Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

Jasna Č. Kalanj

Značaj ultrazvučnog ispitivanja longitudinalne funkcije leve komore u proceni sistolne srčane funkcije kod dece i adolescenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom

Doktorska disertacija

Beograd, 2026

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

Jasna Č. Kalanj

Značaj ultrazvučnog ispitivanja longitudinalne funkcije leve komore u proceni sistolne srčane funkcije kod dece i adolescenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom

Doktorska disertacija

Beograd, 2026

University of Belgrade,

Faculty of Medicine

Jasna Č. Kalanj

Significance of the echocardiographic assessment of longitudinal left ventricular function in systolic function evaluation in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy

Doctoral dissertation

Belgrade, 2026

Mentor:

Doc. dr Milorad Tešić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Milan Đukić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Vojislav Parezanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Nenad Barišić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Datum odbrane:

Veliko poštovanje prema svim mojim učiteljima koji su me uveli u čudesni svet pedijatrijske kardiologije...

Mojoj mami, koja je moje sidro...i mom tati, koji je hodao između kišnih kapi...beskrajno hvala što su me na najlepši način naučili šta je život, ljubav i porodica...

Sažetak

Uvod: Hipertrofična kardiomiopatija (HKM) i pored relativno povoljnog ishoda tokom detinjstva, nosi rizik od nastanka značajnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (*MACE*) uprkos očuvanoj ejekcionoj frakciji (EF). EF je nedovoljno senzitivna za prepoznavanje rane sistolne disfunkcije.

Cilj: Procena ehokardiografskih parametara longitudinalne sistolne funkcije (LSF) leve komore (LK), ispitivanje povezanosti sa parametrima magnetne rezonance srca (*CMR*) i određivanje uloge u predikciji MACE kod dece i adolescenata sa HKM.

Metodologija: U studiju je uključen 31 ispitanik sa HKM i očuvanom EF. Ultrazvučna procena obuhvatila je: sistolnu ekskurziju ravni mitralnog anulusa (*MAPSE*), maksimalnu sistolnu brzinu mitralnog anulusa tkivnim doplerom (s'), indeks pomeranja mitralnog anulusa (*MADI*) i globalni longitudinalni *strain* (GLS) LK. Analizirani su parametri CMR: masa miokarda i maksimalna debljina zida LK i kasno nakupljanje gadolinijuma (*LGE*). Statistička evaluacija je ispitivala povezanost između ehokardiografskih i CMR parametara i prediktivnu vrednost ultrazvučnih parametara LSF LK za pojavu MACE.

Rezultati: Snižene vrednosti z-skora MAPSE i s′ registrovane su kod 61,3%, MADI kod 96,8% ispitanika, dok je redukovan GLS bio prisutan kod svih. Pacijenti sa MACE imali su značajno niže vrednosti MADI ($p < 0,001$) i izraženije poremećen GLS ($p = 0,003$). Eksplorativna granična vrednost GLS od -12,1% predviđala je pojavu MACE sa senzitivnošću 75% i specifičnošću 95,7%. Ultrazvučni parametri LSF LK pokazali su statistički značajnu povezanost sa CMR markerima hipertrofije i fibroze, pri čemu je GLS ostvario najjače korelacije.

Zaključak: Ultrazvučni parametri LSF LK, posebno GLS LK, mogu identifikovati ranu sistolnu disfunkciju LK, doprineti pouzdanijem kliničkom nadzoru i pružiti eksplorativne prognostičke informacije kod dece i adolescenata sa HKM. Njihova uloga u stratifikaciji rizika zahteva prospektivno ispitivanje u većim pedijatrijskim kohortama sa HKM.

Ključne reči: hipertrofična kardiomiopatija; ehokardiografija; longitudinalna sistolna funkcija; globalni longitudinalni strain; major adverse cardiovascular events; deca

Naučna oblast: Medicina
Uža naučna oblast: Kardiologija

UDK:

Abstract

Background: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) regardless of good childhood-outcomes in majority, is associated with a risk of major adverse cardiovascular events (MACE) despite preserved left ventricular (LV) ejection fraction (EF). EF may fail to detect early systolic dysfunction.

Objectives: To evaluate echocardiographic parameters of longitudinal LV systolic function, to determine their relationship with cardiac magnetic resonance (CMR) findings and MACE in children and adolescents with HCM.

Methods: This study enrolled 31 children and adolescents with HCM and preserved LV EF. Echocardiographic assessment included mitral annular plane systolic excursion (MAPSE), tissue Doppler mitral annulus systolic velocity (s′), mitral annular displacement index (MADI), and LV global longitudinal strain (GLS). Assessed CMR parameters encompassed LV mass, maximal wall thickness, and late gadolinium enhancement (LGE). Correlations between echocardiographic and CMR findings were analyzed, and the predictive value of longitudinal function parameters for MACE was assessed.

Results: Lower MAPSE and s′ z-scores were present in 61.3% of patients, reduced MADI in 96.8%, and reduced GLS in all subjects. Patients with MACE showed significantly lower MADI ($p < 0.001$) and worse GLS ($p = 0.003$). Exploratory LV GLS cutoff value of −12.1% predicted MACE with 75% sensitivity and 95.7% specificity. Echocardiographic parameters were significantly correlated with CMR markers of hypertrophy and fibrosis, particularly GLS, which demonstrated the strongest associations.

Conclusions: Echocardiographic parameters of longitudinal LV systolic function, particularly LV GLS, may identify subtle myocardial dysfunction, contribute to closer clinical follow-up and give exploratory prognostic information in children and adolescents with HCM. However, their role in risk stratification requires prospective validation in larger pediatric HCM cohorts.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy; echocardiography; longitudinal systolic function; global longitudinal strain; major adverse cardiovascular events; children

Scientific field: Medicine
Scientific subfield: Cardiology

UDK:

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Istorijat 1
1.2. Definicija, epidemiologija, etiologija i patofiziologija 2
1.3. Prezentacija, simptomatologija i tok bolesti 4
1.4. Inicijalna evaluacija, praćenje i aspekti genetskog testiranja 6
1.5. *Imaging* tehnike i različiti fenotipovi hipertrofične kardiomiopatije 7
1.6. Lečenje hipertrofične kardiomiopatije i procena rizika 12
1.7. Hipertrofična kardiomiopatija kod dece u odnosu na odrasle 15

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 19

2.1. Opšti ciljevi 19
2.2. Specifični ciljevi 19

3. METODOLOGIJA 20

3.1. Dizajn istraživanja i ispitanici 20
3.2. Transtorakalna ehokardiografija 21
3.3. Globalni longitudinalni *strain* leve komore 21
3.4. Magnetna rezonanca srca 23
3.5. Praćenje ishoda 24
3.6. Statistička analiza 25

4. REZULTATI 26

4.1. Osnovne karakteristike populacije 26
4.2. Ehokardiografski parametri 29
4.3. Parametri magnetne rezonance srca 33
4.4. Povezanost ehokardiografskih parametara i parametara magnetne rezonance srca 37

5. DISKUSIJA 41

6. ZAKLJUČCI 47

7. LITERATURA 48

1. UVOD

1.1. Istorijat

Otkako je prvi put opisana, hipertrofična kardiomiopatija (HKM) je, zbog svoje kompleksnosti, u radovima brojnih autora označavana sa više od 70 različitih naziva [1,2,3], sve do postizanja konsenzusa o danas prihvaćenom nazivu. Ni za jednu drugu bolest nije zabeležen tako veliki broj različitih naziva.

Razumevanje prirodnog toka bolesti, kao i dijagnostika i lečenje HKM, značajno su napredovali tokom proteklih decenija. Istorijat proučavanja HKM započinje prvim kliničkim zapažanjima, kada su francuski lekari *Alfred Vulpian* (1868) i *Henri Liouville* (1869) opisali slučajeve preuranjene iznenadne srčane smrti i na obdukciji uočili zadebljanje srčanog mišića [3].

Prvi savremeni opisi bolesti usledili su gotovo sto godina kasnije. Britanski patolog *Robert Donald Teare* je 1958. godine opisao asimetričnu hipertrofiju interventrikularnog septuma (*asymmetric septal hypertrophy – ASH*) kod osam pacijenata, od kojih je sedam umrlo usled iznenadne srčane smrti. Pored hipertrofije, opisani su i dezorganizacija kardiomiocita, kao i bolest malih intramuralnih krvnih sudova praćena ishemijom i fibrozom [1,2,3]. U približno istom periodu (1957–1960), *Sir Russell Brock* i *Eugene Braunwald* su tokom kardiohirurških intervencija i kateterizacije srca uočili postojanje hipertrofije i opstrukcije izlaznog trakta leve komore (*left ventricular outflow tract obstruction – LVOTO*), za koje su smatrali da predstavljaju posledicu sistemske arterijske hipertenzije [2,3].

U preehokardiografskoj eri prva saznanja o hemodinamskim karakteristikama bolesti stečena su tokom kateterizacije srca. Tako je 1963. godine prvi put opisana neopstruktivna forma HKM, iako u to vreme nije privukla značajniju pažnju. Dve godine kasnije, sistolni anteriorni pomeraj mitralnog zaliska (*systolic anterior motion – SAM*) predložen je kao patofiziološki mehanizam nastanka LVOTO, iako se tada smatralo da za ovu hipotezu nema dovoljno dokaza [3].

Od 1969. godine započinje era ehokardiografije, koja je omogućila identifikaciju hipertrofije miokarda leve komore dvodimenzionalnom (2D) tehnikom, merenje maksimalne debljine miokarda M-mod tehnikom, definitivnu potvrdu postojanja neopstruktivnih oblika bolesti, kao i detaljno razumevanje nastanka SAM i mehanizma razvoja LVOTO [2,3]. Ehokardiografija je do danas ostala metoda snimanja (*imaging*) prvog izbora u dijagnostici HKM [4,5].

Od trenutka kada je HKM definisana kao entitet različit od stenoze aortnog zaliska, smatrana je bolešću sa izrazito nepovoljnom prognozom. Takvo shvatanje zadržalo se sve do objavljivanja studije *Spirito* i saradnika 1989. godine. Rezultati ove studije prvi su ukazali na to da prirodni tok HKM može biti znatno povoljniji nego što se prethodno verovalo na osnovu ranijih istraživanja [1]. Danas se HKM smatra bolešću koja se može uspešno lečiti, uz godišnju smrtnost manju od 1% u opštoj populaciji i značajno poboljšan kvalitet života obolelih.

Godina 1990. smatra se početkom „genetske revolucije“ u proučavanju HKM. *Geisterfer-Lowrance* i saradnici prvi su identifikovali patogenu *missense* mutaciju gena za β-teški lanac miozina, čime je postavljen temelj za razumevanje genetske osnove bolesti. Ovo otkriće dovelo je do identifikacije

prve patogene mutacije gena *MYH7* od strane *Christine i Jonathan*-a *Seidman*-a, kao i brojnih drugih mutacija koje utiču na funkciju proteina sarkomere [3].

Sa terapijskog aspekta, značajna je 1964. godina, kada je prvi put predložena primena β-adrenergičkih blokatora u lečenju bolesnika sa HKM, kao i izvođenje prve hirurške septalne miektomije (HSM). Godine 1980. prvi put je implantiran implantabilni kardioverter-defibrilator (*implantable cardioverter-defibrillator – ICD*) pacijentu sa HKM [3].

Iako se biološki tok bolesti i fenotipska ekspresija HKM odvijaju na isti način kao i pre više decenija, razumevanje patofiziologije, dijagnostike i lečenja bolesti kontinuirano se unapređuje. Uprkos tome što uzročno lečenje još uvek ne postoji, savremeni terapijski pristupi usmereni na ublažavanje simptoma i prevenciju komplikacija značajno su poboljšali prognozu i kvalitet života bolesnika sa HKM.

