устройства с пулсативен кръвоток – EXCOR Berlin Heart(Снимка 3-4) и Thoratec.(Снимка 5 и Фигура 1-2)

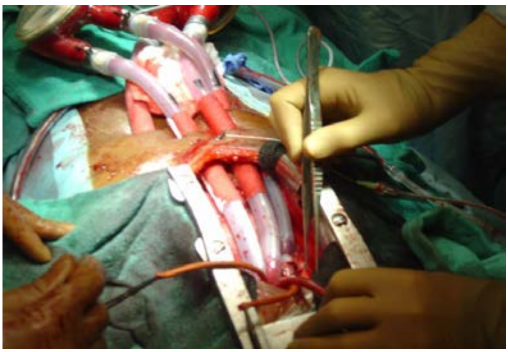
Berlin Heart EXCOR

Снимка 3



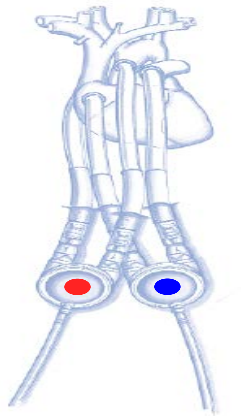
Снимка 4

Снимка 5



Фигура 1

Фигура 2



На горе показаният снимков материал се демонстрира техниката на имплантация на *inlet* и *outlet* канюлите, както и свързването им с камерата и основната конзола. Техниката на имплантация е идентична както за EXCOR Berlin Heart така и за Thoratec устройствата. И двата вида системи имат стационарна (Снимка 6) и мобилна (Снимка 7) конзола, които са показани на следните снимки:

Снимка 6

.

Снимка 7

За периода от началото на 2003г. до ноември 2015г. в болница „Света Екатерина“ са имплантирани EXCOR Berlin Heart системи на 12 пациента и на един пациент системата Thoratec.
Средната възраст е 37,5г. (от 8 до 73г.) и съотношение жени/мъже – 2:11. Шест от пациентите са с диагноза ДКМП, пет от пациентите са с посткардиотомна остра СН, един с Хипертрофична КМП и един пациент е след реализиран миокарден инфаркт.
От цялата кохорта пациенти на един е извършена сърдечна трансплантация, на петима устройството е експлантирано след възстановяване на сърдечната функция (recovery) и седем пациента са починали с имплантирано подпомагащо устройство.
Пациентът с имплантирано Thoratec устройство, живя с него 5 години и 3 дни, което е рекорд за България на пациент живял с изкуствено сърце.

Причините за леталния изход са както следва:

Диаграма 9

При хирургичното лечение на тези пациенти се срещнахме със следните компликации:

Реексплорации за кървене или тампонада - 5пациента;

Тромбоза на устройството – 2 пациента;

Тежка инфекция на захранващата кабелна линия – 1пациент;

Сепсис – 1 пациент.

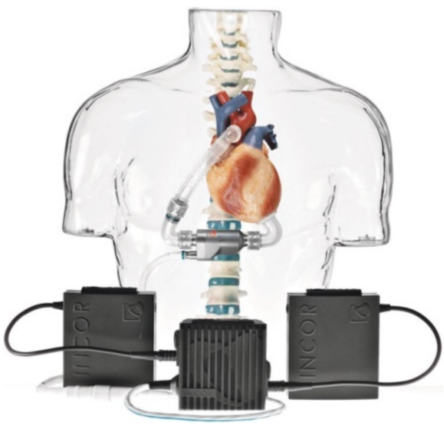
Шестима от цялата група от тринадесет пациента бяха изписани от болницата в добро общо състояние, раздвижени до степен на самообслужване.

5.2. Роторни помпи с аксиален кръвоток

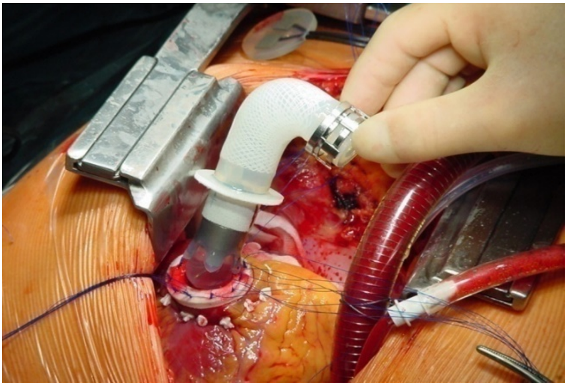
На втората група от 20 пациенти бяха имплантирани системи с роторни помпи с аксиален кръвоток от типа Berlin Heart INCOR. (Фигура 3-4)

Техниката на имплантация е подобна на тази при пулсативните и е показана на снимките по-долу: (Снимка 7,8 и 9)

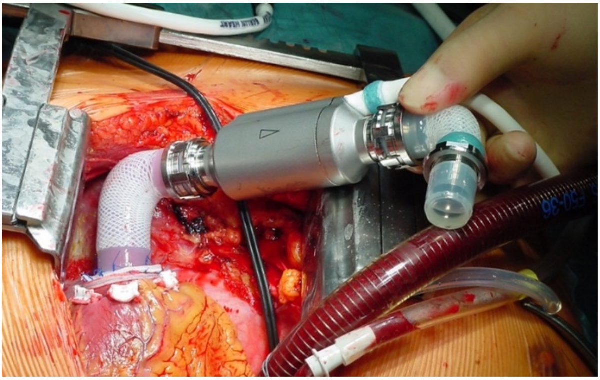
Фигура 3



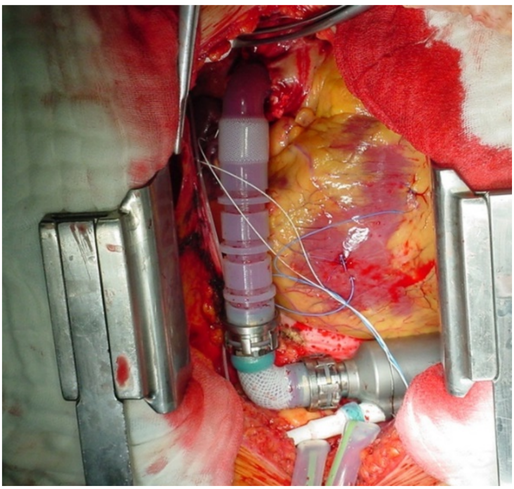
Фигура 4



Снимка 7.



Снимка 8.



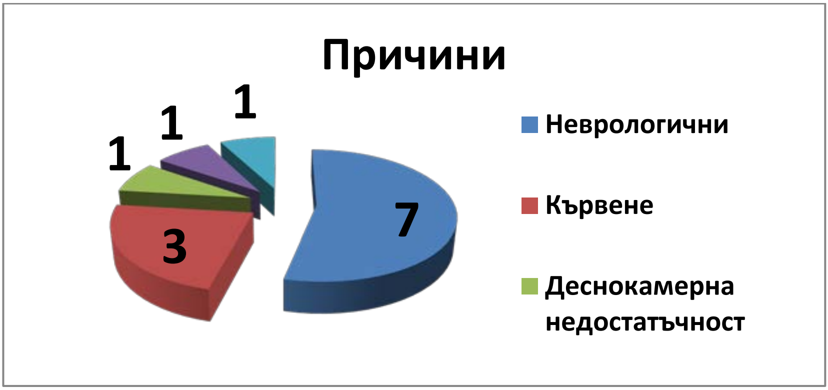
Снимка 9.

Средната възраст е 39,1г. (от 19 до 63г.) и съотношение жени/мъже – 1:19. Четиринадесет пациента са с диагноза ДКМП, останалите шест са с идиопатична КМП.

От цялата група пациенти на трима е извършена сърдечна трансплантация, на един устройството е експлантирано след възстановяване на сърдечната функция (recovery). Трима са изписани от болницата с работеща система (чакащи трансплантация), а тринадесет са починали с имплантирано подпомагащо устройство.

Смъртност:

Диаграма 10



При хирургичното лечение на тези пациенти се срещнахме със следните усложнения:

Реексплорации за кървене или тампонада - 7 пациента;

Тромбоза на устройството – 3 пациента (при един се предприе реоперация за смяна на помпеният механизъм, при другите двама се извърши успешна фибринолиза;

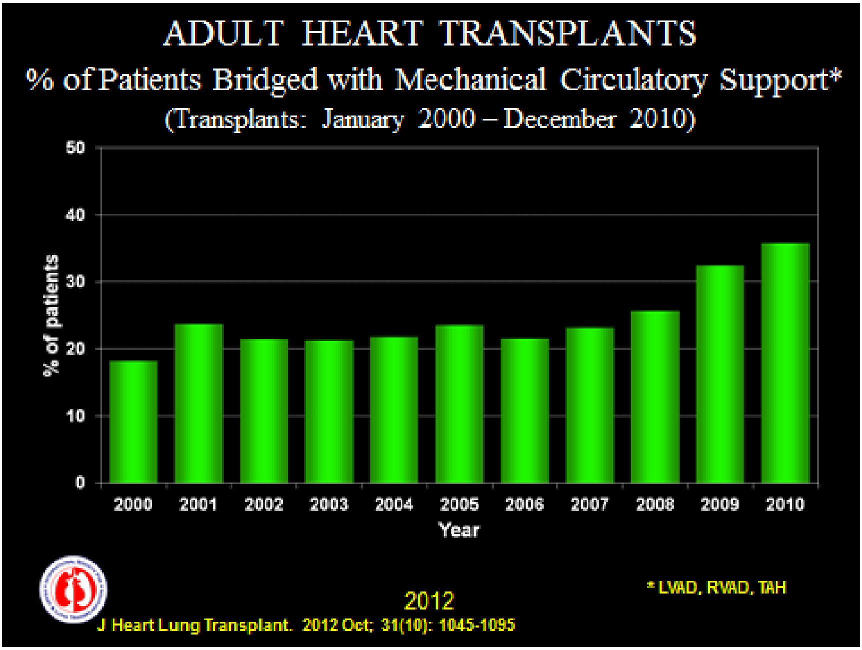
Тежка инфекция на захранващата кабелна линия – 5 пациента;

Сепсис – 3 пациента.

Седем от цялата група от двадесет пациента бяха изписани от болницата в добро общо състояние, раздвижени до степен на самообслужване.

