

РЕЗИЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ ЕЗИК

на д-р **Антония Руменова Кишева, д.м.,**

представени за участие в конкурс за академична длъжност „Доцент“ в област на висше образование 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина по научна специалност „Кардиология“ към Факултет „Медицина“, Първа катедра по вътрешни болести и Втора клиника по кардиология – неинвазивна към УМБАЛ „Света Марина“ – ЕАД – Варна, съгласно публикувана обява в Държавен вестник бр. 17/26.02/2021г.

1. НАУЧНА ПРОДУКЦИЯ, ПОКРИВАЩА МИНИМАЛНИТЕ НАУКОМЕТРИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ

- *Критерий А.1. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“*
- **А. Кишева, Роля на фиброзата и блокирането на минералкортикоидните рецептори при предсърдно мъждене, Медицински университет - Варна, България, 2017**

Резюме: Предсърдното мъждене (ПМ) е прогресиращо заболяване, съпътствано от структурно ремоделиране. Целта на изследването е да се определи ролята на различни фактори, включително сърдечна фиброза, за развитие и прогресия на ПМ при болни над 55 години и да се обсъдят начини за повлияването на патологичния процес. За първи път в България се изследва ролята на фиброзата за развитие и поддържане на ПМ чрез изследване на биомаркер. За първи път в България се изследва ролята на Галектин-3 (Гал-3) като биомаркер за фиброза при сърдечно-съдови заболявания, а за Гал-3 при ПМ – една от първите работи в световен мащаб. За първи път в България и едно от първите изследвания в света, при което проспективно се изследва приложението на спиронолактон при хора с ПМ. Едно от първите изследвания в света, свързващи Гал-3 с CHA2DS2Vasc score. Едно от първите изследвания, доказващи ролята на подаграта като независим рисков фактор за ПМ. За първи път в световен мащаб се установява връзка между стойностите на Гал-3 и подагра. За първи път в България и едно от първите изследвания в света за връзката между ПМ, коронарен артериален калциев скор и Гал-3. Гал-3 не само дава информация за количественото засягане от фибротичния процес, но може да служи като прогностичен фактор за определяне на рисковия профил на пациентите с ПМ. Инхибирането на профибротичното действие на Гал-3 може да се превърне в таргет за откриване на ново и по-ефективно лечение на ПМ.

- **Kisheva A. Role of Fibrosis and Blocking of Mineralcorticoid Receptors in Atrial Fibrillation**

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is a progressive disease, associated with structural remodelling. The aim of the study is to determine the role of different factors, including cardiac fibrosis, for the development and progression of AF in patients >55 years and to consider how

to influence the pathologic process. For the first time in Bulgaria the role of fibrosis by a biomarker evaluation in the development and sustaining AF is investigated. For the first time in Bulgaria, Galectin-3's role in cardiovascular diseases is studied. The research for the role of Galectin-3 is also contributing to the sparse data worldwide. For the first time in Bulgaria and one of the first in the world the application of spironolactone in AF is studied. One of the first in the world investigations linking Galectin-3 and CHA2DS2Vasc score in AF. One of the first researches inquiring for the role of hyperuricemia as an independent risk factor for AF. For the first time in the world a relationship between Galectin-3 and podagra is found. The first study in Bulgaria and one of the first in the world looking for the relation between AF, Соронаръ артеръ цалциум сдоре and Galectin-3. Galectin-3 is not only is informative for the quantitative involvement in the fibrotic process but may also serve as a prognostic factor in the assessment of the risk profile in patients with AF. The inhibition of its profibrotic activity of Gal-3 could become a target for the development of new and more effective treatment of AF.

- **Критерий Г.7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus)**
- **Г.7.1. Kisheva A, Yotov Y, Grigorov E. Pharmacotherapy of patients with atrial fibrillation and restored sinus rhythm – is the medication with spironolactone beneficial in this case? Pharmacia 2021; 68(2):301-306, <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e63223>**

Abstract:

Objective: Atrial fibrillation (AF) is progressive disease with important health consequences, in which fibrosis is a key player. The aim of our study is to assess the effect of mineralcorticoid blockade on top of standard treatment in patients with AF after sinus rhythm restoration on the recurrence of the arrhythmia, hospitalizations and on the changes in levels of Galectin-3 as a marker of fibrosis.

Methods: We prospectively studied 101 consecutive patients (56 females) at mean age 68.2 ± 7 with AF and sinus rhythm restoration, who were randomized on treatment with spironolactone on top of standard treatment or “usual care”. They were followed up for recurrences, hospitalization and death. The effect of spironolactone on safety was evaluated.

Results: Recurrences of AF were detected in 64% of non-spironolactone group vs 57% in spironolactone group ($p = 0.44$). Spironolactone reduced the hospitalizations for AF, but it was not significant ($p = 0.14$). A Cox regression model showed only protective effect of spironolactone on AF hospitalizations, HR = 0.48, 95%CI = 0.2–1.15, $p = 0.098$. The same survival model for all-cause hospitalizations reached significance, with reduction of the events in the spironolactone group, HR- 0.44, 95% CI 0.2–0.94, $p = 0.035$. There was no difference regarding the composite endpoint (recurrences, all cause hospitalizations and death). Treatment with spironolactone did not influence the Gal-3 levels. Treatment with spironolactone has not influenced significantly the levels of serum potassium and creatinine.

Conclusion: Treatment with spironolactone has protective effect regarding hospitalization for atrial fibrillation and significantly reduces all cause hospitalizations. It does

not influence the biomarker of fibrosis Gal-3 after one-year treatment. The use of spironolactone in patients with AF is safe, but regular follow up is needed and recommended. Further studies are necessary, to clarify the potential of spironolactone to improve the AF prognosis.

- **Кишева А, Йотов Й, Григоров Е. Фармакотерапия при пациенти с предсърдно мъждене и възстановен синусов ритъм – има ли полза от приложението на спиронолактон?**

Резюме:

Цели: Предсърдното мъждене (ПМ) е прогресивно заболяване със значими здравни последици, при което фиброзата има ключова роля. Проучването има за цел да оцени ефекта на минералкортикоидната блокада в допълнение към стандартното лечение при пациенти с ПМ и възстановен синусов ритъм върху рецидивите на аритмията, хоспитализациите и промените в нивата на маркера за фиброза Галектин-3.

Методи: Проспективно са изследвани 101 последователни пациента (56 жени) на средна възраст 68.2 ± 7 с ПМ и възстановен синусов ритъм, рандомизирани на лечение със спиронолактон, добавено към стандартното лечение или „обичайна грижа“. Проследени са рецидивите, хоспитализациите и смъртността. Оценена е безопасността от приложение на спиронолактон.

Резултати: Рецидиви на ПМ са регистрирани при 64% от пациентите в групата без спиронолактон с/у 57% в групата със спиронолактон ($p = 0.44$). Приемът на спиронолактон е намалил хоспитализациите за ПМ, но несигнификантно ($p=0.14$). Сох регресионен модел показва, че спиронолактон има само протективен ефект по отношение на хоспитализациите за ПМ, $HR = 0.48$, $95\%CI = 0.2-1.15$, $p = 0.098$. Същият модел достига значимост за хоспитализациите по всякаква причина, с редукция на събитията в групата със спиронолактон, $HR- 0.44$, $95\% CI 0.2-0.94$, $p = 0.035$. Не се намира разлика по отношение на композитната крайна точка (рецидиви на ПМ, хоспитализации по всякакви причини и смърт). Лечението със спиронолактон не е оказало влияние върху стойностите на Галектин-3. Лечението със спиронолактон не е повлияло значимо серумните стойности на креатинин и калий.