1.2. Definicija, epidemiologija, etiologija i patofiziologija

Hipertrofična kardiomiopatija (HKM) predstavlja primarnu bolest srčanog mišića. Karakteriše se povećanom debljinom zida najmanje jednog segmenta miokarda leve komore, u odsustvu druge srčane, sistemske ili metaboličke bolesti koja bi mogla objasniti hipertrofiju, kao i odsustvom isključivo hemodinamski uslovljenog povećanog opterećenja [4,5,6]. Dijagnostički kriterijum kod odraslih podrazumeva maksimalnu debljinu zida ≥15 mm ili ≥13 mm kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom i/ili potvrđenom patogenom genetskom varijantom, dok se kod dece dijagnoza postavlja kada je maksimalna debljina miokarda ≥2 standardne devijacije (SD) iznad očekivane vrednosti za uzrast, odnosno kada je *z-skor* ≥2 [4,5].

Prevalenca HKM u opštoj odrasloj populaciji iznosi približno 1:500 stanovnika. Iako nema značajnih razlika u učestalosti između polova, bolest se nešto ređe dijagnostikuje kod žena [4,5]. U pedijatrijskoj populaciji HKM predstavlja drugu najčešću kardiomiopatiju [7], ali je i dalje retka bolest, sa prevalencom od 0,5–3 na 100.000 dece i godišnjom incidencom od 0,24–0,47 na 100.000 dece [6,8,9].

Hipertrofična kardiomiopatija predstavlja heterogenu grupu bolesti. Savremeni pristup klasifikaciji kombinuje kliničku prezentaciju sa nalazima *imaging* metoda i rezultatima genetskog ispitivanja, pri čemu se razlikuju sarkomerna HKM (klasični oblik bolesti uzrokovan mutacijama gena koji kodiraju proteine sarkomere, najčešće praćen hipertrofijom bazalnog dela interventrikularnog septuma) i takozvane „fenokopije“, koje obuhvataju metaboličke, mitohondrijalne, neuromišićne i sindromske bolesti praćene hipertrofijom miokarda leve komore (LK) [4,5,7,10]. Fenokopije mogu biti praćene karakterističnim ekstrakardijalnim manifestacijama, ali njihovo odsustvo ne isključuje dijagnozu. Određene laboratorijske analize i *imaging* metode, posebno magnetna rezonanca srca (*cardiac magnetic resonance* – CMR), mogu doprineti diferencijalnoj dijagnostici, ali genetsko testiranje ima ključnu ulogu [11].

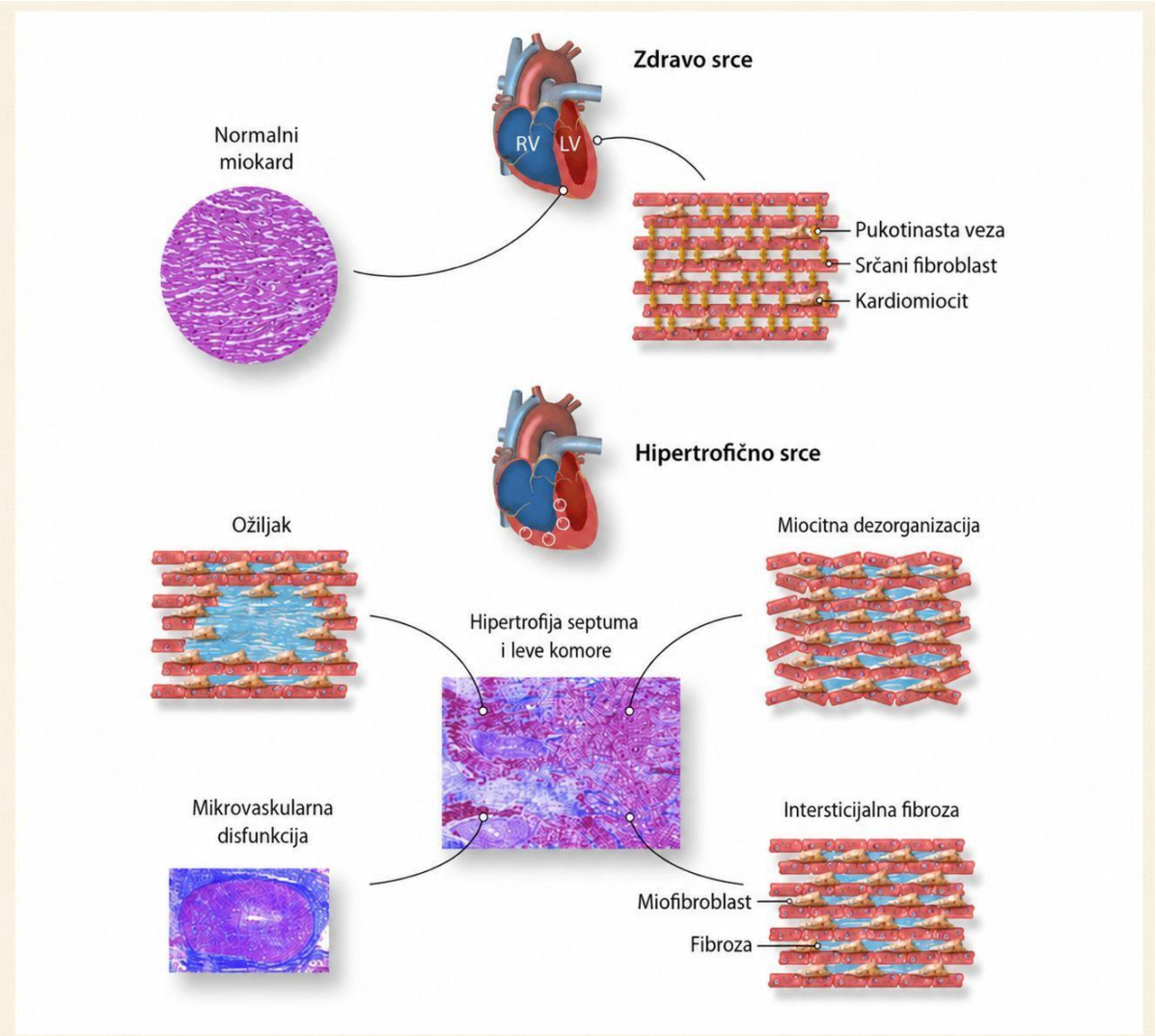
Klasični oblik HKM je genetski uslovljena bolest. Primarni defekt predstavlja mutacija jednog gena koja se najčešće nasleđuje autozomno dominantno. Oko 5% bolesnika nosi patogene varijante na dva ili više gena, što je povezano sa izraženijom hipertrofijom miokarda i većim rizikom od letalnih aritmija [10,12]. Najčešće uzročne mutacije zahvataju gene *MYH7*, koji kodira β-teški lanac miozina, i *MYBPC3*, odgovoran za sintezu miozin-vezujućeg proteina C [5,10,8]. Patogene varijante mogu biti

prisutne i u genima koji kodiraju lake lance miozina (*MYL2*, *MYL3*), aktin (*ACTC1*), troponine (*TNNT2*, *TNNT3*, *TPM1*) i protein bogat cisteinom i glicinom (*CSRP3*) [10]. Patogena mutacija gena koji kodiraju proteine sarkomere identifikuje se kod približno 60% bolesnika sa HKM, dok kod preostalih 40% uzročna mutacija ostaje nepoznata. Ukoliko se ni nakon sekvenciranja celog egzoma ne identifikuje uzročna varijanta, a ne postoji sekundarni uzrok hipertrofije miokarda, bolest se klasifikuje kao idiopatska HKM, koja predstavlja drugi najčešći oblik HKM u pedijatrijskoj populaciji [7]. Kod ovih bolesnika preporučuje se periodično genetsko retestiranje [10].

Kada se mutirani proteini ugrade u sarkomeru, dolazi do poremećaja njene strukture i funkcije. Povećava se broj istovremeno vezanih molekula aktina i miozina, što dovodi do povećane potrošnje adenozin trifosfata. Posledično nastaje povećano mehaničko opterećenje kardiomiocita. Kao terminalno diferencirane ćelije, bez mogućnosti deobe, kardiomiociti na ovaj stres odgovaraju povećanom sintezom proteina i hipertrofijom, koja predstavlja primarni fenotip bolesti [7].

Sekundarni (intermedijarni) fenotip obuhvata molekularne promene koje dovode do izmenjene ekspresije gena i aktivacije neurohormonalnih signalnih puteva, prvenstveno kalcijum-zavisnih signalnih kaskada i drugih mehanizama odgovornih za ćelijski rast [7,10]. Upravo na ovom nivou nastaje razlika između fiziološke hipertrofije, koja je reverzibilna i predstavlja adaptivni odgovor na fizičko opterećenje, i patološke hipertrofije, koja je ireverzibilna i genetski uslovljena. Kod fiziološke hipertrofije aktiviraju se signalni putevi koji podstiču angiogenezu, čime se obezbeđuje adekvatno snabdevanje kardiomiocita kiseonikom i hranljivim materijama. Nasuprot tome, u uslovima trajnog genetski uslovljenog mehaničkog stresa dolazi do dezorganizacije ćelija i povećanja ekstracelularnog volumena (ECV), usled čega hipertrofija postaje maladaptivna i patološka [7].

Izmenjeni signalni putevi dovode do razvoja tercijarnog fenotipa, koji obuhvata strukturne, mehaničke i električne poremećaje karakteristične za HKM (Slika 1.1). Osnovne histopatološke karakteristike uključuju izraženu hipertrofiju i bizaran oblik kardiomiocita sa uvećanim i nepravilnim jedrima, njihovu dezorganizaciju i gubitak paralelne orijentacije, prisustvo miokardnih kripti, displaziju malih intramuralnih koronarnih arterija usled proliferacije glatkih mišićnih ćelija intime i medije, ćelijsku nekrozu, kao i intersticijsku i zamensku (*replacement*) fibrozu sa stvaranjem ožiljnog tkiva. Posledice ovih promena su sistolna i dijastolna disfunkcija, LVOTO, povećana sklonost ka aritmijama, miokardna ishemija i razvoj srčane insuficijencije [5, 7,10].



Slika 1.1 Strukturni supstrat hipertrofične kardiomiopatije. Miocitna hipertrofija i dezorganizacija sa gubitkom njihove paralelne orijentacije, intersticijalna fibroza, formiranje ožiljnog tkiva i mikrovaskularna disfunkcija. *(Modifikovano iz: Coppini R, Santini L, Olivotto I, Ackerman MJ, Cerbai E. Abnormalities in sodium current and calcium homeostasis as drivers of arrhythmogenesis in hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovasc Res. 2020;116(9):1585–1599.)*

1.3. Prezentacija, simptomatologija i tok bolesti

Klinička prezentacija hipertrofične kardiomiopatije može biti veoma raznolika, od potpuno asimptomatskih oblika bolesti do iznenadne srčane smrti (*sudden cardiac death – SCD*). Uprkos fenotipski izraženoj hipertrofiji miokarda, oko 50% bolesnika sa HKM može imati normalan životni vek, biti bez simptoma i ne zahtevati značajnije terapijske intervencije [4,5,10]. Kod ovih bolesnika bolest se najčešće otkriva slučajno, tokom skrininga zbog pozitivne porodične anamneze ili prilikom rutinskih sistematskih pregleda u okviru evaluacije novootkrivenog srčanog šuma ili promena na elektrokardiogramu (EKG). Manji broj bolesnika prezentuje se blagim i nespecifičnim simptomima, kao što su slabost, vrtoglavica i nelagodnost u grudima, koji se mogu pogrešno pripisati anksioznosti, astmi ili drugim benignim stanjima [13].