Прави впечатление, че броят на трансплантираните пациенти след предварително поставено устройство за подпомагане на камерната функция на сърцето е много малък. В първата група - един пациент, а при втората – трима пациенти, общо четирима от тридесет и три. Данните съответстват със световната тенденция, която е илюстрирана на следната Диаграма:

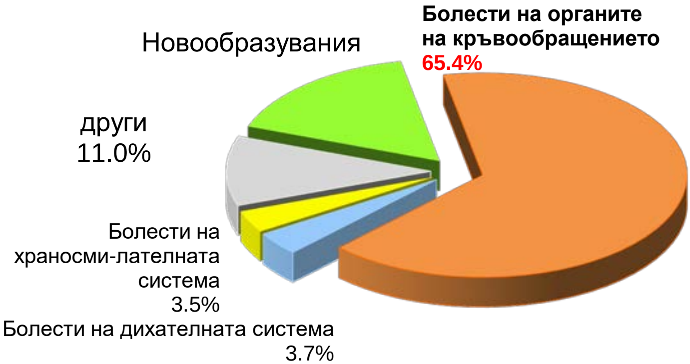
Диаграма 11



VII. Дискусия

По данни на Националния център за Обществен здраве и Анализи (НЦОЗА) и Националния Статистически Институт (НСИ) на р. България основните причини за смъртността у нас през 2015г. са дадени в графиката по долу:

Диаграма 12



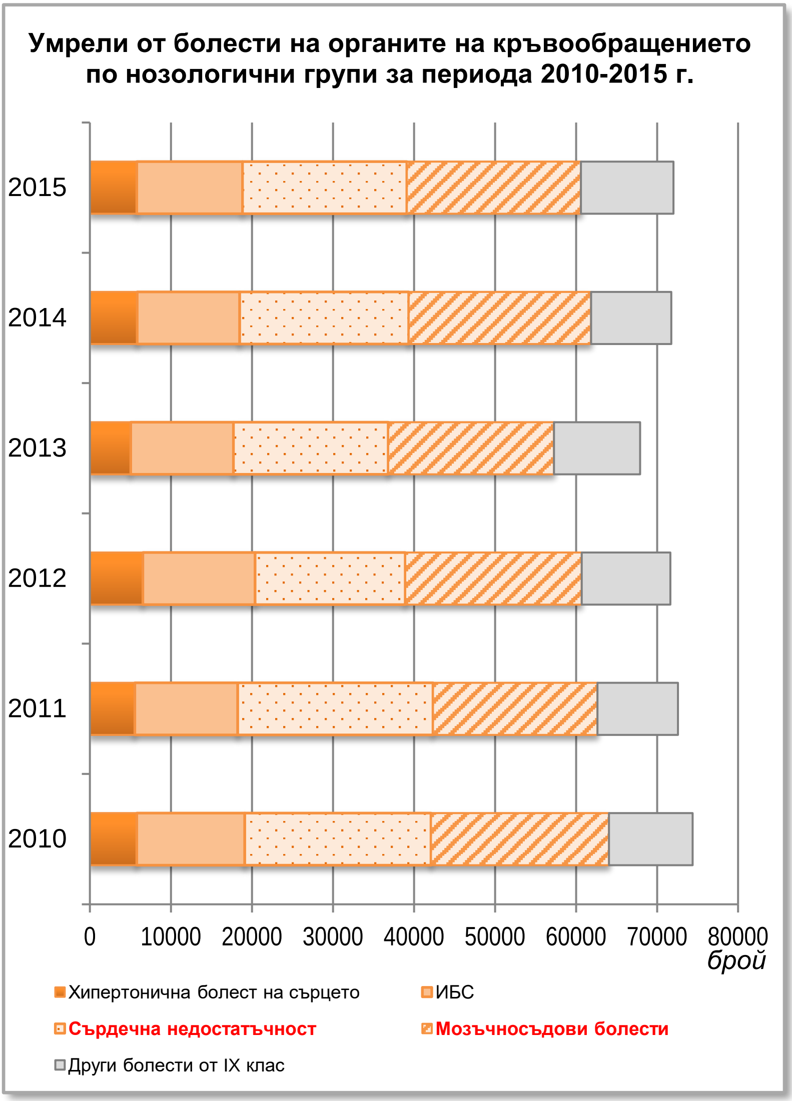
Вижда се, че 65,4% от смъртността в България се дължи на болести на органите на кръвообращението. От тях 20 283 са починали от ТСН:

Таблица 24

Класове болести по МКБ-10	***2010 г.***	***2011 г.***	***2012 г.***	***2013 г.***	***2014 г.***	***2015 г.***
Болести на органите на кръвообращението	**74 392**	**72 582**	**71 644**	**67 911**	**71 760**	**72 028**
Хипертонична болест на сърцето	5 787	5 547	6 539	5 041	5 840	5 789
Исхемична болест на сърцето	13 330	12 702	13 851	12 678	12 652	13 046
стър инфаркт на миокарда	5 591	5 221	5 137	4 967	5 251	4 903
Сърдечна недостатъчност	22 982	24 097	18 532	19 100	20 857	**20 283**
Мозъчносъдови болести	21 970	20 300	21 783	20 463	22 512	21 489

Смъртността при ТСН е съпоставима с тази при Мозъчно съдовите болести като през годините е по-голям процент от нея:

Диаграма 13



Разпределението по възрастови групи и пол е представено на таблица 25:

Таблица 25

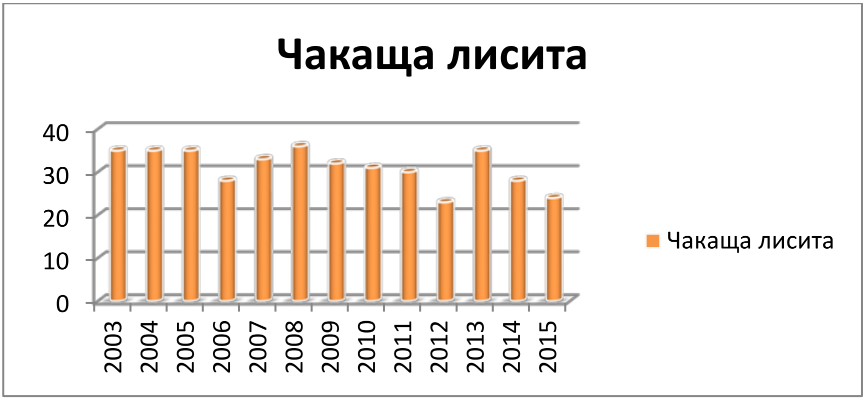
Възрастови групи	***Всичко***	***Мъже***	***Жени***
	Брой		
Общо	**20 283**	**9 502**	**10 781**
0-4 години	25	12	13
5-9 години	4	3	1
10-14 години	5	1	4
15-19 години	8	4	4
20-24 години	12	7	5
25-29 години	21	18	3
30-34 години	46	37	9
35-39 години	73	46	27
40-44 години	104	72	32
45-49 години	213	151	62
50-54 години	371	266	105
55-59 години	688	486	202
60-64 години	1106	758	348
65-69 години	1653	1055	598
70-74 години	1996	1110	886
75-79 години	2832	1351	1481
80-84 години	4388	1766	2622
85-89 години	4089	1452	2637
90-94 години	2243	797	1446
95-99 години	350	101	249
100+ години	56	9	47

Само за 2015г. на базата на включващите критерии в нашето изследване (до 65 годишна възраст) от ТСН са починали 2486 пациента.

В Университетска болница Света Екатерина, като единствен център за хирургично лечение на ТСН има данни за 24 пациента, които са в чакащата листа за сърдечна трансплантация. Това е незначителен процент в сравнение с общият брой на пациентите в тази възрастова група починали от ТСН. Аналогично е положението и за предходните години.

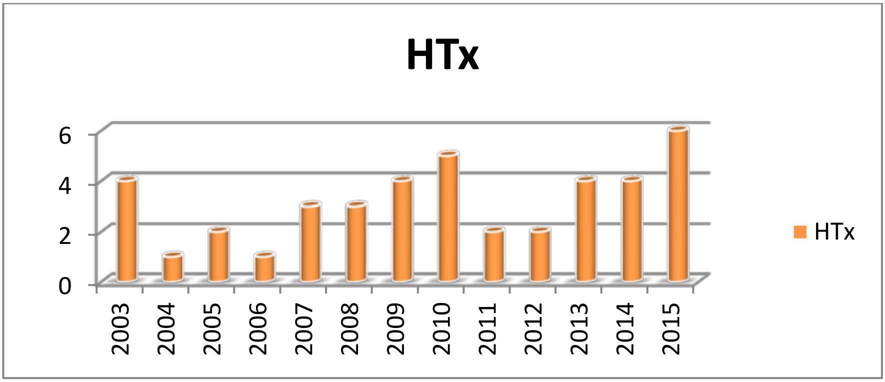
В таблицата по долу прилагам данните за пациентите включени в листата за сърдечна трансплантация през изследвания период:

Диаграма 14



Броят на трансплантираните пациенти е значително по нисък от броя на пациентите в чакащата листа:

Диаграма 15

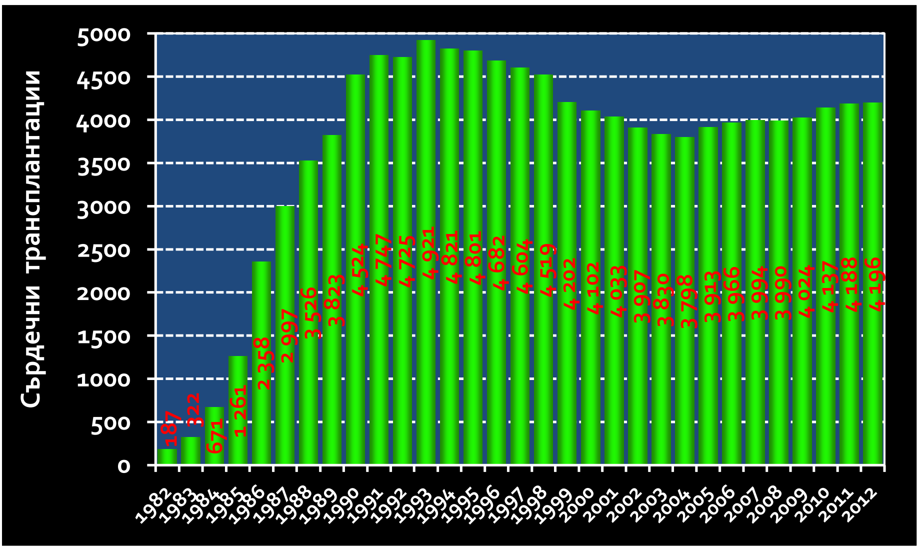


От проведения анализ съвсем демонстративно се вижда, че броят на починалите пациенти от ТСН само за 2015г. е 2486, а броя на трансплантираните е 6 пациента. Тази тежка диспропорция има много обяснения, които са както от икономическо, така и от медицинско естество. Тъй като ние може да повлияем само върху медицинското сме длъжни да отбележим причините за тази тежка диспропорция:

1. На първо място това са недостатъчната информираност на населението;
2. Недостатъчната информираност и заинтересованост на колегите лекуващи пациентите с ТСН;
3. Малкия брой донорски ситуации годишно;
4. Лошите социално-битови условия на населението и съответно на болните със СН.