Заклучение: Лечението със спиронолактон има протективен ефект за хоспитализациите за ПМ и значимо редуцира хоспитализациите по всякаква причина. То не оказва влияние върху биомаркера за фиброза Галектин-3 след една година лечение. Употребата на спиронолактон при пациенти с ПМ е безопасна, но се препоръчва регулярно проследяване. Необходими са последващи проучвания за изясняване на потенциала на спиронолактон за подобряване на прогнозата при ПМ.

- **Г.7.2. Kischeva A, Yotov Y, Risk factors for recurrence of atrial fibrillation, The Anatolian Journal of Cardiology, 2021; 25. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.80914**

Abstract:

Objective: Atrial fibrillation (AF) is a progressive disease, associated with increased risk of mortality, stroke, heart failure, and worsens quality of life. There is a high incidence of AF recurrence despite the treatment. The aim of the study was to assess the time to recurrence of AF after sinus rhythm restoration with electrical or pharmacological cardioversion and to identify the risk factors.

Methods: This study included 101 patients with AF (56% females) at a mean age of 68.02 ± 7 years, after sinus rhythm restoration in a clinical observation of 1-year placebo-controlled treatment with spironolactone (1: 1). The patients were analyzed on the basis of AF recurrence, hospitalization, demographic parameters, comorbidities, embolic risk, and value of biomarker galectin-3 (Gal-3).

Results: The average number of AF recurrences was 1.62 per patient per year. The median time of occurrence of at least one new episode was 48 days, 95% confidence interval (CI) 14.24–81.76. Female patients experienced significantly more recurrences than male—53.3% vs. 28.6% hazard ratio (HR) = 1.76, 95% CI 1.02–3.03, $p=0.036$. The recurrences were more common with increased age, although not significantly. Patients with arterial hypertension had a threefold risk of recurrences than those without hypertension ($p=0.025$), independently of the treatment. CHA₂DS₂-VASc score was significantly associated with AF recurrent episodes. Patients with gout had a twofold increased risk, without statistical significance ($p=0.15$). There was no difference in the AF episodes according to treatment with spironolactone. The levels of Gal-3 did not affect the number of AF recurrences ($p=0.9$).

Conclusion: AF is associated with frequent recurrences after restoration of sinus rhythm in the majority of the patients. Most of them occurred within the first 3 months. Female sex, arterial hypertension, and CHA₂DS₂-VASc score were significant predictors of AF recurrence. Spironolactone did not reduce AF recurrences.

- **Кишева А, Йотов Й, Рискови фактори за рецидиви на предсърдно мъждене**

Резюме:

Цели: Предсърдното мъждене (ПМ) е прогресивно заболяване, асоциирано с повишен риск от смърт, инсулт, сърдечна недостатъчност и влошено качество на живот. Честотата на рецидивите на ПМ е висока, въпреки лечението. Цел на проучването е да се оцени времето до настъпване на рецидив след възстановяване на синусов ритъм чрез електрическо или фармакологично кардиоверсио и да се идентифицират рисковите фактори.

Методи: Проучването обхваща 101 пациента с ПМ (56 жени) на средна възраст 68.2 ± 7 с ПМ и възстановен синусов ритъм, включени в клинично проследяване на ефекта от едногодишно плацебо-контролирано лечение със спиронолактон (1:1). Пациентите са анализирани на база рецидиви на ПМ, хоспитализации, демографски параметри, коморбидности, емболичен риск и стойности на биомаркера Галектин-3 (Гал-3).

Резултати: Отчетен е среден брой на рецидиви на ПМ 1.62 на пациент годишно. Средно времето до настъпване на поне един рецидив е било 48 дни, 95% CI 14.24–81.76. Жените са имали значимо повече рецидиви от мъжете – 53.3% с/у 28.6%, HR = 1.76, 95% CI 1.02–3.03, $p=0.036$. Рецидивите са били по-чести с напредване на възрастта, макар и несигнификантно. Пациентите с хипертонична болест са имали трикратно по-висок риск от рецидиви в сравнение с нормотониците ($p=0.025$), независимо от лечението. CHA₂DS₂-VASc скорът е бил значимо свързан с рецидивите. Пациентите с подагра са имали двукратно по-висок риск, без да е достигната статистическа значимост ($p=0.15$). Няма разлика в епизодите на ПМ в зависимост от лечение със спиронолактон. Нивата на Гал-3 нямат отношение към броя на рецидивите ($p=0.9$).

Заклучение: При повечето пациенти с ПМ и възстановен синусов ритъм се наблюдават рецидиви. Повечето от тях настъпват в първите три месеца. Женският пол,

артериалната хипертония и CHA₂DS₂-VASc скорът са били сигнификантни предиктори на рецидивите на ПМ. Лечението със спиронолактон не намалява рецидивите на ПМ.

- **Г.7.3. Kischeva A, Yotov Y, Chervenkov T, Angelov A, Bocheva Y. Galectin-3 in patients with atrial fibrillation and restored sinus rhythm. Folia medica 2021; 63(3)**

Abstract:

Objective: Cardiac fibrosis is the hallmark of atrial remodeling in atrial fibrillation (AF). Galectin-3 (Gal-3) is a biomarker of fibrosis and is well studied in heart failure, but the data about its role in AF are sparse. The aim of the study was to evaluate the levels of Gal-3 in patients with AF after sinus rhythm restoration, to examine the association between this biomarker and other factors for developing AF and to assess its prognostic role.

Methods: We included 67 patients (35 male) at mean age 67.36±7.25, with Gal-3 test after sinus rhythm restoration, a subgroup of participants in placebo-controlled randomized clinical trial of treatment with spironolactone. They were followed up for AF recurrence and hospitalizations. The effect of demographic parameters and other factors on Gal-3 levels were evaluated before and one year after treatment.

Results: Mean Gal-3 at baseline was 16.9±6.8 ng/ml. Higher levels of Gal-3 were associated with female gender (p=0.008), increasing age (p=0.005), renal dysfunction (p<0.0001) and gout (p=0.002). Higher thromboembolic risk as assessed by CHA₂DS₂-VASc score was significantly related to Gal-3. The levels of biomarker did not affect the number of AF recurrences (p=0.9) and hospitalizations. No correlation was found with treatment with spironolactone, antiarrhythmic and antihypertensive drugs.

Conclusion: Higher Gal-3 in AF was associated with female sex, renal dysfunction and history of gout. The levels of Gal-3 were not related to rhythm control. Treatment with spironolactone did not affect the biomarker of fibrosis Gal-3 in AF patients. Higher Gal-3 was related to high embolic risk.

- **Кишева А, Йотов Й, Червенков Т, Ангелов А, Бочева Я. Галектин-3 при пациенти с предсърдно мъждене и възстановен синусов ритъм.**

Резюме:

Цели: Сърдечната фиброза е отличителен белег на сърдечното ремоделиране при предсърдно мъждене (ПМ). Галектин-3 (Гал-3) е биомаркер на фиброзата и е добре проучен при сърдечна недостатъчност, но данните за ролята му при ПМ са оскъдни. Цел на проучването е да се оценят стойностите на Гал-3 при пациенти с ПМ след възстановяване на синусов ритъм, да се изследва връзката между биомаркера и други фактори за развитието на ПМ и да се проучи прогностичното му значение.