Karakteristični simptomi HKM nastaju kao posledica sistolne ili dijastolne disfunkcije, dinamske opstrukcije izlaznog trakta leve komore, relativne ishemije miokarda ili poremećaja srčanog ritma [5,10]. Simptomi se mogu javiti i nekoliko godina nakon što su prve promene registrovane na EKG-u ili ehokardiografskom pregledu. Dispneja pri naporu i smanjena tolerancija fizičkog napora najčešće su posledica dijastolne disfunkcije, mada mogu biti uzrokovane i izraženom LVOTO. Presinkopa i sinkopa mogu nastati usled poremećaja srčanog ritma ili opstrukcije izlaznog trakta leve komore, dok su palpitacije najčešće posledica poremećaja ritma.

Kod bolesnika sa HKM mogu se javiti različiti poremećaji srčanog ritma, uključujući supraventrikularne i ventrikularne ekstrasistole, neodrživu ventrikularnu tahikardiju (*non-sustained ventricular tachycardia – NSVT*), održivu ventrikularnu tahikardiju (VT), ventrikularnu fibrilaciju (VF), atrijalnu fibrilaciju (AF), koja čini oko 64% svih supraventrikularnih poremećaja ritma [14], kao i, ređe, druge supraventrikularne tahikardije (SVT). Supraventrikularni poremećaji ritma, naročito AF, loše se podnose kod bolesnika sa HKM jer dodatno pogoršavaju dijastolnu disfunkciju leve komore. Česta komplikacija AF jesu tromboembolijski događaji. Za razliku od ventrikularnih poremećaja ritma, koji najčešće zahtevaju implantaciju ICD, supraventrikularni poremećaji ritma mogu se uspešno lečiti medikamentoznom terapijom ili kateterskom ablacijom [14].

Retku, ali najtežu inicijalnu manifestaciju bolesti predstavlja iznenadna srčana smrt, koja je u najvećem broju slučajeva posledica VF ili održive VT. Najčešće nastaje tokom intenzivnog fizičkog napora. Hipertrofična kardiomiopatija i dalje predstavlja najčešći uzrok SCD kod mladih sportista [4,5,9].

Kod bolesnika sa HKM može biti prisutna i disfunkcija autonomnog nervnog sistema, koja se manifestuje usporenim oporavkom srčane frekvence i neadekvatnom vazodilatacijom tokom fizičkog opterećenja. Mehanizam nastanka ovog poremećaja još uvek nije u potpunosti razjašnjen, niti postoje specifične preporuke za njegovo lečenje [4].

Bol u grudima nastaje kao posledica miokardne hipoperfuzije i ishemije. Kod HKM postoji neravnoteža između potreba miokarda za kiseonikom i njegove isporuke. Izražena hipertrofija povećava potrebe miokarda za kiseonikom, dok je koronarna perfuzija smanjena usled zadebljanja zida i suženja lumena malih intramuralnih koronarnih arterija.

Hipertrofična kardiomiopatija je progresivna bolest, a simptomi, kada se jednom razviju, imaju tendenciju postepenog pogoršanja. Srčana insuficijencija (SI) javlja se u uznapredovalim stadijumima bolesti i može biti posledica jednog ili kombinacije više patofizioloških mehanizama, uključujući tešku dijastolnu disfunkciju, izraženu LVOTO, poremećaje srčanog ritma i miokardnu ishemiju. Srčana insuficijencija sa redukovanom ejekcionom frakcijom (EF) predstavlja završni stadijum bolesti, odnosno, tzv. *burn-out* fazu. Srčana insuficijencija je vodeći razlog hospitalizacije bolesnika sa HKM, intenziviranja medikamentozne terapije, primene kardijalne resinhronizacione terapije (*cardiac resynchronization therapy – CRT)*, mehaničke cirkulatorne potpore i transplantacije srca [5].

Srčana insuficijencija, životno ugrožavajući poremećaji srčanog ritma, moždani udar kao tromboembolijska komplikacija, potreba za implantacijom ICD-a i smrtni ishod predstavljaju značajne neželjene kardiovaskularne događaje (*major adverse cardiovascular events – MACE)*.

1.4. Inicijalna evaluacija, praćenje i aspekti genetskog testiranja

Inicijalna dijagnostička evaluacija obuhvata ličnu i porodičnu anamnezu, fizikalni pregled, EKG, 24- ili 48-časovni Holter monitoring EKG-a, *imaging* metode, laboratorijske analize i genetsko testiranje [4,5]. Preporučuje se i skrining prvostepenih srodnika bolesnika sa potvrđenom HKM, koji obuhvata klinički pregled, EKG i ehokardiografski pregled. U zavisnosti od prisustva simptoma i uzrasta bolesnika, preporučuju se različiti intervali kontrolnih pregleda: klinički pregled, EKG i ehokardiografija na svakih 6–12 meseci ili 1–2 godine, 24- ili 48-časovni Holter monitoring EKG-a na svake 1–2 godine, test opterećenja (kod starije dece i odraslih) na svake 2–3 godine, CMR pregled na svake 2–5 godina, genetsko testiranje prema kliničkoj indikaciji tokom praćenja, kao i dodatna dijagnostička ispitivanja kada su indikovana [4,5,8]. Penetrantnost i fenotipska ekspresivnost sarkomernih mutacija pokazuju značajnu varijabilnost, zbog čega osobe koje su genotipski pozitivne, a fenotipski negativne, zahtevaju periodično praćenje i genetsko savetovanje, uključujući informisanje o mogućnosti prenosa patogene varijante na potomstvo.

Pri fizikalnom pregledu može biti prisutan naglašen udar srčanog vrha, dok se kod bolesnika sa izraženom hipertrofijom može registrovati prominentan **a** talas jugularnog venskog pulsa i čujan četvrti srčani ton. Ukoliko je prisutna dinamska LVOTO, auskultuje se grub midsistolni šum duž leve ivice sternuma, čiji intenzitet varira u zavisnosti od provokativnih manevara koji menjaju *preload* i kontraktilnost leve komore (*Valsalva* manevar, fizičko opterećenje). U prisustvu značajne mitralne regurgitacije (MR) čuje se holosistolni šum nad vrhom srca. Asimptomatski bolesnici mogu imati uredan klinički nalaz, dok se kod uznapredovalih oblika bolesti nalaze karakteristični znaci SI.

Promene na elektrokardiogramu prisutne su kod 75–95% bolesnika sa HKM [4,10], uključujući i one bez LVOTO. Najčešći nalaz predstavljaju voltažni kriterijumi za hipertrofiju LK, koji ne koreliraju sa stepenom niti distribucijom hipertrofije. Česte su i repolarizacione promene u vidu izmenjenog ST–T segmenta i dubokih Q-zubaca. Na EKG-u se mogu registrovati i znaci uvećanja leve pretkomore, kao i ventrikularne i supraventrikularne ekstrasistole. Elektrokardiogram omogućava i identifikaciju poremećaja provođenja, uključujući sindrom preekscitacije *Wolff–Parkinson–White (WPW*), koji se javlja kod približno 2–5% bolesnika sa HKM [4,10].

Ambulatorni 24- ili 48-časovni Holter monitoring EKG-a ima važnu ulogu u detekciji ventrikularnih tahiaritmija, naročito NSVT, kao i AF. Kliničke studije pokazale su da se kod bolesnika sa HKM registruje veliki broj različitih aritmija, od kojih većina nema maligni karakter [4]. Kod simptomatskih bolesnika preporučuje se produženo praćenje do pojave simptoma, kako bi se uspostavila korelacija između simptoma i elektrokardiografskog nalaza. Još uvek nije razjašnjeno da li asimptomatska AF, koja se registruje kod približno 50% bolesnika sa HKM, doprinosi povećanom riziku od značajnih neželjenih kardiovaskularnih događaja [4]. Faktori rizika za razvoj simptomatske AF uključuju starije životno doba, dilataciju leve pretkomore i prisustvo SI funkcionalne klase III ili IV prema klasifikaciji *New York Heart Association (NYHA)*.

Genetsko testiranje, pored identifikacije uzročne mutacije, omogućava i razlikovanje HKM od fenokopija (približno 3–5% bolesnika sa hipertrofijom miokarda). Njihova identifikacija je od velikog značaja zbog različitog prirodnog toka bolesti, prognoze i terapijskog pristupa [4,5,10]. Za pojedine bolesti iz grupe fenokopija dostupna je specifična, najčešće enzimska terapija, koja može značajno poboljšati ishod bolesti [11]. Prisustvo uzročne sarkomerne mutacije podržava dijagnozu HKM, ali njen izostanak ne isključuje bolest. Ograničenja genetskog testiranja proizlaze iz izrazite genetske heterogenosti HKM, pri čemu je opisano više od 1.500 različitih patogenih varijanti, dok kod 40–50% bolesnika uzročna mutacija i dalje ostaje neidentifikovana [12]. Ovo se delimično

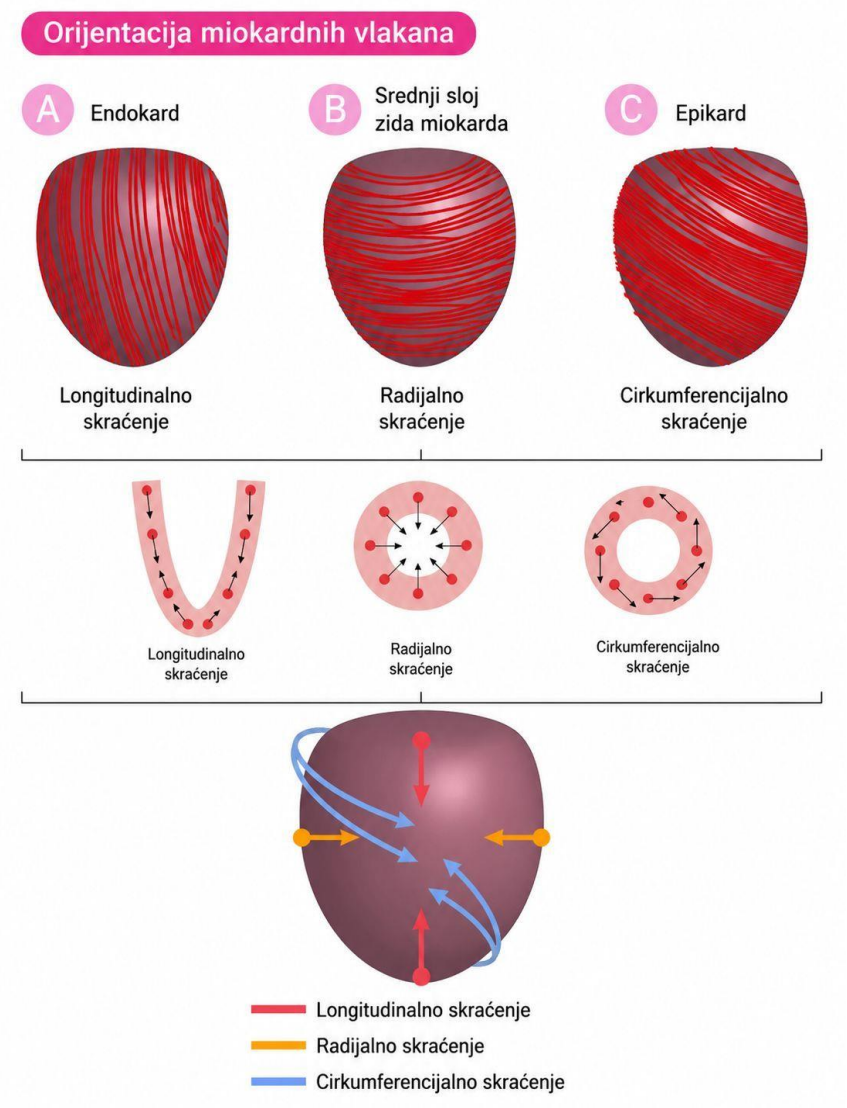
objašnjava postojanjem takozvanih „nedostajućih uzročnih gena“ (*missing causal genes*), naročito kod sporadičnih slučajeva ili porodica sa malim brojem obolelih članova [10]. Vrsta mutacije povezana je sa razlikama u vremenu fenotipskog ispoljavanja bolesti, stepenu hipertrofije i riziku od razvoja SI [7,8,10]. Iako pojedine studije ukazuju na povezanost određenih mutacija sa većim rizikom od iznenadne srčane smrti [7,12], još uvek nije nedvosmisleno dokazano da pojedinačne sarkomerne mutacije predstavljaju nezavisne prediktore ozbiljnih poremećaja ritma ili SCD. Sa druge strane, bolesnici sa potvrđenom sarkomernom mutacijom imaju veći rizik od razvoja SI, poremećaja srčanog ritma i SCD u odnosu na bolesnike kod kojih sarkomerna mutacija nije dokazana [12].