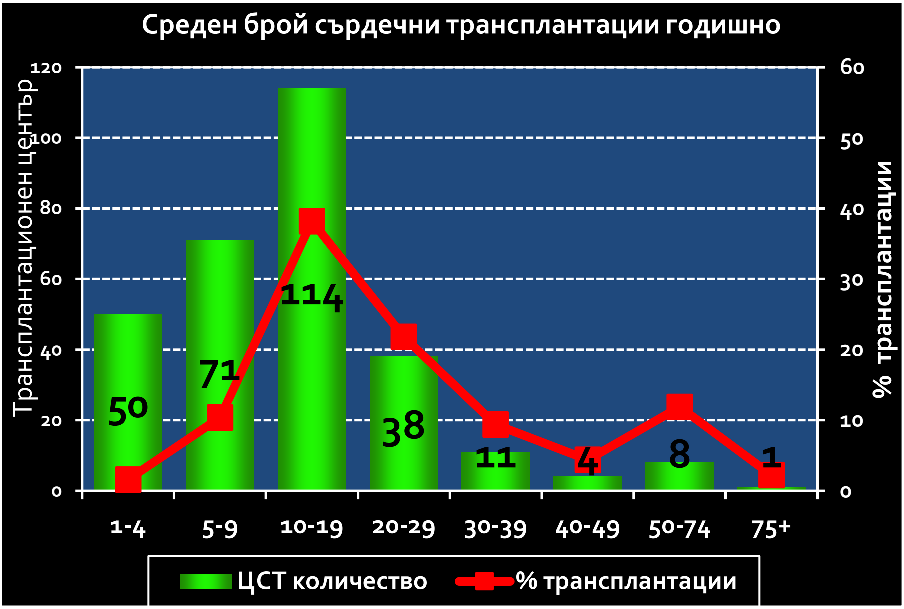
Макар и скромен нашият опит в лечението на ТСН има място в глобалната база данни. Броят на сърдечните трансплантации съобразно данните на Международната Асоциация по Трансплантация на Сърце и Бял дроб е показана на Диаграма 16:

Диаграма 16



Същата асоциация представя и данни за различните центрове съобразно обема от извършени трансплантации годишно:

Диаграма 17



Вижда се, че ние спадаме към първата група центове, където се извършват средно годишно от 1 до 4 трансплантации. Изключение прави само последната година, в която са извършени 6 трансплантации до края на изследвания период. Най-многобройната група центрове 114 извършват средногодишно от 10 до 19 трансплантации. Втората група от 71 центъра – от 5 до 9 и третата група (към, която спадаме и ние) от 50 центъра – от 1 до 4 трансплантации. Ако се запази тенденцията от последната година ще можем да се включим към втората група центрове (с 5 до 9 трансплантации) в световен мащаб.

1. Спешност

Спешността при избор на реципиент е един от основните фактори при осъществяването на сърдечна трансплантация. Съобразявайки се с препоръките на Международната Асоциация по Трансплантация на

Сърце и Бял дроб извършените от нас трансплантации могат схематично да се представят по следният начин:

Реципиенти: Статус на спешност

1A изкуствено сърце камерни асистиращи устройства - 4

1B пациенти лекувани в болнични условия на инотропни медикаменти - 3

2 пациенти извън Сатус 1 - 35 (83%)

Статус 1А са с най-висок % спешност – това са пациенти със имплантирани системи за подпомагане камерната функция на сърцето (изкуствени сърца). Това са 4-ма пациента от разглежданата популация, от които 1 пациент с Berlin Heart EXCORE и 3 пациента с Berlin Heart INCOR. Това е и групата пациенти, които успешно са преминали по модела ТСН – VAD(bridge to transplantation) – HTx.

Статус 1В с пациентите с ТСН, които са били постоянно на максимална, интравенозна, инотропна и диуретична терапия и тяхното дехоспитализиране е било невъзможно. Ние имаме трима трансплантирани пациенти от този клас.

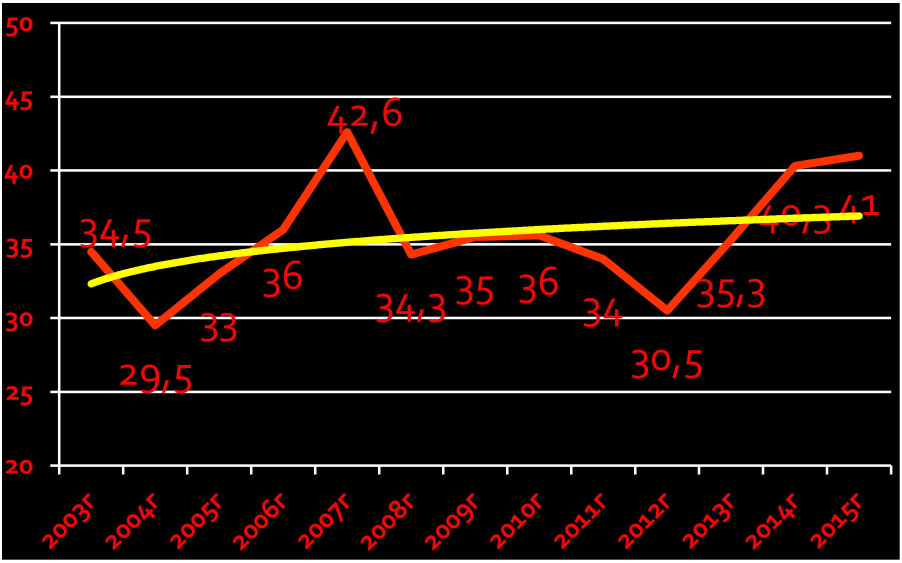
Статус 2 - Най – голямата група от 35(83%) пациента са извън Статус 1 – това са болните на субоптимална перорална терапия в къщи без данни за тежка белодробна, бъбречна и чернодробна недостатъчност.

2. Пол, възраст и диагноза

От изследваните параметри прави впечатление, че има значителна разлика при трансплантираните пациенти в съотношението мъже – жени 5:1 (35:7). Този факт е необясним, имайки предвид данните на НЦОЗА за годините 2010-2015, където болните починали от ТСН са приблизително в съотношение 1:1 в параметъра „Пол“. В подкрепа на това само за 2015г. починалите от ТСН мъже са 9502, а жените 10781.

При разглеждане на проведения статистически анализ прави впечатление , че няма статистически значими разлики, при проследяването на горе изброените параметри в двете групи. Относно параметъра възраст има нормално разпределение в двете групи и според Т-критерия на Стюдент Р= 0,933.

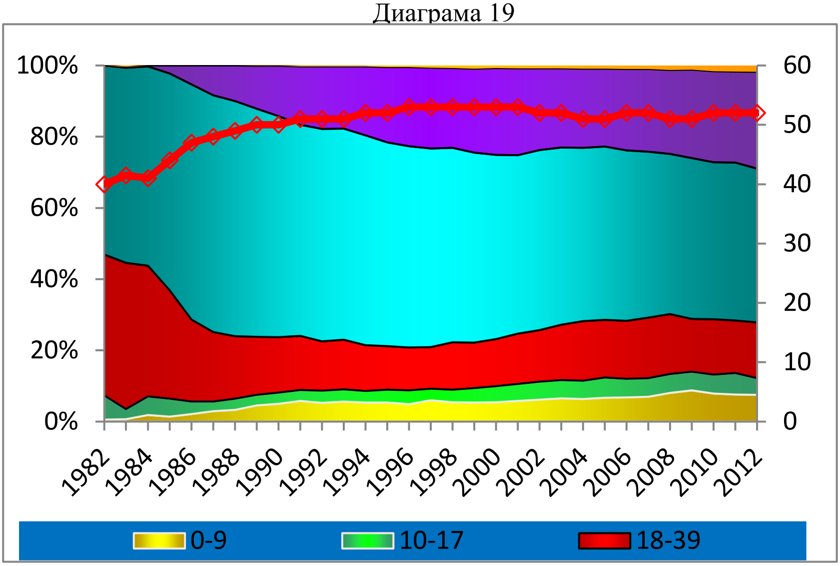
Диаграма 18



Средната възраст за цялата група от трансплантирани пациенти (реципиенти) е 39,1г. Всеки един от тях по възраст е посочен в диаграмата по горе. Наблюдава се покачване на средната възраст на пациентите от 34,5г. до 39,1г. от годините от 2003г. до 2015г.

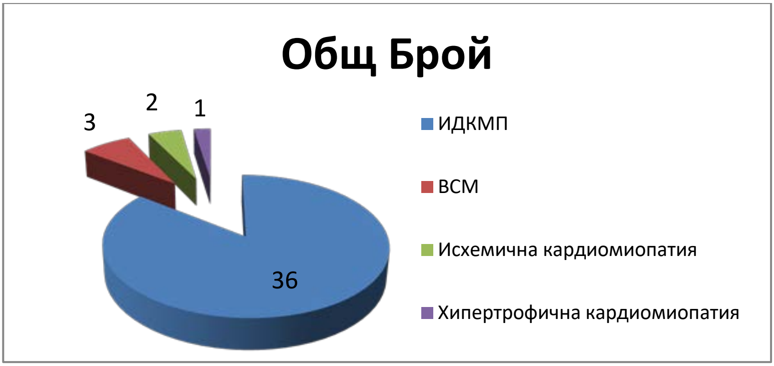
Тези данни са напълно съпоставими с данните на Международната Асоциация по Трансплантация на Сърце и Бял дроб.

Диаграма 19



Разглеждайки параметъра диагноза и анализирайки данните от нашето изследване , установяваме, че те са напълно съпоставими с данните от световната литература.

Диаграма 20



3. Фракция на изтласкване на лява камера (ФИ на ЛК) и ФК.

Тези два показателя са изключително важни за състоянието на пациента и до голяма степен определят критериите за включване в изследването. Точния критерий на Фишер показва , че няма статистически значима зависимост между ФК и група в популацията , от която е направена извадката P=0.542.

Параметърът ФИ ЛК изследван по методът на Кологоров - Смирнов показва P= 0.253. При този метод се сравняват медианите, а не средните стойности. Така ,че и тук не се установява статистически значима разлика между двете групи.

От изложеното до сега може да се установи ,че както и при предишните показатели изброени в т.2. и тука по ФИ ЛК и ФК, не се установява статистически значима разлика. И двете групи са съпоставими за изследване.

4. Пулмонално налягане и наличие на имплантирано устройство за подпомага не на функцията на лявата камера.

Не всички пациенти включени в нашето изследване имат дясна сърдечна катетеризация. Поради това ние приехме за основен показател от ЕхоКг индиректно измерване на налягане в дясна камера, което ни дава индиректна представа за наличието или отсъствието на пулмонална хипертония. В нашето изследване 13 от пациентите бяха с индиректно измерване налягане в дясна камера, под 30mmHg ,7 пациента със стойности 30-35mmHg и 22 пациента със стойност по висока от 35mmHg.

След проведената специализация от трансплантационния екип в Кливлант клиник САЩ (2011г.) , основен метод при изследването на пациентите за включване в чакащата листа за сърдечна трансплантация е дясната сърдечна катетеризация. И по специално измерения транспулмонален градиент , който не трябва да бъде по- висок от 12-14mmHg.

Базирайки се на стриктните критерии за включване в чакащата листа , ние успяхме да подобрим съществено нашите резултати. Така например за миналата година (2015г) клиниката по кардиохирургия на болница „Св. Екатерина“ , бяха извършени 7 сърдечни трансплантации с 0% ранна следоперативна смъртност (до 30 следоперативен ден).До първата година имаме един починал пациент и то причината не бе отхвърляне на трансплантирания орган, а тежка чернодробна недостатъчност.

При анализиране на изследваната група се установи подгрупа от 11 пациента на които предоперативно бе имплантирана различни средства за подпомагане функцията на лявата камера. Те изиграха функцията на „bridge to transplantation“. От тях при 7 пациента предоперативно бе имплантиран CRT- device, на 3-ма пациента система за подпомагане на системната циркулация от типа Berlin Heart INCOR и на един пациент система за подпомагане на системната циркулация от типа Berlin Heart EXCOR. **При 26,19% от пациентите** предоперативно са били имплантирани различни системи за подпомагане на левокамерната функция за да дочакат сърдечна трансплантация. Статистическия анализ на този параметър не може да бъде извършен поради малкия брой пациенти.