Методи: Включени са 67 пациента (35 мъже) на средна възраст 67.36±7.25, с изследван Гал-3 след възстановяване на синусовия ритъм, които са субгрупа от плацебо-контролирано рандомизирано проучване за лечение със спиронолактон. Те са проследени за рецидиви на ПМ и хоспитализации. Ефектът на някои демографски параметри и други фактори върху стойностите на Гал-3 са оценени в началото и края на едногодишното проследяване.

Резултати: Средният Гал-3 при включване е бил 16.9 ± 6.8 ng/ml. По-високи стойности на Гал-3 са отчетени при жени ($p=0.008$), напреднала възраст ($p=0.005$), бъбречна дисфункция ($p < 0.0001$) и подагра ($p=0.002$). Високият тромбоемболичен риск, оценен с CHA2DS2-VASc скората е бил значимо свързан с Гал-3. Нивата на биомаркера не са оказали влияние върху броя на рецидивите ($p=0.9$) и хоспитализациите. Не е намерена корелация с лечението със спиронолактон, антиаритмични и антихипертензивни медикаменти. Заключение: Високите стойности на Гал-3 при ПМ се асоциират с женския пол, бъбречната дисфункция и анамнезата за подагра. Нивата на Гал-3 не са свързани с контрола на ритъма. Лечението със спиронолактон при пациенти с ПМ не повлиява биомаркера на фиброза Гал-3. Високият Гал-3 се свързва с висок емболичен риск.

- **Г.7.4.** Peter I. Ghenev, Luigi Aloe, **Antoniya R. Kisheva**, Manjinder Singh, Plamen Panayotov, Marco Fiore and George N. Chaldakov, **Quo Vadis, Atherogenesis? Part 1. Smooth Muscle Cell Secretion – How Foe Becomes Friend in the Fight Against the Atherosclerotic Plaque, Biomedical Reviews. 2017; 28: 134-138**

Abstract: Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease in which exacerbation leads to myocardial infarction, stroke and/or lower limb ischemia. Phenotypic plasticity of artery smooth muscle cells (SMC) that can adapt to changes in the injured arterial microenvironment is a major determinant of atherosclerotic plaque vulnerability. Plaque instability has been associated with the ulceration or rupture of the fibrous cap composed primarily of SMC and collagen and elastin fibers, that covers the lipid core of the plaque. In this scenario, we, together with SMC, Dance round recent advances that have shed light on the relationship between inflammation, fibrosis and plaque vulnerability and stability. Specifically, we have addressed the question of how the secretory (fibrogenic) activity of SMC occurring within the plaque may become a plaque stabilizer (a friend). We describe a new paradigm shift in the cell biology of atherosclerosis that relates the inhibition of SMC matrix secretion and proliferation (the classical way for reducing plaque size) to the stimulation of these processes (the new way aimed at the plaque stabilization by increasing the thickness of its fibrous cap). Briefly, an increased secretion of matrix molecules, particularly collagen and elastin, by SMC could “shift” them from foe to friend in the fight against the vulnerable atherosclerotic plaque.

- Петър Генеv, Луиджи Алоe, **Антония Кишева**, Манджиндер Синг, Пламен Панайотов, Марко Фиоре и Георги Чалдъков. **Quo Vadis, атерогенеза? Част 1. Секретия на гладко мускулните клетки – как врагът става приятел в борбата срещу атеросклеротичните плаки**

Резюме: Атеросклерозата е хронично възпалително заболяване, обострянето на което води до миокарден инфаркт, инсулт и/или исхемия на долните крайници. Фенотипната пластичност на артериалните гладкомускулни клетки (ГМК), която може да доведе до адаптация към промените в увредената артериална микросреда е главна детерминанта на ранимостта на атеросклеротичните плаки. Нестабилността на плаката се свързва с улцерация или руптура на фиброзната шапка, съставена предимно от ГМК, колагенови и еластинови фибри, покриващи липидното ядро на плаката. При този сценарий ние заедно с ГМК, „танцуваме“ около последните достижения, които хвърлят светлина връзката между възпалението, фиброзата, ранимостта и нестабилността на плаката.

Специфично сме поставили въпроса как секреторната (фиброгенна) активност на ГМК, протичаща в плаката може да се превърне в неин стабилизатор (приятел). Описваме нова парадигма в клетъчната биология на атеросклерозата, която свързва инхибицията на ГМК матриксна секреция и пролиферация (класическия начин за редуциране обема на плаката) със стимулацията на тези процеси (нов начин за стабилизиране на плаката чрез увеличаване на плътността на фиброзната шапка). Накратко, повишената секреция на матриксни молекули от ГМК, особено колаген и еластин може да ги превърне от враг в приятел в борбата срещу ранимата атеросклеротична плака.

- **Г.7.5. Kischeva A., Yotov Y., Chervenkov Tr., Association of left ventricular mass with cardiac fibrosis and atrial fibrillation recurrence, Journal of Hypertension, 2017 35:e202**

Abstract: Development and progression of atrial fibrosis is the hallmark of structural remodeling in atrial fibrillation (AF). The data on the association of AF with ventricular fibrosis are controversial. Myocardial fibrosis is a key component in the development of left ventricular hypertrophy (LVH), defined as an increase in the mass of the left ventricle (LVM). The aim is to assess the relationship between LV mass and galectin-3 (LGAL3) as a marker of fibrosis in patients with AF and restored sinus rhythm and to evaluate the impact of LVM on the recurrence of AF.

Design and method: Overall, 28 patients with AF after sinus rhythm restoration were included in an open-label randomized clinical trial of one-year treatment with spironolactone and were analyzed in accordance to the LVH, estimated by LVM index. LGAL3 was assessed by ELISA method at baseline and after 12 months.

Results: The mean LVMi is 106.87 ± 21.21 g/m² (74–164, median 102 g/m²), in females – 111.14 ± 22.34 ; in males – 103.12 ± 20.14 , $p = 0.31$. Patients with LGAL3 above the median ≥ 13.755 pg/ml at baseline visit have higher LV mass – 107.00 ± 14.16 than the patients with LGAL3 below the median <13.755 – 100.64 ± 17.51 g/m², mean difference 6.36 g/m², 95%CI = -6.33 – 19.04 , $p = 0.31$. LGAL3 increases with 1.22 ± 3.66 pg/ml within 1 year in patients with LV mass ≥ 102 g/m² at baseline, whereas decreases with -0.46 ± 3.73 in these with LV mass <102 , mean difference 1.68; 95%CI = -1.25 – 4.61 , $p = 0.249$. The mean number of recurrence episodes of AF is 1.88 ± 1.59 in patients with LV mass ≥ 102 g/m² at baseline and 1.29 ± 1.68 in LV mass <102 , $p = 0.33$. Seven (50%) of these with LV mass below median and 13 (81%) in LVH group have ≥ 1 episode of AF recurrence during follow-up.

Conclusions: There is a trend to higher LGAL3 according to LV mass. LGAL3 increases in patients with higher LV mass within 1 year. Patients with higher LVM tend to have more episodes of AF recurrence.