1.5. *Imaging* tehnike i različiti fenotipovi hipertrofične kardiomiopatije

Transtorakalna ehokardiografija (TTE) i dalje predstavlja *imaging* metodu prvog izbora u dijagnostici hipertrofične kardiomiopatije (HKM) [4,5]. Pored nezamenjive uloge u postavljanju dijagnoze, proceni prisustva i stepena hipertrofije, kao i sistolne i dijastolne funkcije LK, TTE ima ključnu ulogu u identifikaciji anomalija mitralne valvule (MV), uključujući elongaciju listića, hipertrofiju i abnormalnu inserciju papilarnih mišića, detekciji SAM, dinamske LVOTO u miru ili nakon provokacije, kao i MR [3,4,5,15].

Još tokom devedesetih godina prošlog veka uočeno je da bolesnici sa HKM mogu imati sistolnu disfunkciju uprkos očuvanoj EF i frakcionom skraćenju (FS). Ovi konvencionalni ehokardiografski parametri nisu dovoljno osetljivi za detekciju rane sistolne disfunkcije LK, zavise od opterećenja i srčane frekvence, a zasnivaju se na geometrijskim pretpostavkama koje nisu u potpunosti primenljive kod HKM [16]. Budući da su geometrija leve komore i mehanika njene kontrakcije značajno izmenjene, procena longitudinalne sistolne funkcije postala je jedan od ključnih aspekata ehokardiografske evaluacije bolesnika sa HKM [17].

Longitudinalna sistolna funkcija u svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće se procenjuje određivanjem sistolnog pomeraja ravni mitralnog anulusa (*mitral annular plane systolic excursion – MAPSE*) i maksimalne sistolne brzine mitralnog anulusa (s′), primenom tkivnog Doplera (*tissue Doppler imaging – TDI*) na nivou lateralnog mitralnog anulusa [18,19]. Reproducibilnost ovih pokazatelja je veoma dobra [16,18,19], ali nedostaju studije koje ih upoređuju sa drugim referentnim metodama, posebno u pedijatrijskoj populaciji. Kod odraslih bolesnika sa HKM vrednosti MAPSE i s′ su snižene, dok kod dece značajno variraju u zavisnosti od uzrasta, srčane frekvence i telesne površine [20]. *Roberson* i saradnici [21] pokazali su da indeks pomeranja mitralnog anulusa (*mitral annular displacement index – MADI)* ima veću tačnost, senzitivnost i negativnu prediktivnu vrednost od parametra s′ u detekciji sistolne disfunkcije kod dece.



Slika 1.2. Orijentacija miokardnih vlakana LK je takva da rezultira longitudinalnim, radijalnim i cirkumferentnim skraćenjem. (*Modifikovano iz* :*CardioVascular Education*, *Strain, strain rate and speckle tracking: Myocardial deformation*. *Dostupno na: https://cardvasc.org/deformation-strain-strain-rate-speckle-tracking-echocardiography/)*

Noviji ehokardiografski parametri zasnovani na proceni deformacije miokarda (*strain*) pokazali su se kao veoma osetljivi pokazatelji subkliničke disfunkcije miokarda, progresije hipertrofije i prisustva miokardne fibroze [4,5,22,23,24,25]. *Strain* nema mernu jedinicu, a tri osnovna tipa deformacije – longitudinalna, cirkumferencijalna i radijalna – opisuju pravac deformacije miokardnih vlakana tokom kontrakcije LK (Slika 1.2). Prema opšteprihvaćenoj konvenciji, pozitivne vrednosti označavaju izduženje, zadebljanje ili rotaciju u smeru kazaljke na satu, dok negativne vrednosti označavaju skraćenje, istanjenje ili rotaciju u suprotnom smeru [26,27].

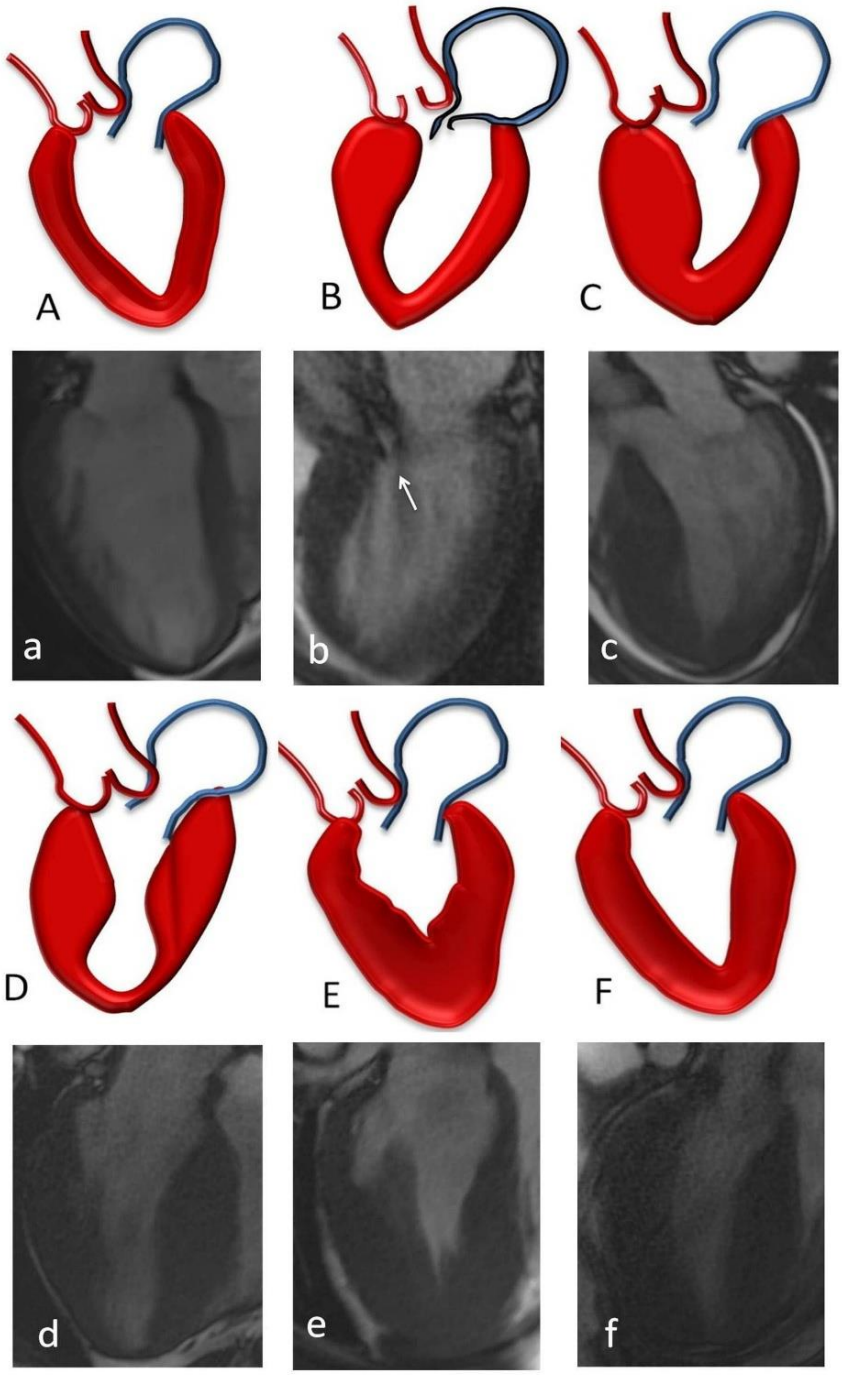
Longitudinalni *strain* predstavlja meru uzdužne deformacije miokarda od baze ka vrhu srca. Veći stepen deformacije izražava se numerički nižom (odnosno više negativnom) vrednošću *strain*-a [26,27]. U kliničkoj praksi najčešće se koristi globalni longitudinalni strain (GLS) leve komore. Njegova najveća prednost jeste mogućnost detekcije rane miokardne disfunkcije pre nego što ona

postane klinički manifestna ili uočljiva drugim dijagnostičkim metodama, dok tradicionalni parametri, poput EF, ostaju očuvani [23,24,28]. Pored toga, GLS ima prognostičku vrednost u predikciji događaja povezanih sa povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom [16,29]. Značajna primena GLS postoji i u diferencijalnoj dijagnostici različitih oblika hipertrofije miokarda, uključujući HKM, sportsko srce i fenokopije [22]. Ipak, uprkos navedenim prednostima, GLS se još uvek ne koristi rutinski u pedijatrijskoj kliničkoj praksi zbog nedostatka jasno definisanih referentnih vrednosti [30].

Transtorakalna ehokardiografija je široko dostupna, ekonomična, brza, bezbedna i neinvazivna metoda medicinskog snimanja koja predstavlja osnovu dijagnostike i praćenja bolesnika sa HKM, ali ima i određena ograničenja. Neadekvatni akustični prozori mogu otežati pouzdanu vizualizaciju pojedinih segmenata miokarda, naročito vrha srca. Zbog toga se ređi morfološki oblici HKM, kao i apikalne aneurizme, često ne prepoznaju ehokardiografskim pregledom. Tkivna karakterizacija i definisanje granica miokarda nisu uvek dovoljno pouzdani, zbog čega postoji tendencija precenjivanja maksimalne debljine miokarda [31,32]. Kvalitet pregleda, naročito pri primeni naprednih tehnika kao što je GLS, u velikoj meri zavisi od iskustva ehokardiografiste.

CMR predstavlja referentnu metodu za morfološku karakterizaciju HKM, jer omogućava prikaz visokog kontrasta između krvi i miokarda. Time se obezbeđuje preciznija procena anatomskog obrasca hipertrofije, detekcija aneurizme vrha srca, tačnije merenje maksimalne debljine zida, mase i volumena LK, kao i pouzdanija procena sistolne i dijastolne funkcije u odnosu na ehokardiografiju. Posebna prednost CMR jeste superiorna tkivna karakterizacija, naročito detekcija i kvantifikacija fibroze pomoću kasnog nakupljanja gadolinijuma (*late gadolinium enhancement – LGE)*. Metoda je visoko reproducibilna. Evropsko udruženje kardiologa preporučuje CMR kao sastavni deo inicijalne evaluacije i periodičnog praćenja bolesnika sa HKM [5], dok američke smernice primenu CMR preporučuju prvenstveno kada ehokardiografski nalaz nije dovoljno jasan ili kompletan [4].