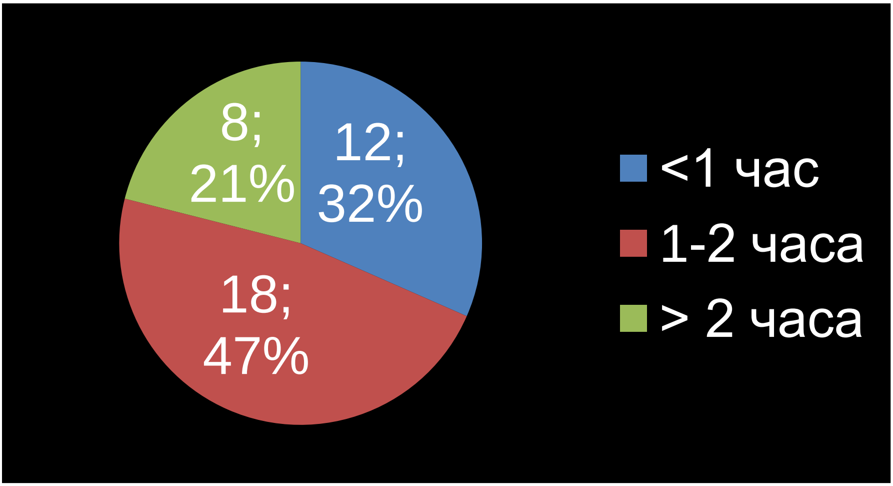
5. Исхемично време на донорското сърце и ЕКК.

Двуизвадковия тест на Колмогоров - Смирнов показа ,че двете групи не се различават по отношение на параметъра ЕКК, P= 0.720.

Аналогична е ситуацията при изследване на количествената променлива исхемично време на донорското сърце, където P =0.059.

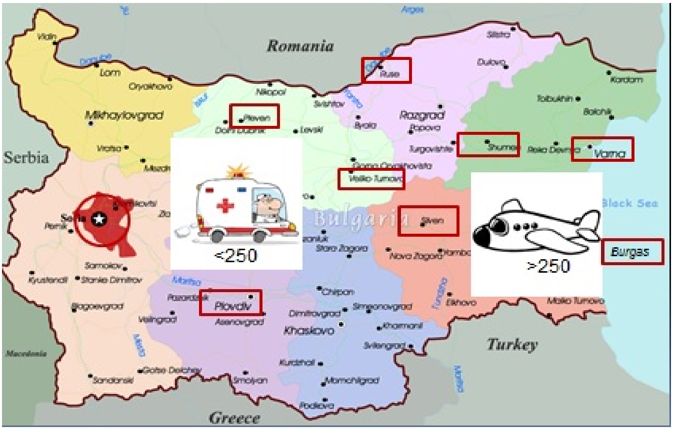
Стойността е много близка до сигнификантност и най - вероятно при по голяма група пациенти този параметър, ще придобие статистическа значимост и ще падне под 0,05.

Диаграма 21



Уместно е да отбележим , че най-голямата група от 18 пациента или 47% от донорските сърца са с исхемично време по – голямо от 2 часа. През последните две години, ние променихме значително логистиката в координацията и по този начин намалихме студената исхемия под един час. Този напредък е резултата от факта, че специализиран реанимационен екип на болницата отива на място, кондиционира и транспортира донора до болницата. Тук се включват и донорските ситуации, които се осъществяват в близките до нас центрове (ВМА, УБ“Лозенец“), които стоят на десет минути транспортно време от клиниката. Намаленото исхемично време намалява и в значителна степен нуждата от катехоламини, IABP и други в следоперативния период.

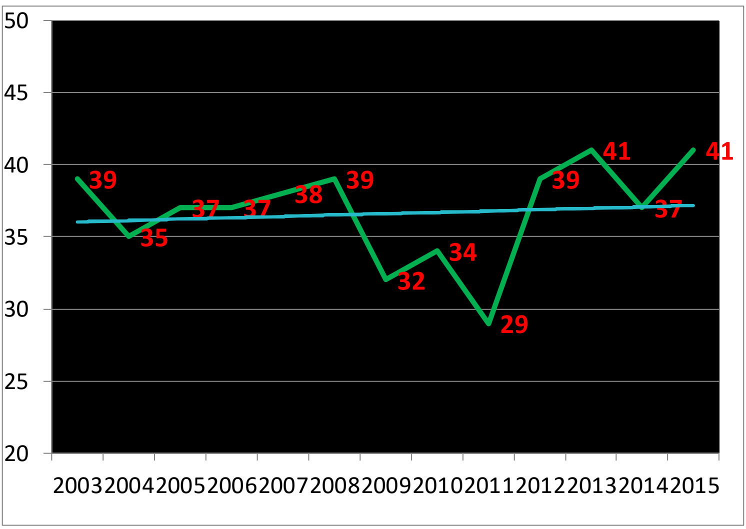
Диаграма 22



На тази карта на България в червено са показани донорските центрове от където сме вземали органите в изследвания период. Това са градовете Варна, Плевен, Велико Търново, Русе, Сливен, Шумен, Пловдив, Бургас и някои от водещите болници в София. Заедно със Изпълнителната агенция по трансплантации се взе решение за центровете отстоящи под 250км. , взетите органи да се транспортират с линейка, а тези отстоящи на повече от 250 км. да се транспортират със самолет.

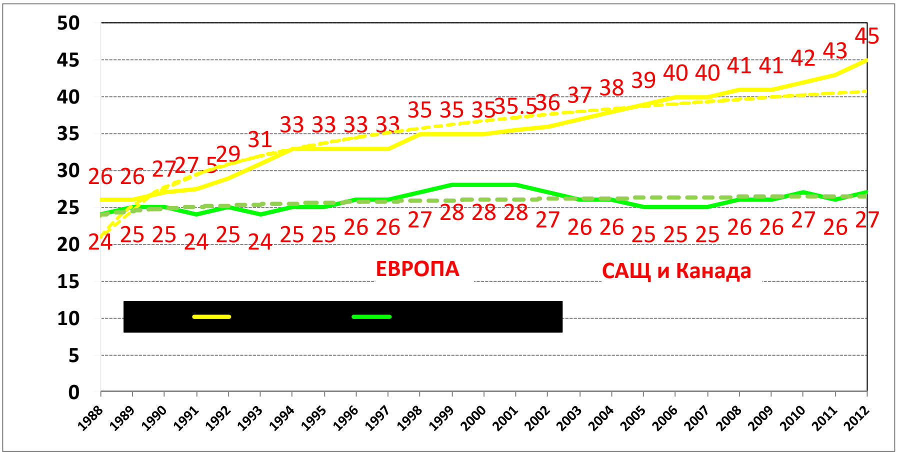
Тук е уместно да отбележим, че от съществено значение е и възрастта на донорското сърце .

Диаграма 23



От по долу изложената диаграма се вижда, че нашите данни съответстват на данните от Международната Асоциация по Трансплантация на Сърце и Бял дроб

Диаграма 24



6. Периоперативна морбидност. Поддръжка на системната циркулация.

Диаграма 25

Всички трансплантирани пациенти бяха поставени постоперативно на постоянна катехоламинова инфузия . Десет от тях бяха третирани само с допаминова инфузия. Най- голямата част двайсет и

трима пациенти бяха лекувани като бе приложена комбинацията от допамин и адреналин, а при девет пациента се наложи допълнително да се включи трети медикамент Добутамин или
Милринон. По отношение на катехоламините не се установи да има статистическа разлика между двете изследвани групи.

Обусловни се група от единайсет пациента при които максималната катехоламинова подкрепа не бе достатъчна и се наложи импланитрането на IABP. Изследвайки двете групи по отношение на параметъра IABP чрез точния критерии на Фишер се установи , че няма статистически значима разлика между двете групи. *(P=0.243.)*

Solomon et al. публикува данни, че също не намира сигнификантност между двете групи по отношение на параметъра IABP- 12.6% с/у 15.7% p=1.0

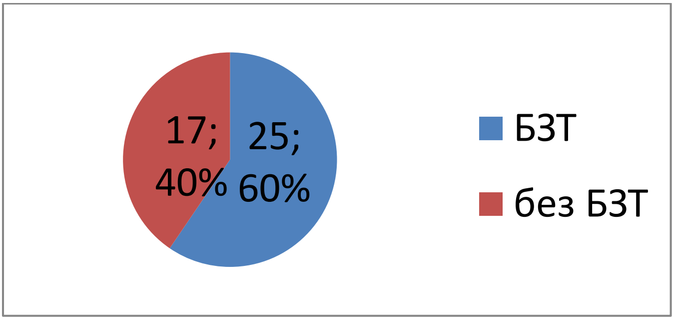
При двама от трансплантираните пациенти , катехоламиновата подкрепа и IABP не бяха достатъчни , за да се преодолее сърдечната слабост и се наложи имплантиране на ECMO. В първия случай се продължи подпомагането на системната циркулация в продължение на седем дни, след което се отдаде успешно излизане от екстракорпоралната мембраната оксигенация(ECMO)

. Докато при втория случай дори и в условията на ECMO, не можа да се преодолее тежката сърдечна слабост.

Дясната сърдечна недостатъчност и придружаващата я трикуспидална недостатъчност са едни от основните и най – често срещани усложнения след сърдечна трансплантация. Това усложнение е добре познато и подробно описано в специализираната литература по този въпрос. Ние намерихме при 34 от пациентите клинични и ЕхоКГ данни за дясна сърдечна недостатъчност. Всичките пациенти бяха третирани с гореспоменатите терапевтични методи, като при нито един от случаите не се наложи специално лечение чрез имплантиране на деснокамерен VAD. Не се откри статистически значима разлика в двете други по отношение на параметъра деснокамерна слабост.
(P=0.109)

7. Остра бъбречна и чернодробна недостатъчност.

Диаграма 26



Бъбречно заместителната терапия бе един от основните методи на лечение при значително голяма група трансплантирани пациенти (60%). Тук също така се откри и статистически значима разлика, анализирайки резултатите по точния критерий на Фишер *(P=0.005).* При седемнайсет от пациентите не се наложи да се използва вено-венозна хемофилтрация (CVVH). По отношение на чернодробната недостатъчност имахме пет пациента с налична предоперативна чернодробна недостатъчност и асцит на базата на тоталната сърдечна недостатъчност. При четирима от тях след трансплантацията и съответната хепатопротективна терапия се овладя *чернодробната недостатъчност и както билирубина така и чернодробните* ензими успяха да влязат в референтни граници при изписването. Асцита се преодоля по късно, като при амбулаторното проследяване пациентите показваха наличие на все по – малко течност в коремната кухина, до пълното и изчезване от три до четири месеца следоперативно.

При петия пациент с тежка форма на чернодробна недостатъчност , хепатопротективната терапия и добрата сърдечна функция не бяха достатъчни. Наложи се използването на машината за вено-венозна филтрация, но със специални филтри понижаващи нивото на билирубина и отстраняващи натрупваните в кръвта токсини (хемабсорбция). Въпреки използването на този високо технологичен и скъп метод на детоксикация, не можахме да преодолеем тежката форма на чернодробна недостатъчност.

8. Реексплорация по повод на кървене и тампонада.

Ревизиите по повод на следоперативно кървене или нарастващ перикарден излив в късния следоперативен период, бяха с много висок процент- 64,24% . При четири от 27-те ревизирани пациента се наложи повторна ревизия. Не се открива сигнификантна разлика между двете групи по отношение на параметъра реексплорации *P=0.245.* установено с точния критрий на Фишер.