- **Кишева А, Йотов Й, Червенков Т. Връзка между левокамерната маса, сърдечната фиброза и рецидивите на ПМ**

Резюме: Развитието и прогресията на сърдечната фиброза е отличителен белег на структурното ремоделиране при предсърдно мъждене (ПМ). Данните за връзката между ПМ и камерната фиброза са противоречиви. Миокардната фиброза е ключов компонент в развитието на левокамерна хипертрофия (ХЛК), дефинирана като повишаване на масата на лявата камера. Цел на проучването е да се определи връзката между левокамерната маса (ЛКМ) и Галектин-3 (Гал-3) като маркер на фиброзата при

пациенти с ПМ и възстановен синусов ритъм и да се оцени влиянието на ЛКМ върху рецидивите на ПМ.

Дизайн и методи: Общо 28 пациенти с ПМ и възстановен синусов ритъм са включени в отворено рандомизирано клинично проучване за едногодишно лечение със спиронолактон и анализирани в съответствие с ХЛК, измерена чрез индексирана ЛКМ. Гал-3 е изследван чрез методика ELISA в началото и след 12 месеца.

Резултати: Средната индексирана ЛКМ е 106.87 ± 21.21 g/m² (74–164, медиана 102 g/m²), при жени – 111.14 ± 22.34 ; при мъже – 103.12 ± 20.14 , $p = 0.31$. Пациентите с Гал-3 над медианата ≥ 13.755 pg/ml на началната визита са имали по-висока ЛКМ – 107.00 ± 14.16 от пациентите с Гал-3 под медианата <13.755 – 100.64 ± 17.51 g/m², средна разлика 6.36 g/m², 95%CI = -6.33 – 19.04 , $p = 0.31$. Гал-3 се е повишил с 1.22 ± 3.66 pg/ml за 1 год. при пациенти с изходна ЛКМ ≥ 102 g/m², докато при тези с ЛКМ <102 е намалял с -0.46 ± 3.73 , средна разлика 1.68; 95%CI = -1.25 – 4.61 , $p = 0.249$. Средният брой рецидиви на ПМ са 1.88 ± 1.59 при пациенти с ЛКМ ≥ 102 g/m² изходно и 1.29 ± 1.68 при ЛКМ <102 , $p = 0.33$. Седем (50%) от тях с ЛКМ под медианата и 13 (81%) от групата с ХЛК са имали ≥ 1 епизод на ПМ при проследяването.

Заклучение: Съществува тенденция за по-високи стойности на Гал-3 според ЛКМ. Гал-3 се повишава при пациенти с висока ЛКМ в рамките на една година. Пациентите с по-висока ЛКМ имат повече епизоди на ПМ.

- **Г.7.6. Kisheva A., Yotov Y., Chervenkov Tr., Bocheva Y., Does gout matter in patients with atrial fibrillation?”, J Interv Card Electrophysiol (2018) 51(Suppl 1):S1–S147 S129 <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0338-y>**

Abstract:

Background: In the last years, several studies were published to assess the association between hyperuricemia and occurrence of atrial fibrillation (AF), but there are little data on the importance of gout in patients, who already have paroxysmal or persistent AF.

Purpose: To assess the impact of gout on the clinical course of AF in patients with restored sinus rhythm.

Methods: Overall, 101 patients—56 females and 45 males at mean age 68.02 ± 7.001 , with AF after sinus rhythm restoration were included in a clinical trial of 1- year placebo-controlled treatment with spironolactone. Gout was reported in 6.8% of them. They were analysed for AF recurrence, hospitalization for AF, all-cause admissions, composite end point (recurrence episodes of AF, allcause hospitalization and death) and value of biomarker Galectin-3 (Gal-3).

Results: Patients with gout had double risk of recurrence of AF, even though not significant, HR = 1.97, 95% CI = 0.78–4.98, $p = 0.15$. In our study, the presence of gout was a significant predictor for hospitalization for AF in unifactor analysis (HR 4.46, 95% CI = 1.51–13.19, $p = 0.007$) and the only significant in multifactor analysis— model, including gender, age categories, hypertension, diabetes and use of spironolactone (HR = 4.23, 95% CI = 1.28–14.1, $p = 0.018$). Gout influenced significant also the allcause hospitalizations, HR = 3.17, 95% CI 1.10–9.14, $p = 0.033$. We found no relationship between gout and composite end point. There was a significant difference between the value of Gal-3 in patients with gout as opposed to patients without (28.52 ± 15 vs 16.02 ± 5.49 , $p = 0.002$).

Conclusion: Presence of gout in patients with atrial fibrillation is a risk factor for recurrence and hospitalization—cause-specific for AF and all-cause. The value of Gal-3 as a marker of fibrosis and inflammation is higher in patients with AF and gout.

- **Кишева А, Йотов Й, Бочева Я, Има ли значение подаграта при предсърдно мъждане?**

През последните години бяха публикувани няколко проучвания оценяващи връзката между хиперурикемия и настъпване на предсърдно мъждане (ПМ), но данните за значението на подаграта при пациенти, които вече имат пароксизмално или персистиращо ПМ са малко.

Цел: Да се проучи значението на подаграта върху клиничното протичане на ПМ при пациенти с възстановен синусов ритъм.

Методи: Общо 101 пациенти – 56 жени и 45 мъже на средна възраст 68.02 ± 7.001 , с ПМ след възстановяване на синусов ритъм, са включени в клинично проучване за едногодишно плацебо-контролирано лечение със спиронолактон. При 6.8% има анамнеза за подагра. Анализирани са за рецидиви на ПМ, хоспитализации за ПМ, хоспитализации по всякакви причини, композитна крайна точка (рецидиви на ПМ, хоспитализации за ПМ и смърт) и стойности на биомаркера Галектин-3 (Гал-3).

Резултати: Пациентите с подагра са имали двойно по-висок риск от рецидиви на ПМ, макар и несигнификантно $HR = 1.97$, $95\% CI = 0.78-4.98$, $p = 0.15$. В нашето проучване подаграта се е оказала значим предиктор за хоспитализации за ПМ при унифакторния анализ ($HR 4.46$, $95\% CI = 1.51-13.19$, $p = 0.007$) и единствен значим предиктор при мултифакторния анализ — модел, включващ пол, възрастови категории, хипертония, захарен диабет и употреба на спиронолактон ($HR = 4.23$, $95\% CI = 1.28-14.1$, $p = 0.018$). Подаграта значимо е повлияла и хоспитализациите по всякакви причини, $HR = 3.17$, $95\% CI 1.10-9.14$, $p = 0.033$. Не е намерена връзка между подаграта и композитната крайна точка. Установена е значима разлика в стойностите на Гал-3 при пациенти с подагра спрямо тези – без (28.52 ± 15 vs 16.02 ± 5.49 , $p = 0.002$).

Заключение: Наличието на подагра при пациенти с ПМ е рисков фактор за рецидиви, хоспитализации за ПМ и по всякакви причини. Стойностите на Гал-3 като маркер за фиброза и възпаление са по-високи при пациенти с ПМ и подагра.

- **Г.7.7. А Kisheva, S Andonova, E Kalevska, Y Yotov. Clinical characteristics of patients with embolic stroke of undetermined source, International Journal of Stroke 2020; 15 (1S), 382**

Abstract: Up to 25% of all ischemic strokes are of undetermined etiology (ESUS). Inadequate diagnostic workups, multiple causes or an under-recognized etiology contributes to this statistic.