Pregled magnetnom rezonancom omogućava najpreciznije razlikovanje morfoloških fenotipova HKM (Slika 1.3). Najčešći oblik predstavlja asimetrična hipertrofija interventrikularnog septuma, koja se javlja kod približno 80% bolesnika [33]. ASH može biti praćena SAM, LVOTO i MR, ali može postojati i bez opstrukcije izlaznog trakta leve komore. U literaturi se razlikuju sigmoidni i reverzni tip ASH, u zavisnosti od konfiguracije interventrikularnog septuma [34].



Slika 1.3 Morfološki tipovi hipertrofije leve komore kod hipertrofične kardiomiopatije. Svaki crtež je praćen odgovarajućim CMR snimkom: (A,a) normalna leva komora, (B,b) sigmoidni interventrikularni septum sa LVOTO, (C,c) obrnuta kontura septuma bez LVOTO, (D,d) srednjeventrikularna hipertrofija, (E,e) apikalna hipertrofična kardiomiopatija, (F,f) koncentrična hipertrofična kardiomiopatija. (*Modifikovano iz: Noureldin RA, Liu S, Nacif MS, i sar. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2012;14:17.)*

Srednjeventrikularna HKM predstavlja redak morfološki oblik, karakterisan izraženom hipertrofijom srednjeg segmenta leve komore i suženjem njenog kavuma. Prisutan je kod približno 4% bolesnika, dok se značajna opstrukcija registruje kod oko 1% pacijenata [33,35]. Ovaj oblik bolesti povezan je sa većom učestalošću VT, nekroze miokarda i sistemskih tromboembolijskih komplikacija [33,35].

Apikalna HKM javlja se kod 9–25% bolesnika i uglavnom ima povoljniju prognozu, uz niži rizik od iznenadne srčane smrti [33,35]. Karakteriše je obliteracija kavuma leve komore u predelu vrha srca, pri čemu komora poprima karakterističan oblik znaka pika u kartama. Samo ehokardiografskim pregledom ovaj oblik bolesti ostaje neprepoznat u približno 40% slučajeva [35].

Koncentrični oblik HKM karakteriše simetrična hipertrofija svih zidova LK bez regionalne predominacije. Sličan obrazac hipertrofije može se javiti i kod infiltrativnih i metaboličkih bolesti, poput amiloidoze, sarkoidoze i Fabrijeve bolesti, ali i kod bolesnika sa sarkomernim mutacijama. Učestalost ovog oblika značajno varira u literaturi (6–42%) [33,34]. Analiza kontraktilne funkcije i obrasca distribucije fibroze na CMR-u omogućava razlikovanje koncentrične HKM od fenokopija [35].

Fokalna HKM je najređi morfološki oblik (<2%). Fokalno zadebljanje miokarda može biti teško razlikovati od drugih intrakardijalnih masa, posebno tumora srca, zbog čega CMR predstavlja metodu izbora u diferencijalnoj dijagnostici [35].

Aneurizma vrha srca prisutna je kod približno 2% bolesnika sa HKM, najčešće kod srednjeventrikularnog oblika bolesti. Njeno prisustvo povezano je sa nepovoljnom prognozom, naročito ukoliko je aneurizma velika, istanjenih zidova i praćena transmuralnom fibrozom. Ovi bolesnici imaju povećan rizik od razvoja SI, ventrikularnih aritmija i tromboembolijskih komplikacija [35,36]. CMR predstavlja referentnu dijagnostičku metodu za detekciju i karakterizaciju aneurizmi vrha srca.

Miokardna fibroza može biti intersticijska, koja nastaje usled deponovanja kolagenih vlakana u intersticijumu miokarda, ili *replacement* fibroza, koja nastaje formiranjem mikroskopskih ili makroskopskih ožiljaka na mestu odumrlih kardiomiocita [37]. Intersticijska fibroza često ostaje nedetektovana konvencionalnim metodama snimanja u ranim stadijumima bolesti i zahteva kvantifikaciju primenom parametara kao što su *T1 mapping* i određivanje ECV [38]. Za razliku od intersticijske fibroze, *replacement* fibroza predstavlja histopatološki supstrat za nastanak ventrikularnih aritmija i razvoj srčane insuficijencije, što je potvrđeno u brojnim studijama [37,39,40,41]. Ova vrsta fibroze detektuje se metodom LGE i ima znatno veći prognostički značaj [38].

Prevalenca miokardne fibroze kod bolesnika sa HKM značajno varira među publikacijama i kreće se od 18% do 92% [41]. Fibroza se najčešće opisuje kao mrljasta promena lokalizovana u srednjem sloju miokarda (*patchy mid-wall fibrosis*), mada može biti i difuzna ili transmuralna [34]. Semikvantitativnom analizom procenjuje se veličina ožiljka, pri čemu se fibroza klasifikuje kao blaga, umerena ili izražena. Preciznija kvantifikacija zasniva se na određivanju procentualnog udela fibroze u ukupnoj masi miokarda primenom *T1 mapping* tehnike.

Udeo fibroze koji zahvata ≥15% mase LK smatra se markerom visokog rizika i uključen je u savremene algoritme za procenu rizika od SCD [40,42]. Pored preciznijeg određivanja maksimalne debljine zida i mase miokarda, odsustvo fibroze na CMR pregledu predstavlja jedan od ključnih parametara u diferencijalnoj dijagnostici između HKM i sportskog srca, posebno kada nalazi EKG-a i ehokardiografije nisu dovoljno specifični [35].

Uprkos brojnim prednostima, CMR ima i određena ograničenja. Magnetna rezonanca srca nije široko dostupna, relativno je skupa, pregled je vremenski zahtevniji i kod dece je često potrebna sedacija ili opšta anestezija, zbog pojave artefakata izazvanih pokretima. Pregled nije izvodljiv kod bolesnika sa

ugrađenim pejsmejkerima ili ICD starije generacije, pojedinim metalnim implantatima ili stranim telima, kao ni kod osoba sa izraženom klaustrofobijom [43].

Primena kontrastnog sredstva, gadolinijuma, kontraindikovana je kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom, kao i tokom trudnoće [4,5]. Pored toga, još uvek ne postoji potpuni konsenzus u pogledu metodologije merenja CMR parametara, tehničkih platformi i standarda za kvantifikaciju nalaza između različitih centara [38].

1.6. Lečenje hipertrofične kardiomiopatije i procena rizika

Umerena fizička aktivnost produžava životni vek i smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti i kod bolesnika sa HKM [4,5]. Prema najnovijim američkim preporukama za većinu bolesnika sa HKM ne postoje kontraindikacije za učešće u kompetitivnim sportovima [4]. Higijensko-dijetetski režim podrazumeva izbegavanje dehidratacije, konzumiranja alkohola i pušenja, kao i redukciju prekomerne telesne mase, naročito kod bolesnika sa LVOTO [4,5].

Strategija u lečenju HKM uglavnom je usmerena na ublažavanje simptoma i prevenciju komplikacija bolesti [4,5,8,44]. Iako značajno poboljšava prognozu i kvalitet života bolesnika, za sada nema dokaza da menja prirodni tok bolesti.

Blokatori β-adrenergičkih receptora predstavljaju terapiju prvog izbora kod simptomatskih bolesnika sa LVOTO. Doza leka postepeno se titrira do postizanja optimalnog terapijskog efekta [4,5]. Ukoliko β-blokatori ne obezbede zadovoljavajući terapijski odgovor, kontraindikovani su ili ih bolesnik ne podnosi, preporučuje se primena kalcijumskih (Ca) antagonista, pre svega verapamila ili diltiazema [4,5]. Trenutno ne postoje relevantni dokazi koji podržavaju rutinsku kombinovanu primenu β-blokatora i Ca antagonista. Ukoliko ni ova terapija ne dovede do poboljšanja simptoma, sledeća terapijska opcija je dizopiramid, antiaritmik klase Ia i blokator natrijumskih kanala, koji se primenjuje u kombinaciji sa β-blokatorom ili Ca antagonistom [4,5]. Simptomatska srednjeventrikularna opstrukcija leči se na isti način kao i LVOTO.

Preporuke za primenu lekova druge terapijske linije, poput *mavacamten-a*, razlikuju se između evropskih i američkih smernica. *Mavacamten* je inhibitor miozina koji smanjuje broj miozinskih glavica dostupnih za vezivanje za aktin, čime redukuje hiperkontraktilnost miokarda i dinamsku opstrukciju izlaznog trakta leve komore. Američke smernice preporučuju njegovu primenu kod simptomatskih odraslih bolesnika sa LVOTO i funkcionalnom klasom NYHA II ili III [4], dok ga evropsko udruženje kardiologa još uvek nije uvrstilo među zvanične preporuke [5].

Studija *Desai* i saradnika [45] pokazala je da primena *mavacamten*-a smanjuje potrebu za invazivnim lečenjem simptomatske LVOTO. Lek se generalno dobro podnosi, mada se kod manjeg broja bolesnika može razviti prolazna sistolna disfunkcija leve komore [45,46,47]. Rezultati manjih studija ukazuju da primena *mavacamten*-a može dovesti do povoljnog remodelovanja LK i redukcije mase miokarda kod bolesnika sa HKM [4,46]. Ne preporučuje se kombinovana primena *mavacamten*-a i dizopiramida, dok se kombinacija sa β-blokatorima ili Ca antagonistima smatra prihvatljivom [4,5]. Primena pozitivnih inotropnih lekova, čistih vazodilatatora i visokih doza diuretika relativno je kontraindikovana kod bolesnika sa HKM i LVOTO [4,5].

Ukoliko kod bolesnika sa HKM i LVOTO simptomi perzistiraju (NYHA III–IV) uprkos optimalnoj medikamentoznoj terapiji, indikovano je invazivno lečenje. Hirurška septalna miektomija predstavlja

najčešće primenjivanu proceduru i preporučuje se u centrima sa velikim iskustvom, gde je operativni mortalitet manji od 1%, uz nisku učestalost komplikacija i reintervencija [4,5]. Kod srednjeventrikularne opstrukcije standardna miektomija zahteva distalniju ekstenziju resekcije. Ukoliko postoje izražene anatomske ili funkcionalne promene mitralne valvule, uključujući elongaciju prednjeg listića sa SAM, značajnu MR ili druge strukturne anomalije, preporučuje se istovremena hirurška korekcija mitralne valvule [4,5].

Druga invazivna metoda lečenja simptomatske LVOTO jeste alkoholna septalna ablacija, koja podrazumeva selektivnu aplikaciju alkohola u septalnu perforantnu arteriju. Ova procedura indikovana je kod bolesnika sa povećanim operativnim rizikom ili kontraindikacijama za hirurško lečenje. Ishodi u pogledu smanjenja gradijenta, ublažavanja simptoma i poboljšanja tolerancije fizičkog opterećenja uporedivi su sa rezultatima HSM, iako je učestalost kompletnog atrioventrikularnog bloka i potrebe za reintervencijom nešto veća [4,5].

Alternativne invazivne metode lečenja LVOTO, uključujući implantaciju spirale (*coil*) u septalnu perforantnu arteriju, endokavitarnu intramiokardnu radiofrekventnu ili krioablaciju, kao i dvokomorni pejsing, ispitivane su na malom broju bolesnika i još uvek ne postoje kvalitetne komparativne studije koje bi ih uporedile sa HSM ili alkoholnom septalnom ablacijom [5].

Kod simptomatskih bolesnika sa HKM bez LVOTO terapija je prvenstveno usmerena na ublažavanje dispneje, bola ili nelagodnosti u grudima i lečenje srčane insuficijencije. Najčešće se primenjuju β-blokatori i Ca antagonisti sa ciljem smanjenja krajnjeg dijastolnog pritiska i poboljšanja punjenja LK, uz opreznu primenu malih doza diuretika [4,5].