Solomon et al. не намира сигнификантност $p<0.79$. Подобни са данните и на Kendall et al.

9. Имплантация на постоянен кардиостимулатор (PM).

Имплантацията на постоянен PM е един от важните разграничаващи двете групи параметър. От общо 12 имплантирани стимулатора , девет са в първа група, а само три във втората изследвана група. Анализирайки статистически двете групи с точния критерий на Фишер установяваме статистически значима разлика като *P=0.009.* Тези наши данни напълно съответстват и със данните на съобщавани в световната литература по този въпрос. По ранното възстановяване на синусов ритъм и по – малката нужда от им плантация на PM е една от водещите причини бикавалната техника да бъде предпочитана пред биатриалната през последните години.

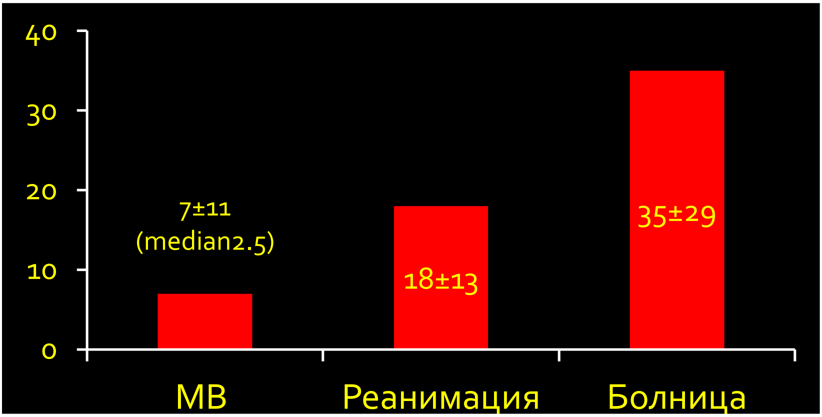
Намерените от нас данни напълно съответстват на тези публикувани в специализираната литература по този въпрос .

Schnoor M, MeyerSR,Aleksic I и Blanche C съобщават с 3.1 по-голяма нужда от имплантиране на постоянен PM в групата на биатриалната OCT.

Rothman и съавтори публикуват серия от пациенти с значителен брой дисфункция на синусовия възел при пациенти с биатриална OTC. В групата на бикавалните OTC показва значително по-малък процент на нарушаане функцията на синусовия възел и ранно възстановяване на синусовия ритъм.

10. Екстубация, престой в реанимация, болничен престой.

Фигура 27



На горепосочената диаграма са показани в дни механичната вентилация , престоя в реанимация и престоя в болницата на цялата популация трансплантирани пациенти. Анализирайки статистическите данни, установяваме сигнификантност в два от параметрите. А именно екстубация и болничен престой. Двуизвадковия тест на Колмогоров - Смирнов показа ,че *P=0.031* за ектубация(механична вентилация) и *P=0.0001* за болничен престой. Тези две величини показвайки сигнификантност също допринасят за избора на бикавалната ортотопна сърдечна трансплантация пред биатриалната.

Weiss et al. публикуват данни за 18.8 дни среден болничен престой в групата на бикавалната ОСТ срещу 20.9 в биатриалната група (p<0.001)Подобни данни дава и Schnoor et al.- с два дни е по-къс болничния престой на бикавалната група.

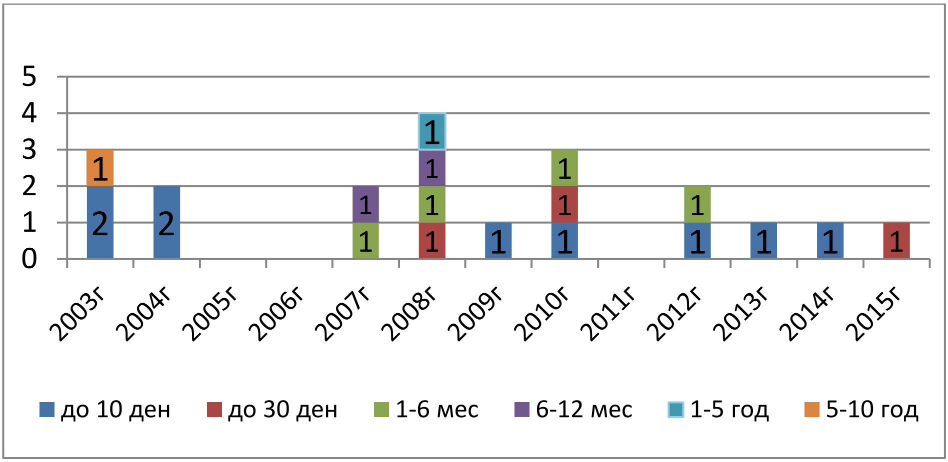
11. Ранна и късна следоперативна смъртност.

Оперативната смъртност до 30 следоперативен ден се характеризира със значителна разлика в процентното съотношение между двете групи. Починалите пациентите с биатриална ОСТ съставляват 33%, докато тези с биатриална ОСТ25%. Това съотношение се запазва и при пациентите починали от 30 ден до първата година, където сумирани заедно с пациентите с ранна следоперативна смъртност представляват 55,5% с биатриална ОСТ, към то 33,3% с бикавална ОЦТ. Въпреки разликата от 8,3% до 30 следоперативен ден и 22,2% до първата година статистически значими разлики между двете групи не се откриват. Точният критерий на Фишер , показва че няма статистически значима зависимост между смъртност до 30-тия ден и група в популацията от която е направена извадката *(P=0.732).* Аналогично е и състоянието при изследване на смъртността до една година, където *(P=0.685).* Трябва да отбележим, факта, че няма статистически значими разлики между двете групи въпреки големите процентни разлики, и тази констелация се обяснява с малкия брой пациенти в двете групи.

Разглеждайки смъртността до третата, и до петата година имаме съответно по един пациент в групата на биатриалната ОСТ.

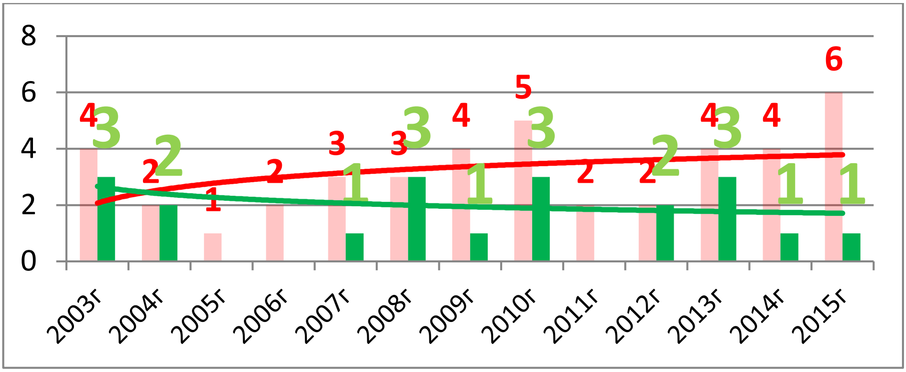
Графично смъртността до десетата година е представена на следната диаграма.

Диаграма 28



Схематично съотношението на трансплантирани пациенти и починали такива в рамките на една и съща година за периода 2003г – 10.2015г. е представено на Диаграма 29.

Диаграма 29



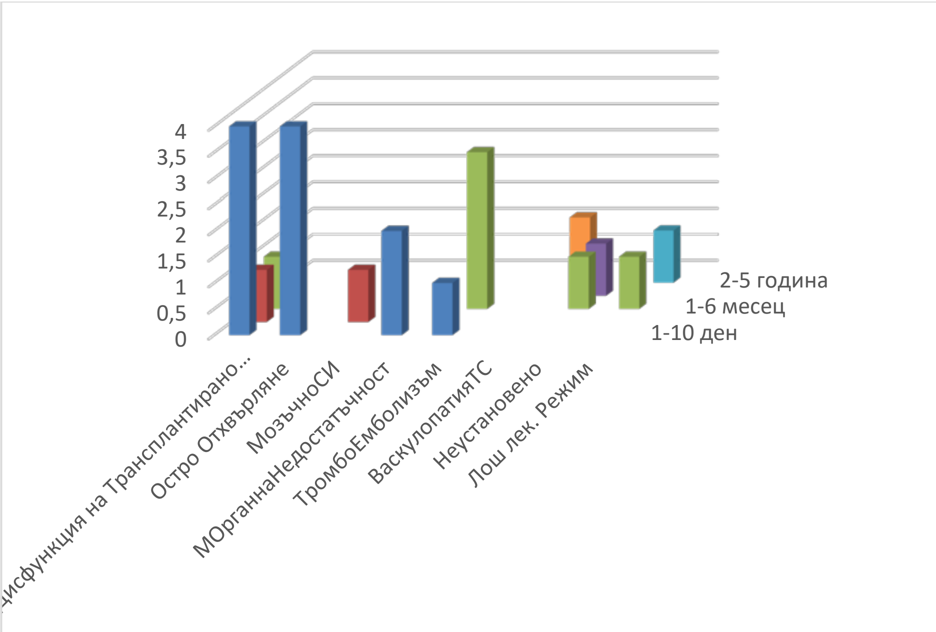
Причините за смъртта могат да се обобщят в няколко подгрупи:

1. Дисфункция на трансплантираното сърце. В тази подгрупа имаме починали четири пациента от първия до десетия ден, един пациент от 11 до 30 ден и един пациент от първия до шестия месец.
2. Остро отхвърляне на трансплантирания орган.
   - Четири пациента в ранния постоперативен период от първи до десети ден.
3. Мозъчно съдова исхемия
   - Един пациент от 11 до 30 ден.
4. Полиорганна недостатъчност
   - Двама пациента от първия до десетия постоперативен ден.
5. Белодробен тромбемболизъм
   - Един пациент от първи до десети ден и трима от първия до шестия месец. Точния критерий на Фишер показа , че няма статическа значима зависимост между БТЕ и група в популацията в която е направена извадката *(P=0.623)* .
6. Васкулопатия на трансплантираното сърце
   - Един пациент след петата година.
7. Лош лекарствен режим (неадекватно приемане на имуносупресивните лекарства)
   - Един пациент от първия до шестия месец и един пациент от втората до петата година.
8. Неустановена причина

- Един пациент от първи до шести месец и един пациент от седми до дванайсети месец.

Схематичното представяне на причините за смъртта е посочено в долу изложената диаграма.

Диаграма 30



В специализираната литература по този въпрос има различни данни. Едни автори като Weiss et al. съобщават за сигнификантна разлика в смъртността до 30 ден и до първата година. 6.6% при биатриалната кохорта срещу 5.4% при бикавалната (P<0.008) на края на 30 следоперативен ден. Подобно е съобщението и на Aziz et al. със сигнификантна преживяемост на 30 ден, първата година и 5та година съответно: биатриална срещу бикавална 74% с/у 87%=p<0.03; 70% с/у 82%=p<0.04 и 62% с/у 81%p<0.02

Сигнификантност в ранната следоперативна смъртност до 30 ден намират авторите El Gamel et al. и Jeevandam et al.

Друга група автори не намират сигнификантност нито в ранната , нито в късната следоперативна смъртност Solomon et al., Meyer et al. и Grande et al.