Aim: To analyze the clinical characteristics of patients with ESUS, directed to cardiology department for diagnostic evaluation. *Methods:* A total of 33 consecutive patients with ESUS – 24 male and 9 female were directed from neurology department for cardiological evaluation. Clinical examination, blood tests, Holter-ECG, transthoracic echocardiography, contrast transcranial Doppler were performed in all patients. They were analysed for risk factors

such as hypertension, atrial fibrillation, diabetes, dyslipidemia and right to left shunt (RLS). In patients with RLS contrast transoesophageal echocardiography (c-TOE) was performed and RoPe score was calculated.

Results: The mean age was $44,4 \pm 10,8$. Hypertension was present in 45%, diabetes in 12%, dyslipidemia in 85%. Most commonly encountered stroke was in left middle cerebral artery territory in 10 patients, followed by vertebro-basilar system – in 7. RLS was detected in 14 patients. Significant RLS was found in 10. In all of them c-TOE confirmed the presence of persistent foramen ovale. Two or more risk factors were found in 20% of the group with significant shunt and in 57% of the group with no or insignificant shunt. The medium RoPE score in patients with significant shunt was 6.9. Five patients with RoPE score ≥ 8 were scheduled for PFO closure and the procedure was performed without complications.

Conclusions: Patients with ESUS often have multiple risk factors. In 30% PFO was found. Multidisciplinary team is needed for diagnosis and treatment of ESUS.

- **А. Кишева, С. Андонова, Е. Калевска, Й. Йотов, Клинична характеристика на пациентите с емболичен инсулт с недетерминиран произход.**

Резюме: До 25% от всички исхемични инсулти са с недетерминиран произход (ЕИНП) За тази статистика допринасят непълните диагностични протоколи, наличието на множество причини или неразпознатата етиология.

Цел: Да се анализира клиничната характеристика на пациентите с ЕИНП, насочени към кардиологична клиника за диагностично уточняване.

Методи: Общо 33 последователни пациенти – 24 мъже и 9 жени са насочени от неврологична клиника за диагностично уточняване. При всички пациенти са проведени физикален преглед, кръвни изследвания, Холтер-ЕКГ, трансторакална ехокардиография и транскраниален Доплер с контраст. Извършен е анализ за рискови фактори като хипертония, предсърдно мъждене, захарен диабет, дислипидемия и дясно-ляв шънт (ДЛШ). При пациентите с ДЛШ е проведена трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) и е изчислен РоPe скор.

Резултати: Средната възраст е била $44,4 \pm 10,8$. Хипертония е установена при 45%, диабет при 12%, дислипидемия при 85%. Най-често е диагностициран инсулт в територията на лява средна мозъчна артерия при 10 пациента, последван от инсулт във вертебро-базиларната система – при 7. ДЛШ е установен при 14 пациента. Значим ДЛШ е намерен при 10. При всички наличието на отворен форамен овале е потвърдено с ТЕЕ. Два или повече рискови фактора са намерени при 20% от групата със значим шънт и при 57% от групата с незначим или без шънт. Средният РоPE скор при пациентите със значим шънт е бил 6.9. Петима болни с РоPE скор ≥ 8 са насочени за затваряне на форамен овале и процедурата е изпълнена без усложнения.

Заклучение: Пациентите с ЕИНП имат множество рискови фактори. При 30% е намерен отворен форамен овале. Необходим е мултидисциплинарен тим за диагноза и лечение на ЕИНП.

- **Критерий Г8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове**
- **Г.8.1. А. Кишева, Й. Йотов, Л. Мирчева, Методи за оценка на сърдечната фиброза, част I, Сърце-Бял дроб (Варна), 2017; 23:3-8**

Резюме: Сърдечната фиброза се характеризира с натрупване и преразпределение на съединителна тъкан в извънклетъчното пространство. Настъпва в резултат на механични, химически и електрически дразнителни. Намирането на точен и достъпен метод за оценка на миокардната фиброза е от важно клинично значение. Използват се инвазивни и неинвазивни методи. Инвазивните – ендомиокардна биопсия и електроанатомични карти са по-трудно изпълними и изискват специална техника. От неинвазивните методи най-често се използват ехокардиографията, ядрено-магнитният резонанс и изследване на биомаркери.

- **Kisheva A., Yotov Y., Mircheva L., Methods for assessment of cardiac fibrosis, part I**

Abstract: Cardiac fibrosis is characterized with deposition and redistribution of connective tissue in the extracellular matrix. It occurs due to mechanical, chemical or electrical stimuli. Finding an accurate and easy to use method for assessment of myocardial fibrosis is of great clinical importance. Invasive and noninvasive methods are taken into account. The invasive – endomyocardial biopsy and voltage mapping are more difficult to perform and need special technique. From noninvasive - echocardiography, magnetic resonance imaging and biomarkers are often used.

- **Г.8.2. Кишева А. Методи за оценка на сърдечната фиброза. Част II, . Сърце-Бял дроб (Варна), 2018; 24(14-17)**

Резюме: Биомаркерите могат да бъдат използвани за оценка на миокардната фиброза. Изследва се значението на проколагеновите пропептиди, матриксните metalloпротеинази, ST-2 и Галектин-3. Най-много данни са натрупани при пациенти със сърдечна недостатъчност. Провеждат се проучвания и при предсърдно мъждене.

- **Kisheva A.. Methods for assessment of cardiac fibrosis, Part II. Heart-Lung (Varna), 2018; 24(14-17)**

Abstract: Biomarkers could be used for evaluation of myocardial fibrosis. Mostly studied are the procollagen peptides, the matrix metalloproteinases, ST-2 and Galectin-3. We have best evidence in heart failure patients. Trials are conducted also in atrial fibrillation.

- **Г.8.3. Кишева А, Мирчева Л. Предсърдно мъждене при пациенти с карцином Сърце-Бял дроб (Варна), 2017; 23:31-34**

Резюме: Сърдечните аритмии са чест проблем при пациентите с карцином, могат да повлияят качеството на живот и да усложнят лечението на неопластичното заболяване. Скорошни проучвания показват, че новопоявилото се предсърдно мъждене (ПМ) е значим рисков фактор за последваща диагноза на карцином. ПМ се среща често при пациенти с малигненни заболявания, особено при тези, които са подложени на

операция. Нашите данни показват, че 6% от пациентите, хоспитализирани по повод пристъпно или персистиращо ПМ, са с карцином. ПМ при пациентите с неопластични заболявания може да бъде придружаващо заболяване, последица от основното заболяване или усложнение на терапията. Карциномът е протромботично състояние, не е включен в скалите за оценка на риска и някои от химиотерапевтиците действат протромботично. В същото време някои от малигнените заболявания са свързани с повишен риск от хеморагия. Няма специфични препоръки за лечение на ПМ при карциномно болни. Спазват се някои от общите препоръки, заложиени в настоящите ръководства, като се имат предвид и наличните данни при карциномно болни, но е необходим индивидуализиран подход от мултидисциплинарен екип.