Randomizovana studija *Papapostolou* [48] i saradnika pokazala je da primena eplerenona, antagoniste mineralokortikoidnih receptora, dovodi do redukcije difuzne fibroze kod bolesnika sa neopstruktivnom HKM. Međutim, s obzirom na mali broj uključenih ispitanika, potrebne su dodatne studije kako bi se utvrdilo da li eplerenon poboljšava toleranciju fizičkog napora i smanjuje mortalitet u ovoj populaciji.

Kod bolesnika koji razviju uznapredovalu srčanu insuficijenciju (NYHA III–IV) sa smanjenom EF (<50%), uprkos optimalnoj medikamentoznoj terapiji, rizik od smrtnog ishoda je značajno povećan. U ovoj fazi bolesti potrebno je obustaviti lekove sa negativnim inotropnim dejstvom, uključujući Ca antagoniste i *mavacamten*, i proceniti indikaciju za transplantaciju srca. Kod bolesnika koji razviju refrakternu SI tokom čekanja na transplantaciju može biti indikovana mehanička potpora leve komore (*left ventricular assist device – LVAD*). Određeni bolesnici mogu imati koristi i od CRT ili implantacije ICD-a [4].

Bolesnici sa HKM veoma loše podnose supraventrikularne poremećaje srčanog ritma, naročito AF. Atrijalna fibrilacija povećava morbiditet, rizik od moždanog udara i značajno narušava kvalitet života. Lečenje simptomatskih bolesnika podrazumeva kontrolu srčanog ritma ili frekvence primenom antiaritmijskih lekova (β-blokatori, Ca antagonisti, amjodaron – antiaritmik klase III i sotalol – antiaritmik klase II i III), električnom kardioverzijom ili kateter ablacijom [4,5,14]. Kod svih bolesnika sa HKM i atrijalnom fibrilacijom indikovana je primena antikoagulantne terapije [4,5,14].

Kod bolesnika sa HKM i ventrikularnim aritmijama indikovana je implantacija ICD. Isporuka električnog impulsa („šoka“) od strane ICD predstavlja neprijatno iskustvo, a učestale odgovarajuće ili neodgovarajuće isporuke mogu značajno narušiti kvalitet života. Uprkos implantiranom ICD, kod pojedinih bolesnika indikovana je i medikamentozna antiaritmijska terapija, prvenstveno β-blokatorima, a zatim amjodaronom, meksiletinom (antiaritmik klase Ib) ili sotalolom, uz individualnu

procenu odnosa terapijske efikasnosti i bezbednosti. Kod bolesnika koji ne reaguju na medikamentoznu terapiju ili je ne podnose može se primeniti antitahikardijski pejsing. U slučajevima refraktornim na farmakološku terapiju i optimalno programiranje ICD može se razmotriti kateter ablacija [4].

Godišnja incidenca iznenadne srčane smrti kod bolesnika sa HKM iznosi približno 1–2%, a poremećaj ritma koji je najčešći neposredni uzrok smrti jeste spontano nastala VF, mada su opisani i atrioventrikularni blok i asistolija. Procena rizika od SCD predstavlja sastavni deo rutinskog kliničkog praćenja bolesnika sa HKM [4,5].

Sekundarna prevencija podrazumeva implantaciju ICD kod bolesnika koji su preživeli srčani zastoj usled VT ili VF, kao i kod bolesnika sa dokumentovanom VT praćenom hemodinamskom nestabilnošću [4,5]. Primarna prevencija odnosi se na implantaciju ICD nakon individualne procene rizika od iznenadne srčane smrti. Donošenje odluke o preventivnoj implantaciji ICD često predstavlja klinički izazov, jer ni postojeći modeli procene rizika ne omogućavaju potpunu preciznost u identifikaciji bolesnika koji će imati najveću korist od ove terapije.

Prema evropskim preporukama, faktori rizika za SCD uključuju životno doba, pozitivnu porodičnu anamnezu iznenadne srčane smrti kod prvostepenih srodnika, sinkopu, maksimalnu debljinu zida leve komore određenu ehokardiografijom ili CMR, prečnik leve pretkomore, maksimalni gradijent u izlaznom traktu leve komore u miru ili nakon provokacije, kao i prisustvo NSVT [5]. Petogodišnji rizik od SCD izračunava se pomoću validiranog kalkulatora HCM Risk-SCD. Implantacija ICD preporučuje se kod bolesnika sa procenjenim petogodišnjim rizikom ≥6%, treba je razmotriti kod rizika od 4–6%, dok se kod rizika <4% preporučuje samo ukoliko postoje dodatni klinički značajni faktori rizika [5].

Američke smernice koriste drugačiji model procene rizika. Prema ovom modelu, implantaciju ICD treba razmotriti ukoliko je prisutan jedan ili više sledećih faktora rizika: NSVT, pozitivna porodična anamneza iznenadne srčane smrti, maksimalna debljina zida leve komore ≥30 mm, sinkopa ili neadekvatan porast arterijskog pritiska tokom fizičkog opterećenja (pad ili porast manji od 20 mmHg) [4].

Primena američkih kriterijuma za procenu rizika rezultuje većim brojem preventivnih implantacija ICD (40–60%) u poređenju sa evropskim preporukama (20–26%) [3]. Stvarni broj bolesnika koji ostvaruju korist od preventivne implantacije ICD verovatno se nalazi između ova dva pristupa. Preventivna implantacija ICD preporučuje se kod bolesnika kod kojih je očekivano preživljavanje duže od jedne godine.

Iako je u više studija pokazano da je prisustvo fibroze koja zahvata ≥15% mase leve komore na CMR pregledu povezano sa povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti [13,37,40], još uvek nema dovoljno dokaza da se ovaj parametar smatra nezavisnim prediktorom SCD. Za sada, CMR predstavlja značajnu dopunsku dijagnostičku metodu koja može pomoći u donošenju odluke o preventivnoj implantaciji ICD, naročito kod bolesnika sa intermedijarnim rizikom prema postojećim modelima procene [4,5]. Povezanost LGE sa rizikom od SCD kod dece još uvek nije dovoljno definisana, a za pedijatrijsku populaciju razvijeni su posebni modeli za procenu rizika od iznenadne srčane smrti [4,5,8,9].

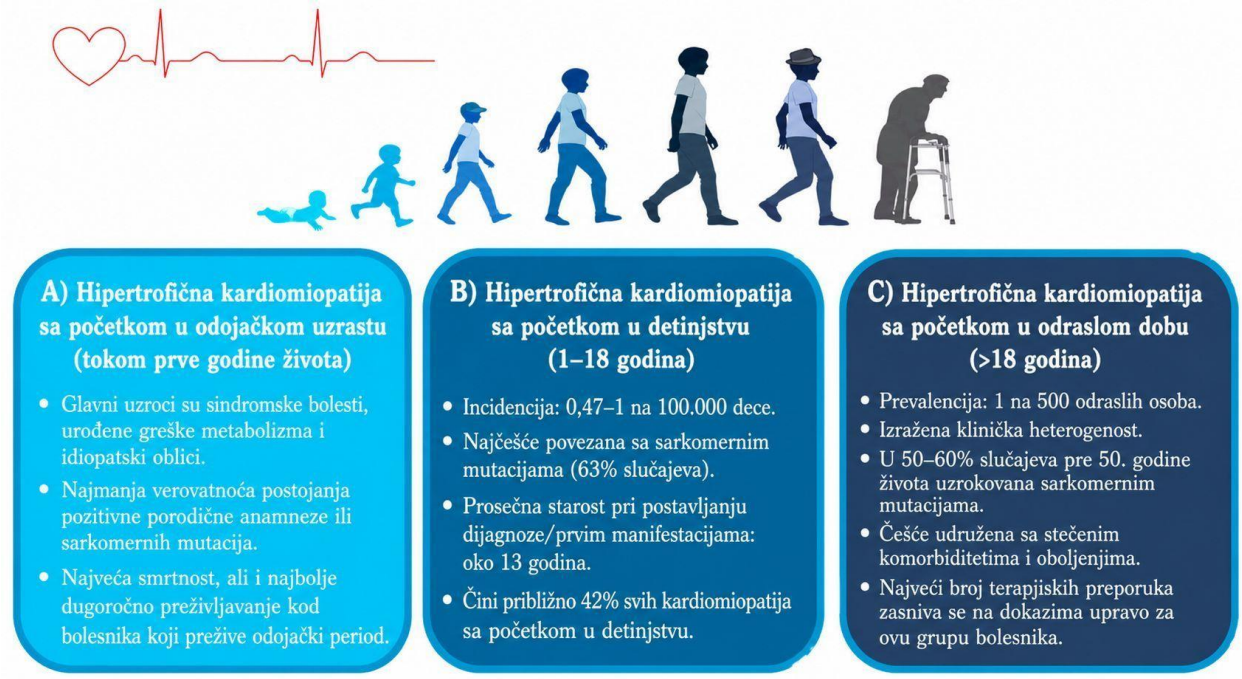
1.7. Hipertrofična kardiomiopatija kod dece u odnosu na odrasle

Hipertrofična kardiomiopatija dijagnostikovana u detinjstvu nije samo rana manifestacija bolesti odraslih (Slika 1.4), već predstavlja klinički i biološki poseban entitet koji se razlikuje po etiologiji, prirodnom toku, prognozi i terapijskom odgovoru [7]. Heterogenost u ispoljavanju i progresiji bolesti izraženija je tokom detinjstva nego u bilo kom drugom životnom periodu [44]. Pedijatrijska HKM predstavlja poseban izazov u dijagnostici, proceni rizika i lečenju zbog ograničenog broja istraživanja i kliničkih smernica koje se odnose na dečju populaciju [6,7,44].

Prevalenca HKM u odrasloj populaciji iznosi približno 1:500 [4,5], dok se kod dece bolest dijagnostikuje znatno ređe, sa prevalencom od 0,5–3 na 100.000 dece i godišnjom incidencom od 0,24–0,47 na 100.000 dece [6,8,9]. U pedijatrijskim kohortama nesrazmerno je veća zastupljenost muškog pola [49], što može ukazivati na raniju i izraženiju penetrantnost bolesti kod dečaka. Za razliku od odraslih, kod kojih žene imaju izraženiju simptomatologiju, veći rizik od razvoja srčane insuficijencije i viši kardiovaskularni mortalitet [4], u pedijatrijskoj populaciji nisu uočene značajne razlike u toku i ishodu bolesti u odnosu na pol.

Razlike između pedijatrijske i adultne HKM naročito se ispoljavaju tokom prve godine života (*infantile HCM*). Iako je prezentacija bolesti u ovom uzrastu retka, klinička slika je često veoma teška i karakterišu je izražena srčana insuficijencija, respiratorni distres, hipotonija, otežano hranjenje i zastoj u napredovanju [7,44]. Uprkos napretku u dijagnostici genetskih i metaboličkih bolesti, približno 50% slučajeva HKM u odojačkom periodu i dalje ostaje idiopatsko [44]. Iako bolest može biti posledica patogenih sarkomernih mutacija, najčešći uzroci hipertrofije miokarda tokom prve godine života jesu metaboličke bolesti, posebno Pompeova bolest, i RAS-opatije (Noonanov i Costellov sindrom), naročito kod masivne koncentrične hipertrofije ili hipertrofije obe komore [7,13,44]. Prognoza je nepovoljna i povezana sa visokim mortalitetom i morbiditetom. Kod dece koja prežive prvu godinu života dalji tok bolesti uglavnom je sličan toku kod ostalih pedijatrijskih bolesnika sa HKM, dok je prognoza bolesnika sa metaboličkim i sindromskim oblicima bolesti značajno lošija [7,44].