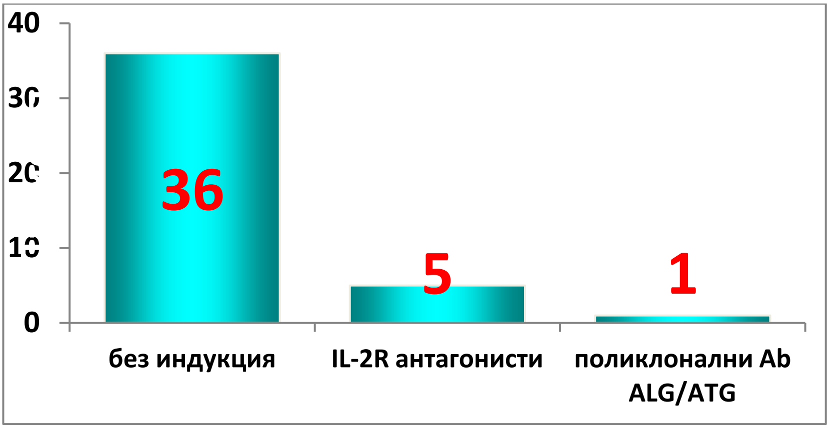
От обработката на нашите данни може да заключим, че ние намираме разлика в процентното съотношение в полза на бикавалната група, но не намираме сигнификантност.

12. Имуносупресия при сърдечна трансплантация.

12.1. Индукционна терапия

Болшинството от трансплантираните пациенти, не бяха подложени на индукционна терапия/36 пациента. При петима бе започната индукция IL-2R антагонисти (Zenapax, Simulect), при един бе започнато лечение с поликлонални антитела (Thymoglobulin).
Схематично индукцията може да се представи по следния начин:

Диаграма 31

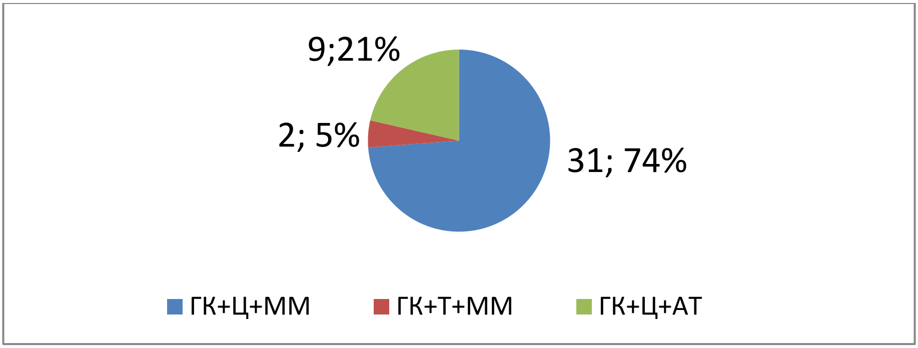


12.2 Начална имуносупресия при сърдечна трансплантация.

Началната имуносупресия при болшинството от пациентите (74%) се проведе в комбинация от Глюкокортикоид(ГК), Циклоспорин(Ц) и Микофенолатмофетил(ММ).
При девет пациента (21%), началната имуносупресия се проведе с Глюкокортикоид(ГК), Циклоспорин(Ц) и Азитиоприн(АТ).

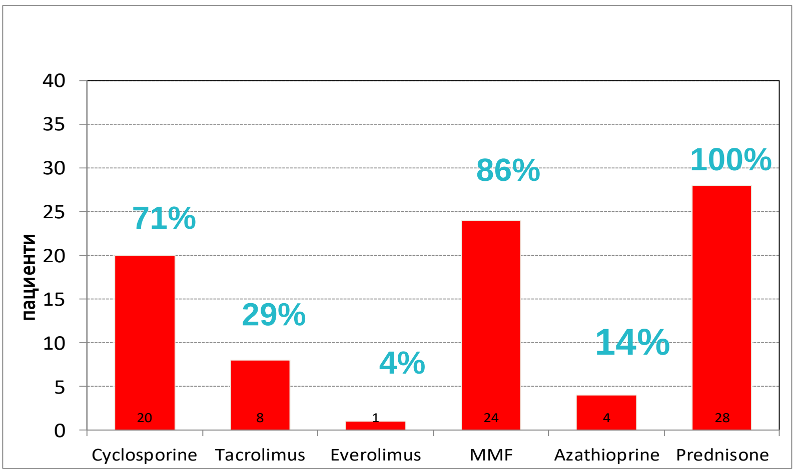
И само при двама пациента(5%) в комбинация от Глюкокортикоид(ГК), Такролимун (Т) и Микофенолатмофетил (ММ). Графично това може да се представи по следния начин.

Диаграма 32



12.3. Имуносупресивна терапия при изписването от болницата.

Всички изписани трансплантирани (100%) бяха изписани на преднизолоново лечене.86% от пациентите бяха на лечение със Микофенолатмофетил при изписването. Циклоспорин бе назначен при 2 пациента което е (71%), Такролимус при 8 пациента (29%), Азитиоприм при 4 пациента(14%) и при един пациент Еверолимус(4%). Графично горе представената терапия може да се представи по следния начин: Диаграма 33

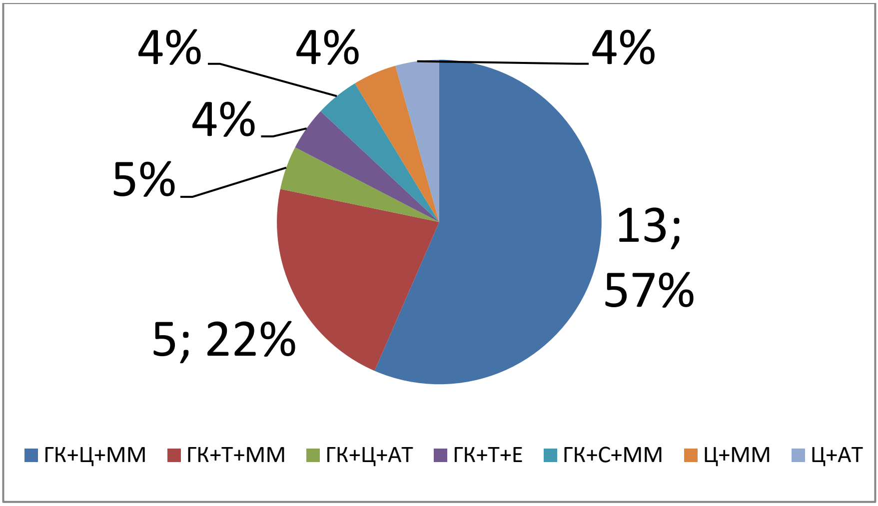


12.4. Имуносупресия на проследяваните амбулаторно пациенти

Най – голямата група от пациенти(57%) ,проследявани амбулаторно бяха на терапия в следната комбинация : Глюкокортикоид(ГК),Циклоспорин(Ц) и Микофенолатмофетил(ММ). Втората по големина група от 5 пациента(22%) е лекувана с Глюкокортикоид(ГК), Такролимус(Т) и Микофенолатмофетил(ММ). При 5% от пациентите терапевтичната комбинация бе Глюкокортикоид(ГК), Циклоспорин(Ц) и Азитиоприн(АТ). Следват още четири групи с по четири процента, които бяха на следните терапевтични комбинации :

ГК+Т+Е; ГК+Сиролимус (С)+ММ; Ц+ММ и Ц+АТ . Схематично терапията на амбулаторно проследяваните пациенти е показана в следната диаграма:

Диаграма 34



През годините трансплантираните пациенти бяха интермитентно на лечение с генерици. В резултат на това се наблюдава тревожна тенденция от висока честота и степен на отхвърляне на трансплантираните сърца – 56% от тях. Това наложи многократни хоспитализации за изследване и биопсии, както и провеждане на скъпоструващо лечение с незадоволителни резултати за пациентите, които са със степен на отхвърляне 2(3А) по класификацията на ISHLT. След серия от разговори с отговорните лица от Министерство на Здравеопазването(МЗ) и изпълнителната агенция по трансплантации(ИАТ) се взе решение, сърдечно трансплантираните пациенти да бъдат имуносупресирани само с оригинални препарати. С това броят на пациентите с отхвърляне на трансплантираното сърце намаля значително, а и икономическия ефект за болницата бе много по – добър.

12.5. Терапевтично поведение при реакция на отхвърляне. Един от най – важните въпроси в сърдечната трансплантология е лечението на реакцията на отхвърляне .Тя може да се прояви във всеки един момент след завършване на самата трансплантация. Диагнозата се поставя изключително хистологично. Поради това има и изградена схема за вземане на биопсии препоръчана от Международната Асоциация по Трансплантация на Сърце и Бял дроб. Биопсии се вземат на края на първата , втората ,третата и четвъртата постоперативна седмица. След това на втория месец , трети , шестия, деветия и на края на първата година. В зависимост от степента на отхвърляне е направена таблица с вида на хистологичните резултати. Тя е приета Международната Асоциация по Трансплантация на Сърце и Бял дроб(ISHLT). Всички центрове по трансплантология се ръководят от тях. Таблица 26:

Revised Grading	Old Grading	Criteria
0	0	Normal myocardium
1	1A	Focal lymphocytic infiltrate, without myocyte necrosis
	1B	Diffuse but sparse lymphocytic infiltrate, without myocyte necrosis
	2	One focus of aggressive lymphocytic infiltrate, focal myocyte injury, or both
2	3A	Multifocal aggressive lymphocytic infiltrate, focal myocyte injury, or both
3	3B	Diffuse lymphocytic infiltrate with myocyte necrosis
4	4	Diffuse, aggressive, polymorphous infiltrate with necrosis (with or without edema, hemorrhage, vasculitis)

ISHLT, International Society for Heart and Lung Transplantation

Делителната линия относно започване на активна противоотхвърляща терапия е степен втора по ревизираната класификация или 3А по старата класификация. Това беше и нашата отправна точка при започването на активно лечение за отхвърляне. То се състои в започване на апликация на високи дози Глюкокортикоид като на края на първата седмица се извършва нова биопсия. Ако тя покаже, че лечението не е достатъчно се добавят и терапия с поликлонални антитела. Ние имаме пациенти които са проявили клинична картина на реакция на отхвърляне, доказана хистологично още по време на болничния си престой – 16 пациента. При седем от тях се наложи активно лечение.

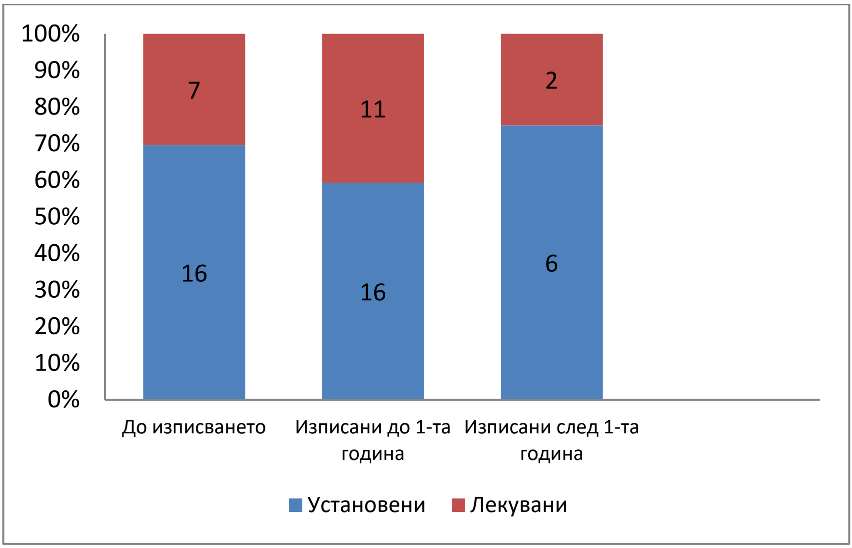
Тази група бе статистически обработена и се оказа, че няма статистически значима разлика между двете изследвани от нас групи. Точния критерий на Фишер показа *(P=0,175)* .