- **Kisheva A., Mircheva L., Atrial fibrillation in cancer patients**

Abstract: Cardiac arrhythmias are a common problem facing cancer patients and, when present, can affect quality of life and complicate the treatment of their malignancies. Recent study shows that new-onset atrial fibrillation (AF) is a significant risk factor for the subsequent diagnosis of incident cancer. AF has been found to occur with an increased frequency in patients with malignancies, particularly in those undergoing cancer surgery. Our data shows that 6 % of the patients, hospitalized for paroxysmal or persistent AF are with cancer. AF in a cancer patient may be a comorbidity, may be a consequence of the cancer or a complication of cancer therapy. Cancer is a prothrombotic state, it is not incorporated in the risk prediction scores and some anticancer agents act prothrombotic. At the same time some malignancies are associated with increased risk of hemorrhagia. There are no specific guidelines for AF management in cancer patients. Treatment is based on general recommendations from current guidelines in noncancer patients and the existing evidence in cancer patients, but there is a need of an individualized approach from a multidisciplinary team.

- **Г.8.4. Kisheva A. Role of transcranial doppler for assessment of persistent foramen ovale in patients with stroke. Knowledge International Journal 2019; 30 (4), 757-759**

Abstract: Transcranial Doppler (TCD) is a noninvasive, portable easy-to perform and easy to interpret technique for evaluating the intracranial vasculature. The indications for a TCD ultrasound examination of adults include detection of right-to-left shunts (RLS).. The prevalence of a patent foramen ovale (PFO) in the general population is \approx 25-30%. Thrombus, formed in the venous system could cross the interatrial septum via PFO and provoke paradoxical embolism. The aim of our study was to select those patients, diagnosed with embolic stroke with undetermined etiology (ESUS), who are at higher risk for paradoxical embolism. Materials and methods: During one year a total of 21 consecutive patients (14 male and 7 female) with ESUS were directed to cardiology department for further evaluation. They underwent cTCD for detection of RLS. Results: In part of the patients another risk factors were found. The most commonly encountered stroke was in vertebro-basilar system and in left middle cerebral artery territory. RLS was detected in 12 patients – 3 females and 9 males. The medium RoPE score in patients with significant RLS was 6.5. Four patients with RoPE score \geq 8 were scheduled for PFO closure and the procedure was performed without any complications. Conclusion: TCD is a reliable non-invasive technique to identify ESUS patients with risk for paradoxical embolism.

- **Кишева А. Роля на транскраниалния Доплер за оценка на персистиращ форамен овале при пациенти с инсулт**

Резюме: Транскраниалният Доплер (ТКД) е неинвазивна, лесно изпълнима и лесна за интерпретиране техника за оценка на интракраниалните съдове. Индикациите за ТКД при възрастни включват детекцията на дясно-ляв шънт (ДЛШ). Честота на персистиращия форамен овале (ПФО) в общата популация е около 25-30%. Тромби, формирани във венозната система, могат да преминат междупредсърдния септум през ПФО и да провокират парадоксален емболизъм. Цел на проучването е да се селектират пациентите, диагностицирани с емболичен инсулт с неясен произход (ЕИНП), които са високорискови за парадоксален емболизъм. Материали и методи: В рамките на една година са насочени 21 пациента (14 мъже и 7 жени) с ЕИНП към кардиологична клиника за по-нататъшно уточняване. Направен им е ТКД за установяване на ДЛШ. Резултати: При част от пациентите са намерени други рискови фактори. Най-честата локализация на инсултите е била във вертебро-базиларната система и територията на лявата средна мозъчна артерия. ДЛШ е установен при 12 болни – 3 жени и 9 мъже. Средният Rore скор при пациентите със значим шънт е бил 6.5. Четири пациента с Rore скор ≥ 8 са насочени за затваряне на ПФО и процедурата е проведена без усложнения. were scheduled for PFO closure and the procedure was performed without any complications. Заключение: ТКД е надеждна неинвазивна техника за идентифициране на пациентите с ЕИНП с риск за парадоксален емболизъм.

- **Г.8.5. Kisheva A., Yotov Y. Galectin-3: multiple clinical applications. Biomedical Reviews 2019; 30:83-88**

Abstract: Galectin-3 is a β -galactoside binding lectin, containing carbohydrate-recognition domain, which interacts with a number of ligands. It is found in many tissues and is distributed intra – and extracellularly. The localization of the biomarker determines its function. It is involved in variety of biological processes, which affect different physiological and pathophysiological conditions. Galectin-3 plays an important role in inflammation, fibrosis, immunological response and neoplastic growth. It may be used as a diagnostic or prognostic biomarker especially in cancer and cardiovascular diseases. The review summarizes some of the studied properties of the biomarker.

- **Кишева А, Йотов Й. Галектин-3: мултиплени клинични приложения**

Резюме: Галектин-3 е β -галактозид свързващ лектин, съдържащ въглехидрат-разпознаващ домейн, който взаимодейства с различни лиганди. Намира се в различни тъкани и е разпространен интра- и екстрацелуларно. Локализацията на бимаркера определя функцията му. Той е въввлечен в разнообразни биологични процеси, засягащи различни физиологични и патофизиологични състояния. Гал-3 играе важна роля във възпалението, фиброзата, имунологичния отговор и неопластичния растеж. Може да се използва като диагностичен или прогностичен маркер, особено при карциноми и при сърдечно-съдови заболявания. Обзорът обобщава някои от изследваните свойства на бимаркера.

- **Г.8.6. Кишева А., Хадживели А. Управление на терапията с перорални антикоагуланти при пациенти, подлежащи на планови хирургични операции или инвазивни процедури. Годишник по болнична фармация, 2020; 6 (1), 42-48**

Резюме: Оралните антикоагуланти имат водеща роля за профилактика и лечение на редица сърдечно-съдови заболявания. През последните години се увеличи

броят на пациентите, лекувани с антикоагуланти, и броят на използваните медикаменти. Цел на обзора е да се проучи поведението при извършване на хирургични процедури и инвазивни процедури при пациенти, лекувани с антикоагуланти, според наличната медицинска литература. За провеждане на обзора е използвана информация от научната база данни PubMed. Решението за подхода относно пероралната антикоагулантна терапия зависи от риска от кървене, свързан със самата интервенция и от индивидуалния тромбоемболичен и хеморагичен риск. След оценка на риска се избира подходящата стратегия, която може да бъде временно прекратяване, временно заместване с парентерален антикоагулант или продължаване на терапията. Има разработени алгоритми, но се изисква индивидуален подход и мултидисциплинарно наблюдение.

- **Kisheva A, Hadjiveli A. MANAGEMENT OF ORAL ANTICOAGULATION IN PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE SURGERY OR INVASIVE PROCEDURES**

Abstract: Oral anticoagulants play a key role in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. In the last years, the number of patients taking oral anticoagulants has been growing and we have more medicaments in use. The aim of this review is to study the management of anticoagulated patients undergoing elective surgery or invasive procedures. The scientific information for this review is taken from PubMed. The decision about oral anticoagulation depends on the bleeding risk associated with the procedure and on the individual thromboembolic and bleeding risk. After the evaluation, the proper strategy is chosen, which could be temporary interruption, bridging with parenteral anticoagulant or continuing therapy. We have algorithms, but individual approach and multidisciplinary care are needed.