Nakon prve godine života HKM se najčešće dijagnostikuje tokom adolescencije, mada je moguća i ranija manifestacija bolesti. Pored sarkomernih mutacija, koje su prisutne kod približno 63% bolesnika, hipertrofija leve komore može biti posledica metaboličkih bolesti, RAS-opatija, neuromišićnih bolesti (mišićne distrofije i Fridrajhove ataksije) i mitohondrijskih bolesti [7,44]. Nasuprot tome, amiloidoza, Fabrijeva i Danonova bolest, koje predstavljaju značajne uzroke hipertrofije leve komore kod odraslih [11], u detinjstvu se dijagnostikuju veoma retko.



Slika 1.4 Sažetak karakteristika hipertrofične kardiomiopatije kod: A) odojčadi, B) dece i C) odraslih. (*Modifikovano iz: Menzies C, Dolinsky VW. Rethinking Childhood-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review of Molecular Mechanisms and Unique Therapy Considerations. J Cardiovasc Dev Dis. 2025 Sep 23;12(10):374.*)

Većina dece kod koje je HKM dijagnostikovana tokom detinjstva ima povoljan tok bolesti tokom pedijatrijskog uzrasta [8,9,13,49]. Ipak, godišnji rizik od iznenadne srčane smrti iznosi približno 1–2% [9] i veći je nego kod odraslih. U poređenju sa odraslima, deca imaju veći rizik od razvoja malignih ventrikularnih aritmija, ali značajno ređu pojavu komorbiditeta, atrijalne fibrilacije, tromboembolijskih komplikacija i srčane insuficijencije van odojačkog perioda [6,7,49].

Bolesnici kojima je HKM dijagnostikovana u detinjstvu u odraslom dobu imaju veći rizik od razvoja SI, češće zahtevaju mehaničku cirkulatornu potporu ili transplantaciju srca, dok rizik od iznenadne srčane smrti perzistira tokom čitavog života. Nasuprot tome, kod bolesnika kod kojih je bolest dijagnostikovana u odraslom dobu prirodni tok je obično sporiji, a smrtni ishod najčešće nastupa kao posledica progresivne srčane insuficijencije.

Hipertrofična kardiomiopatija se u pedijatrijskom uzrastu kod približno 70% bolesnika dijagnostikuje nakon pojave simptoma [8] ili tokom skrininga zbog pozitivne porodične anamneze na HKM ili iznenadnu srčanu smrt kod prvostepenog srodnika. Manji broj bolesnika otkriva se tokom rutinskih sistematskih pregleda. Kao i kod odraslih, transtorakalna ehokardiografija predstavlja *imaging* metodu prvog izbora. Međutim, za razliku od odraslih bolesnika, stepen LVOTO kod dece ne korelira značajno sa težinom simptoma [7,8], a samo jedna studija pokazala je povezanost između izraženije LVOTO i povećanog rizika od iznenadne srčane smrti [9]. Takođe, još uvek ne postoji konsenzus o stepenu hipertrofije koji bi predstavljao nezavisni faktor rizika za iznenadnu srčanu smrt kod dece [9]. Tokom praćenja kod dece je dokumentovana značajna progresija hipertrofije, uključujući i

udvostručenje maksimalne debljine miokarda [7,50], dok je kod odraslih stepen hipertrofije uglavnom stabilan.

Pored redovnog ehokardiografskog praćenja, kod dece se preporučuju i periodični pregledi magnetnom rezonancom srca [7,13]. U poređenju sa odraslima, nalazi CMR kod dece pokazuju veću varijabilnost i manju specifičnost [13]. Hipertrofija miokarda dominira u ranijim stadijumima bolesti, dok je fibroza karakterističnija za kasnije faze. Masivna hipertrofija ne mora biti praćena prisustvom fibroze, naročito kod mlađe dece [50]. Kada je fibroza prisutna, njen procenat u odnosu na masu leve komore, obično je nizak [32]. Dok se kod odraslih fibroza opisuje kod približno 60% bolesnika [13], podaci o njenoj prevalenci u pedijatrijskoj populaciji i dalje su ograničeni [41]. Dostupne studije ukazuju na veliku varijabilnost učestalosti LGE [41], mada većina autora smatra da je prevalenca LGE kod dece nešto niža nego kod odraslih [13]. Iako je i kod dece potvrđena povezanost između stepena fibroze i ishoda bolesti [13], prediktivna vrednost pojedinačnih CMR markera, naročito za procenu rizika od iznenadne srčane smrti, još uvek nije dovoljno definisana [50].

Lečenje simptomatskih pedijatrijskih bolesnika započinje se, kao i kod odraslih, primenom β-blokatora ili Ca antagonista [7,44]. Međutim, uzrasno uslovljene razlike u farmakokinetici i farmakodinamici, uključujući brzinu metabolizma i funkcionalnu zrelost organskih sistema, utiču i na terapijski odgovor i na bezbednost primene lekova [7]. Zbog toga ne postoji jedinstvena preporučena doza β-blokatora, već se terapija individualno titrira do postizanja optimalnog efekta, pri čemu su potrebne doze često relativno veće nego kod odraslih [7,44]. Efekti lekova usmerenih na redukciju fibroze [48] ili hipertrofije [46] još uvek nisu dovoljno ispitani u pedijatrijskim kohortama. Studija *Rossano* i saradnika [47] pokazala je da *mavacamten* značajno smanjuje stepen LVOTO kod adolescenata sa HKM u poređenju sa placebom.

Hirurška septalna miektomija predstavlja bezbednu i efikasnu metodu lečenja u pedijatrijskom uzrastu [4,5,51]. U poređenju sa odraslima, kod dece je učestalost reintervencija i komplikacija, naročito kompletnog atrioventrikularnog bloka i jatrogenih lezija aortne valvule, nešto veća [51,52,53]. Bolesnici kod kojih je miektomija izvedena u detinjstvu mogu u odraslom dobu imati veću učestalost sistolne disfunkcije leve komore [6]. Alkoholna septalna ablacija ne preporučuje se u pedijatrijskoj populaciji [4,5].

Kao odgovor na nepredvidiv prirodni tok pedijatrijske HKM razvijena su dva validirana modela za procenu rizika od iznenadne srčane smrti i donošenje odluke o preventivnoj implantaciji ICD. *HCM Risk-Kids* kalkulator, predstavljen 2019. godine, namenjen je deci uzrasta od 1 do 16 godina i uključuje životno doba, pol, telesnu masu, maksimalnu debljinu i *z-skor* maksimalne debljine zida leve komore, prečnik leve pretkomore, prisustvo NSVT, sinkopu i gradijent LVOTO. Petogodišnji rizik ≥6% predviđa pojavu SCD u više od 70% slučajeva [7,9]. Drugi model, *PRIMaCY*, razvijen je 2022. godine za bolesnike uzrasta do 18 godina i uključuje uzrast, telesnu masu i visinu, maksimalnu debljinu interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore, prečnik leve pretkomore, maksimalni gradijent LVOTO, NSVT, sinkopu i rezultat genetskog testiranja. Uključivanje rezultata genetskog testiranja nije značajno poboljšalo diskriminativnu sposobnost modela u odnosu na *HCM Risk-Kids*, a učestalost preventivne ugradnje ICD upotrebom ovog modela je veća [7].

S obzirom na progresivni karakter bolesti, deca sa HKM zahtevaju doživotno kliničko praćenje i redovnu procenu rizika od SCD, nezavisno od prisustva simptoma, naročito tokom perioda intenzivnog rasta i razvoja ili povećanog fizičkog opterećenja [7]. Relativno dug vremenski interval između postavljanja dijagnoze i kliničkog ispoljavanja sistolne disfunkcije leve komore predstavlja dragocen „terapijski prozor“ za primenu strategija koje bi mogle modifikovati prirodni tok bolesti [6]. S obzirom na učestalost subkliničke sistolne disfunkcije kod dece sa HKM i široku dostupnost

ehokardiografije, postoji racionalna osnova za ispitivanje ehokardiografskih parametara longitudinalne sistolne funkcije leve komore, njihove povezanosti sa CMR markerima hipertrofije i fibroze, kao i sa pojavom značajnih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Ehokardiografski parametri za procenu longitudinalne sistolne funkcije LK predstavljaju potencijalno važan klinički alat za rano prepoznavanje bolesnika koji zahtevaju intenzivnije praćenje, kao i za procenu efekata novih terapijskih strategija, što predstavlja osnovu savremenih istraživanja u ovoj oblasti.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Opšti cilj

Opšti cilj ovog istraživanja je sveobuhvatna procena mogućnosti ehokardiografske evaluacije longitudinalne sistolne funkcije leve komore kod dece i adolescenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, sa posebnim akcentom na njenu potencijalnu primenu u detekciji rane (subkliničke) sistolne disfunkcije u ovoj populaciji bolesnika.

2.2. Specifični ciljevi

1. Proceniti međusobnu povezanost parametara dobijenih magnetnom rezonancom srca, pre svega hipertrofije i fibroze.
2. Ispitati povezanost ehokardiografskih parametara longitudinalne sistolne funkcije leve komore sa markerima hipertrofije i fibroze dobijenim magnetnom rezonancom srca, kao referentnom metodom.
3. Utvrditi povezanost ehokardiografskih parametara longitudinalne sistolne funkcije leve komore sa pojavom značajnih neželjenih kardiovaskularnih događaja.
4. Među ispitivanim ehokardiografskim parametrima longitudinalne sistolne funkcije identifikovati najbolje prediktore nastanka MACE.
5. Među ispitivanim ehokardiografskim parametrima longitudinalne sistolne funkcije identifikovati najbolje prediktore hipertrofije.
6. Među ispitivanim ehokardiografskim parametrima longitudinalne sistolne funkcije identifikovati najbolje prediktore prisustva i stepena miokardne fibroze.

3. METODOLOGIJA

3.1. Dizajn istraživanja i ispitanici

Ova prospektivna opservaciona klinička studija sprovedena je u tercijarnom univerzitetskom centru. Početnu studijsku populaciju činilo je 36 uzastopno uključenih dece i adolescenata sa prethodno dijagnostikovanom hipertrofičnom kardiomiopatijom (uključujući asimetričnu hipertrofiju interventrikularnog septuma, srednjeventrikularni, apikalni i koncentrični morfološki tip HKM), koji su ispitivani i lečeni na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu u periodu od 2019. do 2026. godine.

U studiju su uključeni ispitanici koji su ispunjavali sledeće kriterijume:

1. dijagnoza hipertrofične kardiomiopatije postavljena standardnim transtorakalnim ehokardiografskim pregledom;
2. frakciono skraćenje leve komore ≥ 33% i ejekciona frakcija leve komore ≥ 55%;
3. uzrast ≤ 19 godina u trenutku evaluacije.

Kriterijumi za isključivanje bili su:

1. prisustvo srčane, sistemske ili metaboličke bolesti koja može predstavljati sekundarni uzrok hipertrofije leve komore;
2. značajna mitralna regurgitacija (MR ≥ 2+);
3. ugrađen pejsmejker, implantabilni kardioverter-defibrilator ili drugi metalni implantat koji predstavlja kontraindikaciju za pregled magnetnom rezonancom;
4. odojački uzrast;
5. potreba za primenom opšte anestezije tokom pregleda magnetnom rezonancom srca;
6. ehokardiografski ili CMR snimci nezadovoljavajućeg kvaliteta za pouzdanu analizu.

Kod dva profesionalna sportista CMR pregled nije potvrdio dijagnozu hipertrofične kardiomiopatije. Kod tri ispitanika kvalitet dobijenih snimaka nije bio zadovoljavajući za dalju analizu. Konačnu studijsku populaciju činio je 31 ispitanik sa hipertrofičnom kardiomiopatijom i očuvanom sistolnom funkcijom leve komore.