Втората група от 15 пациента, които са диагностицирани хистологично са в периода от изписването до първата година. От тях активно са лекувани единадесет пациента.

Третата група пациенти след първата година – установени хистологично шест пациента , от тях лекувани двама.

Схематично този целия процес е представен в следната графика:

Диаграма 35



13. Системи за подпомагане помпената функция на сърцето

т. нар. „Изкуствени сърца“

Както споменахме в предишмия раздел(т.5), броят на трансплантираните пациенти, който преди това бяха с имплантирани системи за подпомагане на помпената функция на сърцето (VADs) е много малък / едва 4 пациента (bridge to transplantation).Рекордът за България на пациент преживял на изкуствено сърце преди да бъде трансплантиран е 800 дни. Той бе осъществен с напълно имплантируема в тялото система за механично подпомагане на лявата камера от типа Berlin Heart Incor.

Същата тенденция, на малък брой пациенти, се наблюдава и при пациентите с имплантирани системи за камерно подпомагане (VADs), при които сърцето успя да възстанови своята функция и в последствие системите бяха експлантирани. (bridge to recovery). За първи път в България бе поставена пулсативен VAD (Berlin Excor) на 11 годишно момче, което бе с картината на остра посткардиотомна сърдечна слабост. На 29-ти постоперативен след възстановяването на изтласкващата фракция на лява камера, устройството бе експлантирано. Това е един от малкото примери в света на успешен bridge to recovery при деца и бе публикуван в Tex Heart Inst J (2007:34:445-8).

Статия 1

Case Reports

The Berlin Heart EXCOR® in an 11-Year-Old Boy

A Bridge to Recovery after Myocardial Infarction

Alexander Tschirkov, MD, PhD
Dimitar Nikolov, MD, PhD
Vassil Papantchev, MD, PhD

When a donor heart is not available during the end stage of heart failure, the implantation of a ventricular assist device is the only therapeutic alternative. Many such devices are designed to provide circulatory support to adults, but very few are available for children and infants, especially in the United States. In children, implantation of ventricular assist devices that are designed for adults carries a high risk of complications, because the low stroke volumes that must be used can result in inadequate pump washout and excessive thromboembolic risk.

Herein, we report the case of an 11-year-old boy with congenital heart defects who experienced acute myocardial infarction. Prolonged support with the Berlin Heart EXCOR® Pediatric ventricular assist device served as a bridge to recovery. The period after device implantation was challenging, because of the need for prolonged inotropic support, continuous mechanical ventilation, the number of reoperations, and the occurrence of sepsis. Nevertheless, after 29 days, the patient's heart recovered, and the device was explanted. He was discharged from the hospital, in good condition, 30 days after removal of the EXCOR® device. ***(Tex Heart Inst J 2007:34:445-8)***

Един от изключително важните проблематични въпроси при пациентите с имплантирани устройства за механично подпомагане на системната циркулация е менажирането на антикоагулацията. Ние извършваме тази антикоагулация на базата на препоръките на фирмата производител на системата за подпомагане. В редки случай обаче поради индивидуалност на пациента или грешка на антикоагулантната терапия, както и други причини е възможно да се достигне до състояние на тромбоза на устройството. Световният опит казва, че при тези случай се сменя тромбозиралата помпа. Ние обаче предложихме за първи път в света алтернативна терапия с прилагане на фибринолитик директно посредством пигтейл катетър, в засмукващата канюла на помпата с положителен резултат. Тромбът се лизира и след известно време системата заработи отново без да алармира за грешки. Този терапевтичен подход го приложихме при още 4-ма пациенти, като при трима от тях се отдаде лизиране на тромба, а при четвъртия се наложи подмяна на помпата. Нашият опит бе споделен с колегите от другите страни, беше публикуван в J Heart Long Transplant 2007,26:553-5.

Статия 2

Successful Fibrinolysis After Acute Left Ventricular Assist Device Thrombosis

Alexander Tschirkov, MD, PhD,[a] Dimitar Nikolov, MD, PhD,[a] Iveta Tasheva, MD,[b] and Vassil Papantchev, MD, PhD[a]

The Berlin Heart INCOR system (Berlin Heart AG, Berlin, Germany) is a left ventricular assist device that generates a laminar blood flow. One of our INCOR-implanted patients was admitted to the hospital with clinical data indicating device thrombosis. The flow through the pump was assessed by contrast injection into the inflow canula. Lack of flow through the pump was found. A decision was made to perform fibrinolysis, which was performed by a reteplase injection into the device's inflow canula. After the manipulation, a restoration of the flow through the pump was observed. The patient was discharged 9 days after the procedure with no complications.
J Heart Lung Transplant 2007;26:553–5.

Рекордът за България за пациент най – дълго преживял на система за подпомагане на камерната функция на сърцето е 1828 дни или 5 години и два дни. Системата, с която беше поддържан пациента е от типа Thoratec , и за него тази терапия се превърна в Destination therapy. Поради факта, че не се намери подходящо донорско сърце.

14. Специализираната литература по темата

Kendall et al разглежда едни от първите рандомизирани случаи от 50 пациента, но не намира разлика между бикавалната и биатриалната техники при постоперативната функционална оценка на пациентите 4 до 6 месеца след трансплантацията. Единственото, което открива е, че трикуспидалната регургитация се среща в по лека степен при групата пациенти с бикавална ОТС.

Laske et al също съобщават, че трикуспидалната регургитация през първите две седмици след трансплантацията се среща в значително по-малък процент в бикавалната група. В допълнение битриалната група се нуждае в значителни по-голяма степен от РМ ($p<0.01$).

El-Gamel et al и Sarsam et al намират, че бикавалната ОТС е съпроводена с по-ниско ЦВН, по-малко инциденти на предсърдна тахиаритмия, по-малка нужда от използване на РМ, по-малък брой пациенти са с митрална недостатъчност, нужда от по-малко диуретици и по-къс болничен престой.

Aziz et al представят кохорта от 200 пациента и отчита по-добра преживяемост при пациентите от бикавалната група.

Milano et al не намира разлика в смъртността между двете групи. Болничният престой на групата с биатриалната ОТС е по-дълъг в сравнение с бикавалната. Той установява, че 24 часа след трансплантацията CI е значително по-висок в групата на биквалната ОТС($p<0,05$).

Aleksic et al намира, че тоталната ОТС подобрява сърдечния дебит при пациенти с високо пулмонално съдово съпротивление предоперативно.

Koch et al публикува данни за сигнификантно намаление на размера на ЛП и атрио-вентрикуларната клапна недостатъчност, който той смята, че би играло съществена роля в дългосрочен аспект.

Solomon et al 9 съобщава за група от 75 трансплантирани пациента, при която не намира сигнификантност в нуждата от РМ, по-малка трикуспидална недостатъчност и по-ниско ЦВН.

Meyer et al съобщава за значително по-малка нужда от имплантация на постоянен РМ на 30 и 90 ден в групата на бикавалната ОТС. Подобни са данните и на Grant et al.

Sievers et al съобщава, че бикавалната техника, запазва размерите на ДП и намалява трикуспидалната инсуфициенция.

Cui et al показват, че инцидентите с предсърдни аритмии са сигнификантно по-чести при пациентите с биатриална ОТС.

VIII. Късна постоперативна оценка на ФК и морбидността на трансплантираните пациенти. Ресоциализация.

Оценка на пациентите след сърдечна трансплантация проследявани в болницата е подробно представена на следната таблица.

Таблица 27

СН-ФК2	**18**
СН-ФК2-3	**1**
СН-ФК3-4	**1**
Васкулопатия на трансплантираното сърце	**3**
Хиперлипидемия	**2**
Хипертония	**3**
Нарушен глюкозен толеранс	**1**
МСД(инсулт)	**3**
Хиперурикемия	**6**

Вижда се, че по – голяма част от пациентите са функционален клас 1/2 (18 пациента), докато само един пациент е функционален клас 2/3 и един функционален клас 4. Трима от пациентите с диагностицирани васкулопатии от проведените след изписването хистологични резултати от биопсиите. Двама са с лабораторни данни за хиперлиидемия, един е с нарушен глюкозен толеранс и шестима са с хиперурикимия. От проведените амбулаторни изследвания се установява хипертония при трима пациенти и преживян мозъчен инсулт, без отпадна симптоматика при други трима.

Посттрансплантационна заболеваемост при изследваната група може да се представи таблично по следния начин:

Таблица 28

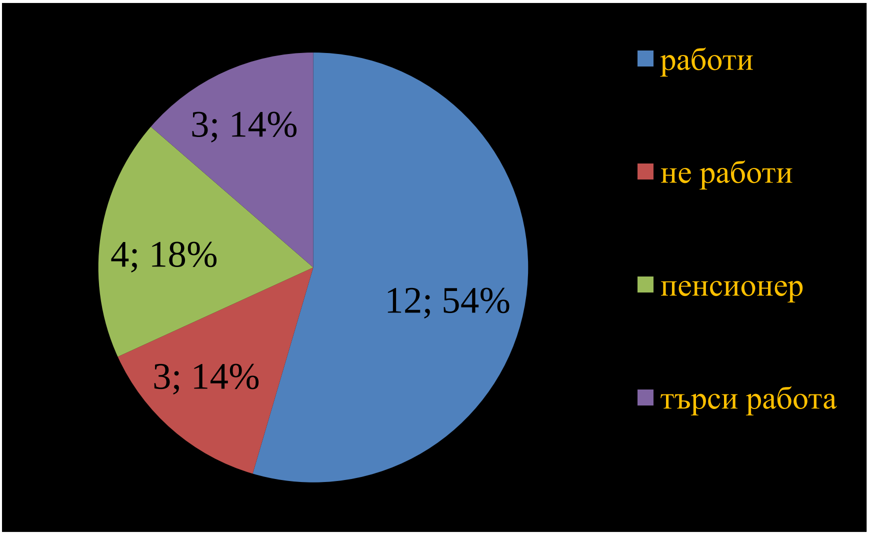
ХБН 1	**11**
ХБН 3-4	**1**
Остеопороза	**4**
Депресия	**1**
Заб. на щит. жлеза	**4**
Б. др. тромбоемболизъм	**3**
Неоплазми	**2**
Туберкулоза	**2**

Най – голямата група пациенти е с хронична бъбречна недостатъчност - първа степен (11 пациента) и хронична бъбречна недостатъчност 3-4 ст. – един пациент. Това има своето обяснение с постоянното приемане на имуносупресивна терапия. Остеопороза диагностицирахме при 4 пациента, заболяване на щитовидната жлеза при други 4, неоплазми при двама и туберкулоза при още двама. Белодробен тромемболизаъм както споменахме и преди в нашата работа установихме при трима пациенти в периода от 1 до 6 месец от изписването и при един пациент депресивна форма на психично разстройство.

При амбулаторното наблюдение, ние проследяваме и за социален статус на всеки един от пациентите след сърдечна трансплантация.