- **Г.8.7. Todorova V, Kisheva A. The challenge - pacemaker lead endocarditis. KNOWLEDGE – International Journal, 2020; 39.2:111-14**

Abstract: Nowadays, use of intracardiac devices for heart diseases is increased. Pacemaker lead endocarditis is an uncommon complication after pacemaker implantation, but is associated with high rates of morbidity and mortality. It can be seen early or late after pacemaker implantation. Medical treatment alone is rarely successful, and there is increasing evidence that the entire pacing system should be removed quickly to achieve complete infection eradication with a following antibiotic treatment for 6 weeks.

We present a case of a 82 year-old man, who was implanted a permanent pacemaker eight years ago. He had complaints of fever, chills and fatigue in the last three months. The patient also admitted losing weight. Physical examination was normal except body temperature (38,5 °C) and systolic regurgitant murmur on the left lower sternal border. Laboratory values showed: haemoglobin 91 g/L and increased levels of C- Reactive protein 29.8 mg/L. Other routine laboratory values were within normal limits. Transthoracic echocardiography was performed and showed a mobile mass resembling vegetation on the pacemaker lead, around the tricuspid valve with size of 4 cm . Two sets of blood culture were negative. Antibiotic therapy with Amoxicillin/clavulanic acid and Gentamycin was administered with transitory recovery. Transvenous pacemaker lead removal was contraindicated in this case due to the size of the vegetation. The patient was counselled on the need for surgery, but he refused any surgical intervention and insisted on conservative management. At the end of third week of treatment the patient died from pulmonary embolism.

In conclusion, in patients with pacemakers and risk factors for endocarditis, fever must suggest lead endocarditis. The presentation may be atypical and the presenting symptoms may occur late after the intervention. TTE and TEE must be performed in search of vegetations. In addition to appropriate antibiotic therapy, extraction of infected material is needed for the cure. The technique of removal depends on the size of the vegetation.

- Тодорова В, Кишева А. Предизвикателството – ендокардит на пейсмейкърен електрод

Резюме: В днешно време, употребата на имплантируеми сърдечни устройства непрекъснато нараства. Инфекциозен ендокардит на електрод е рядко усложнение след имплантация на пейсмейкър, но е свързано с висока заболяемост и смъртност. Може да се прояви рано или късно след имплантацията. Медикаментозното лечение рядко е успешно, като все повече се увеличават доказателствата, че екстракция на цялата пейсираща система, последвано от 6-месечно антибиотично лечение е необходимо за да се постигне пълна ерадикация на инфекцията.

82-годишен мъж, с имплантиран постоянен пейсмейкър преди 8 години, се оплаква от температура, втрисания и умора в последните 3 месеца. Съобщава и за отслабване на тегло. Физикалният преглед е без отклонения, с изключение на температура от 38.5 и систолен регургитационен шум по левия стернален ръб. Лабораторните изследвания показват – хемоглобин 91 g/L и увеличени нива на С- реактивен протеин 29.8 mg/L. Останалите рутинни изследвания са нормални. Проведената трансторакална ехокардиография показва подвижна формация наподобяваща вегетация на пейсмейкърния електрод, около трикуспидалната клапа, с площ 4 кв. см. Взети са два броя хемокултури, които са останали негативни. Антибиотично лечение с Амоксицилин/Клавуланова киселина и Гентамицин е проведено, но с временен резултат. Венозна екстракция на електрода е противопоказана поради размера на вегетацията. Иригично лечение, но отказва всякакви интервенции и настоява за консервативно лечение. След 3-седмично лечение пациентът получава белодробна емболия, която е причина за летален край.

В заключение, при пациенти с пейсмейкър и рискови фактори за инфекциозен ендокардит, наличието на температура насочва за ендокардит на електрода. Симптоматиката може да бъде атипична и да се появи късно след имплантацията. Трансторакална ехокардиография и трансезофагеална ехокардиография са задължителни с цел установяване на вегетации. В допълнение към подходящото антибиотично терапия, екстракция на инфектирания електрод е необходима за пълно излекуване. Техниката на екстракция зависи от размера на вегетацията

- Г.8.8 Маринова Ж, Цветанова Р, Иванова Е, Попов Т, Кишева А. Възможностите на ултразвук – от стандартната ехокардиография до транскраниалния доплер при диагностиката на междупредсърдни дефекти. *Scripta Scientifica Vox Studentium, 2017 Suppl 1. 2017, Varna*

Резюме: Въведение: Ултразвукът е част от арсенала на лекари и радиолози повече от 50 години, но неговите възможности и днес продължават да нарастват чрез въвеждането на все по-нови методики в диагностиката на редица патологии. Една от

тях са междупредсърдните септални дефекти (ASD) и макар стандартната трансторакална ехокардиография (ТТЕ) да е доказала ефективността и ползата си във времето, днес на разположение на специалистите съществува нов и също толкова надежден диагностичен метод – транскраниалната доплер ехография (сТCD).

Материали и методи: Докладът разглежда нарастващите възможности на ехографията в диагностиката на ASD. Установено е, че около 25% от световното население има персистиращ форамен овале (ПФО). Мнозинството от тези хора нямат симптоми, свързани с това състояние. Въпреки това в последните години се предлага становището, че пациентите, преживели криптогенни инсулти или транзиторни исхемични атаки (ТИА), имат по-висока честота на ПФО. сТCD е много чувствителна методика, която може да бъде използвана за оценката на дясно-леви шънтове (RLS) през ПФО. За диагностиката на ASD се използва транстемпорален изглед, при което се изобразява средната мозъчна артерия (СМА). Методиката се състои в интравенозна апликация на предварително приготвен физиологичен разтвор, като при поява на микромехурчета в зоната на СМА поставя с голяма сигурност диагнозата ASD.

Резултати и обсъждане: Редица проучвания доказаха, че при голям процент от пациентите, преживели инсулти или ТИА, е налице такъв дефект, а специфичността и точността на метода са съизмерими с тези на ТТЕ и трансезофагеалната ехокардиография (ТЕЕ), която се приема за златен стандарт.

Заклучение: сТCD има сходна чувствителност и специфичност с тази на сТЕЕ при откриването на ASD, но има предимството да е неинвазивен и доказано безопасен при пациенти с емболичен инсулт от неизяснен произход. В обобщение, достъпността до високосенситивни диагностични техники, каквато е ТCD, осигурява възможност за ефективен и надежден скрининг на пациенти със съответните показания.

- Marinova Zh, Tsvetanova R, Ivanova E, Popov T, **Kisheva A, Assessment of Right-to-Left Shunts Using Contrast Transcranial Doppler Ultrasound—Advantages and Reliability of the Method,**

Abstract: Introduction: Ultrasound has been a part of the arsenal of medical specialists for more than 50 years but its uses keep growing with the invention of newer methods in diagnostics of different pathologies. One of them are the atrial septal defects (ASD) and even though the standard transthoracic echocardiography (TTE) has proven its efficacy, there is nowadays, available to professionals, a new and equally reliable diagnostic method – transcranial Doppler ultrasonography (сТCD).

Materials and Methods: This report reviews the growing capabilities of ultrasound in ASD diagnostics. It is estimated that approximately 25% of the world's population have patent foramen ovale (PFO). The majority of these people have no symptoms associated with this condition. However, in recent years, it has been suggested that patients with cryptogenic strokes or transient ischaemic attacks (TIA) have higher prevalence of PFO. сТCD is a very sensitive technique which can be used for evaluation of right-to-left shunts (RLS) via PFO. In the diagnostics of ASD transtemporal view is used and the middle cerebral artery (MCA) is visualized. The method is performed by intravenous application of saline and the appearance of microbubbles in the MCA determines with high certainty the diagnosis of ASD.