Ресоциализацията е изключително важна за психичното и соматичното здраве на този вид пациенти. Социалният статус е представен на графиката по долу и се вижда ,че повече от половината от сърдечно трансплантираните от нас пациенти са се върнали на работните си места (54%). Четиринайсет процента са трудоспособни, но търсят работа. Четири пациента са пенсионери по болест (18%) и още трима пациенти (14%) не работят.

Диаграма 36



*Като цяло можем да заключим , че **68 %** от трансплантираните пациенти са напълно трудоспособни и ресоциализирани в обществото.*

IX. Заключение.

След колебливото начало на сърдечната трансплантация през 60те години на миналия век, тя претърпя бурно развитие и сега е методика на избор при пациентите с терминална форма на СН. Последните 40 години бяха години на ентусиазъм през които бе постигнат значителен напредък основно в две направления: предоперативната подготовка както на донора, така и на реципиента и дългогодишен мениджмънт относно превенцията и лечението на отхвърлянето на трансплантираното вече сърце.

Българската трансплантационна програма сърце-бял дроб също бе част от това бурно развитие в световен мащаб. Тази година (2016) ние честваме 30 години сърдечна трансплантация в България, макар и с периоди на прекъсване. Ние етаблирахме сърдечната трансплантация като безопасен и надежден метод на лечение на ТСН в ежедневната ни практика.

Резултатите от анализа между биатриалната и бикавалната ОСТ показаха предимствата на втората. Групата пациентите оперирани по метода на бикавалната техника показаха процентно по-ниска ранна следоперативна смъртност до 30 ден и до края на първата година. Те също така показаха сигнификантно по-малка нужда от механична вентилация, вено-венозна хемофилтация и импантация на постоянен РМ както и по-кратък болничен престой.

Тези резултати напълно съответстват на данните публикувани в специализираната световна литература по този въпрос с някои индивидуални особености за страната.

Въпреки значителния напредък в хирургичната техника, мениджмънта и преживяемоста на сърдечно трансплантираните пациентите през последните години, те все още представляват незначителна част от нуждаещите се и умиращи от ТСН в възраст до 65 години.

По данни на НЦОЗА от ТСН на възраст до 65 години в България за последните 6 години са починали общо 19 276 показани в червено по години на таблицата по-долу.

Таблица 29

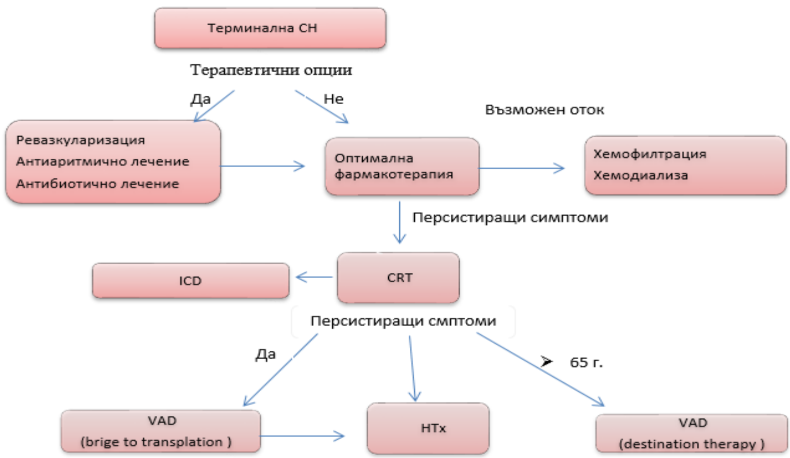
2010г.		2011г.		2012г.		2013г.		2014г.		2015г.	
Общо: 22982		**Общо: 24097**		**Общо: 18532**		**Общо: 19100**		**Общо: 20857**		**Общо: 20283**	
Мъже: 11237	Жени: 11745	Мъже: 11738	Жени: 12359	Мъже: 8718	Жени: 9814	Мъже: 9178	Жени: 9922	Мъже: 9941	Жени: 10916	Мъже: 9502	Жени: 10781
Под 65г. 3819		Под 65г. **4139**		Под 65г. **2664**		Под 65г. **2956**		Под 65г. **3022**		Под 65г. **2676**	

Програмата за трансплантация на сърце-бял дроб , както и на системи за подпомагане на камерната функции на сърцето е стартирана и вече работи успешно в България , но тя задоволява едва една нищожно малка част от страдащите от ТСН пациенти. Необходимо е нейното разширяване за да може да отговори на нуждите на страната.

X. Изводи

1.Формираните групи са сравними според изходните им характеристики, което се потвърждава и от статистическия анализ.
2. Много малка част от пациентите починали от ТСН на възраст под 65г. достигат до чакащата листа за сърдечна трансплантация
3. Едва 10.30% от пациентите в чакащата листа за сърдечна трансплантация се трансплантират.
4. Поради липса на донори на 8,15% от пациентите включени в чакащата листа за сърдечна трансплантация са имплантирани VADs и на 4 от тези пациенти е извършена сърдечна трансплантация.
5.При 26,19% от трансплантираните пациентите предоперативно са били имплантирани различни системи за подпомагане на левокамерната функция за да дочакат сърдечна трансплантация. (вкл. и CRT)
6.На базата от резултатите от проведеното изследване се намери 8,3% по малка ранна следоперативна смъртност (до 30 ден) в групата на пациентите с бикавалнита ОСТ.
7. Резултатите показват 22,2% по ниска смъртност в края на първата година отново в групата на бикавалната ОСТ. Същата тенденция се запазва и на третата и на петата година.
8. Въпреки процентната разлика между двете изследвани групи статистическия анализ показва , че няма сигнификантна разлика между тях. Това съответства и на съобщенията в специализираната научна литература по този въпрос.
9.Статистическата обработка на данните показва, че се намери статистически значима разлика, в полза на групата с бикавална ОСТ при следните параметри: имплантиране на постоянен PM, продължителна вено венозна хемофилтрация, механична вентилация (ектубация), болничен престой.
10. Всички останали анализирани параметри от интра- и постоперативния период, не показаха сигнификантна разлика.
11. Като цяло можем да заключим , че 68 % от живите трансплантираните пациенти са напълно трудоспособни и ресоциализирани в обществото
12. От проведения анализ може да се заключи, че техниката на бикавална ОСТ е за предпочитане пред биатриална ОСТ.

XI. Алгоритъм за хирургично лечение при пациенти при ТСН.



XII. Приноси според автора.

1. За първи път в България се прави анализ на хирургичното лечение на терминалната СН и по специално на сърдечната трансплантация и системите за подпомагане на камерната функция на сърцето (VADs).
2. Това е първото проспективно нерадомизирано проучване у нас върху група ортотопно сърдечно трансплантирани пациенти оперирани по два различни хирургични метода (бикавална и биатриални хир. техники)
3. Автора има най – голям серия от ортотопно сърдечно трансплантирани пациенти в България 47.62% (20 пациента) от разглежданата група (42 пациенти) и 24 трансплантации от общо 48 извършени до момента у нас(към октомври 2016 година).
4. За първи път в България е направен анализ каква част от всички пациенти починали от ТСН попадат в чакащата листа за сърдечна трансплантация. Колко са трансплантирани и на колко се имплантират VADs.
5. Изграден и е предложен за използване алгоритъм за хирургичното поведение при пациентите с терминална сърдечна недостатъчност.
6. Анализирани са следоперативните проблеми при сърдечно трансплантираните пациенти.
7. Автора предлага разновидност на хир. техника на ОСТ, като маркира донорското ляво предсърдие с четири маркера за по добра ориентация и адаптация при анастомозирането ЛП на донорското и реципиентското сърце.
8. Предложена и внедрена е нова логистична тактика при организацията на експлантационния процес, която намали значително исхемичното време на донорското сърце, и респективно подобри следоперативния период и преживяемостта.
9. За първи път в България се идентифицират и се представиха данни какъв процент от трансплантираните пациенти са се ресоциализирали.

XIII. Публикации и научни съобщения по темата на дисертацията

Публикации по дисертацията:

1. 30 години сърдечната трансплантация в България
Д.Петков, Б. Баев, Т.Христов, А. Дойчев, Г. Начев
сп. Българска Гръдна, Сърдечна и Съдова Хирургия:
брой 2 год.2016/в печат;
2. Сравнителен анализ между биатриалната и бикавалната ортотопна сърдечна трансплантация.
Д.Петков, Б. Баев,Т.Христов, А. Дойчев, Г. Начев
сп. Българска Гръдна, Сърдечна и Съдова Хирургия:
брой 2 год.2016/в печат;
3. Нашият опит със системи за подпомагане на помпената функция. VADs или т.нар. изкуствени сърца.
Д.Петков, Б. Баев, Т. Христов, А. Дойчев, Г. Начев
сп. Българска Гръдна, Сърдечна и Съдова Хирургия:
брой 2 год.2016/в печат;
4. Антикоагулация при пациенти с имплантирани устройства за механично подпомагане на циркулацията. Клиничен случай на масивна кръвозагуба след третиране с фибринолитик на тромбозирало устройство.
Д.Петков, Т. Христов, А. Дойчев, Г. Начев
сп. Българска Гръдна, Сърдечна и Съдова Хирургия:
брой 2 год.2016/в печат;
5. Петков Д, Баев Б, Колев Б, Дарбоклиев С, Начев Г, Чирков А.: Резултати от хирургичната реваскуларизация на миокарда при пациенти страдащи от исхемична болест на сърцето имащи ифлк>30%.
Сп. Българска кардиология: 1/2001-29-31стр.;
6. Петков Д, Колев Б , Дарбоклиев С, Илиев Р, Начев Г, Чирков А.: Хирургично лечение на постинфарктната левокамерна аневризма: анализ и резултати
Сп. Българска кардиология: 4/2000 стр.15-18;

7. Петков Д, Колев Б, Дарбоклиев С, Начев Г, Чирков А.:

Постинфарктен камерен септален дефект: анализ и резултати
Сп. Българска кардиология: 1/2001-стр.25-28;

8. Ацев Б, Джоргова Ю, Гадева С, Петков Д, Царянски Г, Начев Г, Чирков А .:Хемодинамичен ефект от прилагането на интрааортна балонна помпа на пациенти с кардиогенен шок при остър миокарден инфаркт.
   Сп. Българска кардиология : 3’97/стр.11-16/;
9. Царянски Г, Александров В, Абединов Ф, Марковски А, Петков Д , Чирков А .: Динамика на по-важните показатели на външното дишане след кардиохирургични операции
   Сп.Хирургия 1/95;
10. Царянски Г, Димитрова-Карамфилова А, Абединов Ф, Чолаков В, Тенев Б, Баев Б, Петков Д, Бонев М, Марковски А, Панайотова С, Димитрова В, Нацев И, Начев Г.: Циклоспориново ниво и хранителен режим след сърдечна трансплантация. Клинично хранене. 2012;3:8-11.

Научни съобщения по темата на дисертацията:

1. Сърдечна трансплантация: минало, настояще и бъдеще: Петков Д. Първа научна конференция на Българското дружество по Трансплантология 09.Дек.2011г.;
2. Развитие на Сърдечната трансплантация в България Петков Д., Втора национална научна конференция на Българското дружество по Трансплантология 21.Ноември 2015г.;
3. Development of Heart Transplantation in Bulgaria Petkov D.:
   Second European Confernce Of Transplantation And Physical Activity. 08-10 July 2016.