Results and Discussion: Numerous studies have shown that in large percentage of the patients with strokes or TIA such defect is present and the specificity and accuracy of the method are comparable to those of TTE and transesophageal echocardiography (TEE), which is considered a standard method for detecting RLS.

Conclusion: cTCD has similar sensitivity and specificity to cTEE in detecting ASD but has the advantage of being noninvasive and reportedly safe in patients with embolic stroke of undetermined source. In summary, the availability of high sensitive diagnostic techniques such as TCD provides the opportunity of effective and reliable screening of patients with appropriate indications.

- **Г.8.9 Todorova V., Kisheva A., Kalevska E., Kratunkov P. Work-up in a patient with embolic stroke of unknown source – clinical case, Heart-Lung (Varna), 2018; 24(51-55)**

Abstract: A 33-year-old man without risk factors was admitted to Cardiology Department with history of embolic stroke of unknown source (ESUS). The physical examination, laboratory tests, Holter ECG, and transthoracic echocardiography (TTE) were unremarkable. For further evaluation, he underwent transcranial contrast Doppler sonography (TCD) and transesophageal echocardiography (TEE), which showed atrial septal aneurism and patent foramen ovale (PFO) with significant right-to-left shunt. After screening for thrombophilia, the patient was scheduled for percutaneous closure of PFO. After the procedure he was discharged in a satisfactory condition with following anticoagulant therapy for a year. Conducting further clinical testing in young patients with ESUS is important for the assessment of etiology, further treatment, and secondary stroke prevention.

- **Тодорова В, Кишева А, Калевска Е, Кратунков П. Поведение при пациент с емболичен мозъчен инсулт с неясен произход – клиничен случай**

Резюме: В кардиологична клиника постъпва 33-годишен мъж без рискови фактори, преживял емболичен мозъчен инсулт с неясен произход (ЕИИП). Физикалният преглед, лабораторните изследвания, Холтер-ЕКГ и трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) са без отклонения. В хода на диагностичното уточняване са проведени транскраниална контрастна Доплерсонография и трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) - с данни за аневризма на междупредсърдната преграда и персистираща фораменовала (ПФО) със значим дясно-ляв шънт. След скрининг за тромбофилия пациентът е насочен за интервенционално затваряне на дефекта. Постпроцедурно е изписан в задоволително общо състояние с последваща антикоагулантна терапия за 1 година. Провеждането на допълнителни диагностични изследвания при млади пациенти с ЕИИП е важно за етиологично уточняване, последващо лечение и вторична превенция на инсулта.

2. ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ И СБОРНИЦИ, ИЗВЪН МИНИМАЛНИТЕ НАУКОМЕТРИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЕМАНЕ НА АД „ДОЦЕНТ“

- Рушид М., Чалъкова Т., Мирчева Л., Кишева А., Йотов Й. Железен дефицит и сърдечна недостатъчност. *Българска кардиология*, 2020; XXVI(2):59-71 doi: 10.3897/bgcardio.26.e51127

Сърдечната недостатъчност (СН) е често и с неблагоприятна прогноза заболяване, което намалява качеството на живот. Много са причините за влошаване на симптомите, но през последните години се обръща особено внимание на желязния дефицит и на анемията като причина за това. Намаленото количество на желязо в организма се превърна в нов важен таргет на лечение при болните със СН. Цел на настоящето проучване е уточняване на честотата на желязния дефицит при болни със СН, хоспитализирани по повод на влошаване на налични или новопоявили се симптоми, както и да се установи връзката му с основни прогностични параметри на болните. Пациенти и методи: изследвани са 209 последователни болни с различна по етиология СН, хоспитализирани в Кардиологична Клиника на УМБАЛ „Св. Марина“-Варна, на средна възраст $68,89 \pm 12,06$ год. (30-94 год.), 58% мъже. Изследвани са основни демографски показатели, креатинин и eGFR, както и ехокардиографско изследване, проведен е 6-минутен тест с ходене. Железен дефицит (ЖД) е формулиран при стойности на феритина Резултати: Наличие на ЖД се установява при 146 (70%) от болните, като изолиран дефицит без анемия се среща при 38% от болните. Анемичен синдром се намира при 87 (41,6%) от всички болни, като при 76% анемията е желязодефицитна. Изолираният ЖД се среща по-често при жените – 42 (48%) отколкото при мъже – 38 (31%), $p=0,014$. Няма значима разлика във възрастта, ФИ, физическия капацитет и гломерулната филтрация между болните с и без ЖД. Честотата на ЖД е сходна при болните с различни подвидове на СН – със запазена, междинна или намалена ФИ. Няма много добро съгласие между различните методи за диниране на ЖД, коефициент $\kappa=0,31$. Заключение: ЖД е често срещан при болни със СН с различна етиология и форми, независимо от наличието на анемия. Женският пол е по-уязвим на това нарушение. Значимото му присъствие и ролята в прогнозата и симптоматиката на болните налагат болните да бъдат скроинирани за ЖД и той да бъде коригиран своевременно след откриването му.

- **Rushid M, Chalykova T, Mircheva L, Kisheva A, Yotov Y. Iron Deficiency and Heart Failure**

Heart failure (HF) is a common and with poor prognosis disease that impairs quality of life. There are many causes of symptomatic worsening, but lately particular attention has been paid to iron deficiency and anemia as a cause. The reduced iron content in the body has turned to be a new important target for treatment in patients with HF. The aim of this study is to search for the prevalence of iron deficit in patients with HF hospitalized for exacerbation of existing or newly developed symptoms, and to establish its relationship with important prognostic parameters of patients. Patients and Methods: 209 consecutive patients with different etiology of HF were examined and hospitalized at the Cardiology Clinic of the University Hospital “Sveta Marina”, Varna, at an average age of $68,89 \pm 12,06$ (30-94 years), 58% of them male. Basic demographic variables, creatinine and eGFR were investigated, as well as an echocardiographic study, and a 6-minute walking test was performed. Iron deficit (ID) is formulated at ferritin values $< 100 \mu\text{g/l}$, or if values are 100-300 $\mu\text{g/l}$, then transferrin saturation should be $< 20\%$. An alternative method for determining ID was also used,

correlating the two methods. Statistical methods include descriptive methods and Cohen's method of calculating the coefficient κ (kappa) for determining agreement between two diagnostic methods. Results: There were 146 (70%) patients presenting with ID, with isolated deficiency without anemia occurring in 38% of patients. Anaemic syndrome is found in 87 (41.6%) of all patients, with 76% of anemia cases being iron deficient. Isolated ID is more common in women – 42 (48%), than in men – 38 (31%), $p = 0.014$. There is no significant difference in age, EF, physical capacity, and glomerular filtration rate between patients with and without ID. The incidence of ID is similar in patients with different types of HF – with preserved, mid-range, or decreased EF. There is not a very good agreement between the different methods of determining ID, with coefficient $\kappa = 0.31$. Conclusions: Iron deficit is common in patients with HF of various etiology and different forms, regardless of the presence of anemia. Females are more vulnerable to this disorder. Its significant presence and role in the prognosis and symptomatology of the patients require that patients be screened for ID and corrected consequently after its detection.