Kod svih uključenih ispitanika urađen je transtorakalni ehokardiografski pregled sa posebnim fokusom na procenu longitudinalnih parametara sistolne funkcije leve komore, dok su nalazi pregleda magnetnom rezonancom srca analizirani prema unapred definisanom protokolu. Antropometrijski, demografski i ostali klinički podaci relevantni za hipertrofičnu kardiomiopatiju prikupljeni su iz elektronske medicinske dokumentacije Univerzitetske dečje klinike u Beogradu.

Istraživanje je sprovedeno u skladu sa principima Helsinške deklaracije i odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj 29/IV-18, 25.04.2016. godine). Svi ispitanici, odnosno njihovi roditelji ili zakonski staratelji, potpisali su pisani informisani pristanak za učešće u istraživanju.

3.2. Transtorakalna ehokardiografija

Svim ispitanicima urađen je transtorakalni ehokardiografski pregled u skladu sa aktuelnim smernicama za pedijatrijsku ehokardiografiju [54], na istom ultrazvučnom aparatu visoke rezolucije *GE Healthcare Vivid E95* (*GE Medical Systems, Chicago, IL, SAD*), korišćenjem matriks sonde frekvencije 4 MHz uz sinhronizovano EKG praćenje.

Dvodimenzionalnom ehokardiografijom, iz više standardnih preseka (apikalni četvorošupljinski, parasternalni uzdužni i parasternalni kratkoosovinski), potvrđena je dijagnoza hipertrofične kardiomiopatije. Sve preglede obavljao je iskusan ehokardiografista.

Frakciono skraćenje leve komore određivano je M-mod tehnikom iz parasternalnog uzdužnog preseka, dok je ejekciona frakcija leve komore izračunavana iz linearnih M-mod dimenzija primenom *Teichholz* formule, automatski generisane od strane softvera ehokardiografskog aparata. Ejekciona frakcija određena CMR metodom bila je dostupna kod svih ispitanika, upoređena je sa ehokardiografski dobijenom vrednošću i korišćena kao potvrda očuvane globalne sistolne funkcije leve komore.

Metodom kolor Dopplera (*Color Doppler - CD*) procenjivano je prisustvo i stepen mitralne regurgitacije u apikalnom četvorošupljinskom, parasternalnom uzdužnom i kratkoosovinskom preseku. Kombinovanjem kolor Dopplera i kontinuiranog Dopplera (*continuous-wave Doppler, CW*) procenjivano je prisustvo opstrukcije izlaznog trakta leve komore u apikalnom petošupljinskom preseku.

MAPSE lateralnog mitralnog anulusa meren je 2D navođenom M-mod tehnikom u apikalnom četvorošupljinskom preseku kao rastojanje između najudaljenijeg i najbližeg položaja mitralnog anulusa u odnosu na vrh srca tokom srčanog ciklusa, uključujući i postsistolno skraćenje. Dužina leve komore određivana je kao rastojanje između mitralnog anulusa i vrha srca na kraju dijastole i izražavana u centimetrima.

Za analizu parametara tkivnog Dopplera uzorkovani volumen postavljan je na lateralni deo mitralnog anulusa, uz odgovarajuće podešavanje filtera i bazne linije radi detekcije niskih brzina. Snimanje je vršeno pri brzini od 100 mm/s kako bi se dobio jasno definisan zapis uz eliminaciju signala visoke frekvence. Maksimalna sistolna brzina mitralnog anulusa izražavana je u cm/s. Integral brzine tokom vremena (*velocity time integral - VTI*) automatski je generisan nakon opcrtavanja s′ talasa kao površina ispod krive. MADI je izračunavan kao odnos VTI s' talasa i dužine leve komore. Svi ispitivani ehokardiografski parametri mereni su tokom tri uzastopna srčana ciklusa, a za statističku analizu korišćena je njihova srednja vrednost.

3.3. Globalni longitudinalni *strain* leve komore

Pored standardne ehokardiografske procene longitudinalne sistolne funkcije leve komore, kod svih ispitanika analiziran je i GLS leve komore primenom dvodimenzionalne speckle-tracking ehokardiografije (*2D speckle-tracking echocardiography - STE*), u skladu sa aktuelnim preporukama [22].

Analizirana su sva tri standardna apikalna preseka leve komore (trošupljinski, četvorošupljinski i dvošupljinski), jer se smatra da analiza sva tri preseka obezbeđuje najpouzdaniju procenu GLS.

Osnovni koraci obuhvatali su dobijanje kvalitetnih dvodimenzionalnih ehokardiografskih snimaka, njihovo arhiviranje i naknadnu analizu.

Optimalan zapis podrazumevao je istovremeno EKG snimanje i obuhvatao tri uzastopna srčana ciklusa sa gotovo identičnom srčanom frekvencom. Brzina snimanja optimizovana je između 40 i 90 kadrova u sekundi. Izbegavano je „skraćenje“ leve komore izborom preseka koji omogućavaju prikaz komore u obliku metka, uz maksimalnu udaljenost između baze i vrha srca. Preterano zaobljen izgled vrha srca smatran je pokazateljem mogućeg skraćenja LK. Na kvalitet slike negativno su uticali pokreti ispitanika i izraženi respiratorni pokreti, zbog čega su pojedini delovi pregleda izvođeni tokom kratkih pauza u disanju.

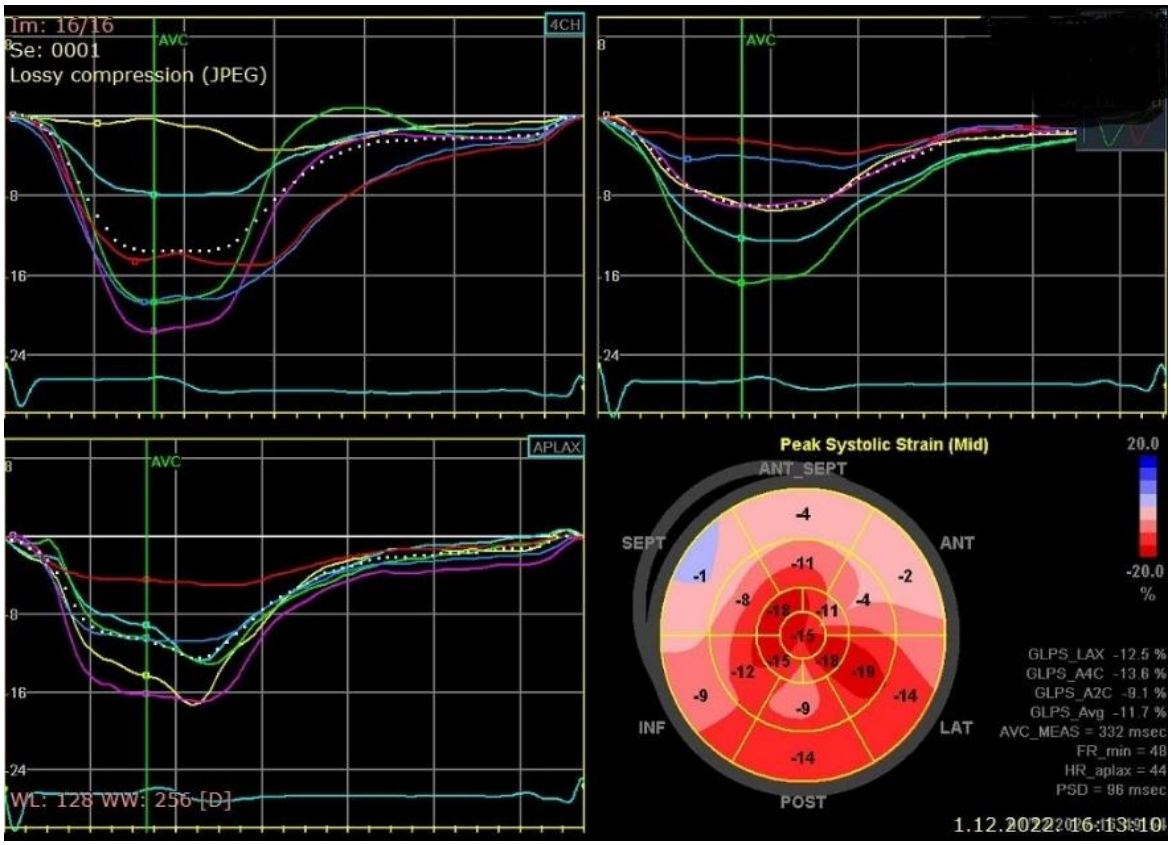
Endokardijalna granica leve komore manuelno je označavana u sva tri apikalna preseka u endsistolnoj fazi, nakon čega je automatski generisana zona interesa (*region of interest – ROI*). Po potrebi je vršena ručna korekcija ROI radi poboljšanja kvaliteta segmentnog praćenja, nakon vizuelne procene. Zona interesa prilagođavana je tako da obuhvati kompletnu debljinu zida LK.

Vreme zatvaranja aortne valvule (*aortic valve closure – AVC*) određivano je automatski, a zatim potvrđivano od strane iskusnog ehokardiografiste. Precizno određivanje vremena AVC bilo je od posebnog značaja, jer njegovo nepravilno određivanje može značajno uticati na konačnu vrednost strain-a.

Svi zapisi sačuvani su u obliku *cine-loop* sekvenci u izvornom *DICOM* formatu i analizirani naknadno (*offline*). Za procenu GLS korišćen je komercijalni softver za STE analizu *EchoPAC v.201 (GE Healthcare, Chicago, IL, SAD).* Analiza je sprovedena automatski, uz ručne korekcije kada je to bilo potrebno. Parametri deformacije određeni su za sve segmente kod kojih je praćenje bilo adekvatnog kvaliteta.

S obzirom na to da tokom sistole dolazi do skraćenja miokarda, vrednosti *strain*-a izražene su kao negativne procentualne vrednosti. Analiza je obuhvatila bazalne, srednje i apikalne segmente svih zidova leve komore u sva tri apikalna preseka, dok je njihova prosečna vrednost predstavljala globalni longitudinalni strain leve komore.

Po završetku analize generisana je standardizovana polarna *(„bull's eye“)* mapa sa regionalnim vrednostima *strain*-a (Slika 3.1), u skladu sa važećom segmentacijom miokarda i međunarodnom nomenklaturom. Radi lakšeg poređenja rezultata, vrednosti GLS prikazane su kao apsolutne procentualne vrednosti. Analiza GLS izvršena je od strane jednog iskusnog ispitivača koji nije imao uvid u rezultate CMR pregleda.



Slika 3.1 Prikaz GLS analize leve komore metodom 2D STE kod pacijenta sa HKM. Najniže vrednosti *strain*-a registrovane su u septalnim i anteriornim bazalnim i srednjeventrikularnim segmentima. Segmentna analiza prikazana u formi „*bull's eye*" mape, uz izračunavanje globalne vrednosti longitudinalne deformacije kao proseka svih segmenata.

3.4. Magnetna rezonanca srca

Pregledi magnetnom rezonancom srca izvođeni su na dva uređaja jačine magnetnog polja od 1,5 T (*Philips Achieva i Siemens Medical Systems*), korišćenjem *balanced steady-state free precession (bSSFP)* sekvenci u kombinaciji sa tehnikom paralelnog snimanja (*Sensitivity Encoding – SENSE*).

Kratkoosovinski cine snimci dobijeni su primenom bSSFP sekvence tokom zadržavanja daha u trajanju od 6 do 10 sekundi, uz vremensku rezoluciju od 40 kadrova po srčanom ciklusu (R–R interval). Dobijen je kontinuirani niz kratkoosovinskih preseka debljine 6 mm koji je obuhvatao levu komoru od baze do apeksa. Endokardijalne i epikardijalne konture označavane su ručno.

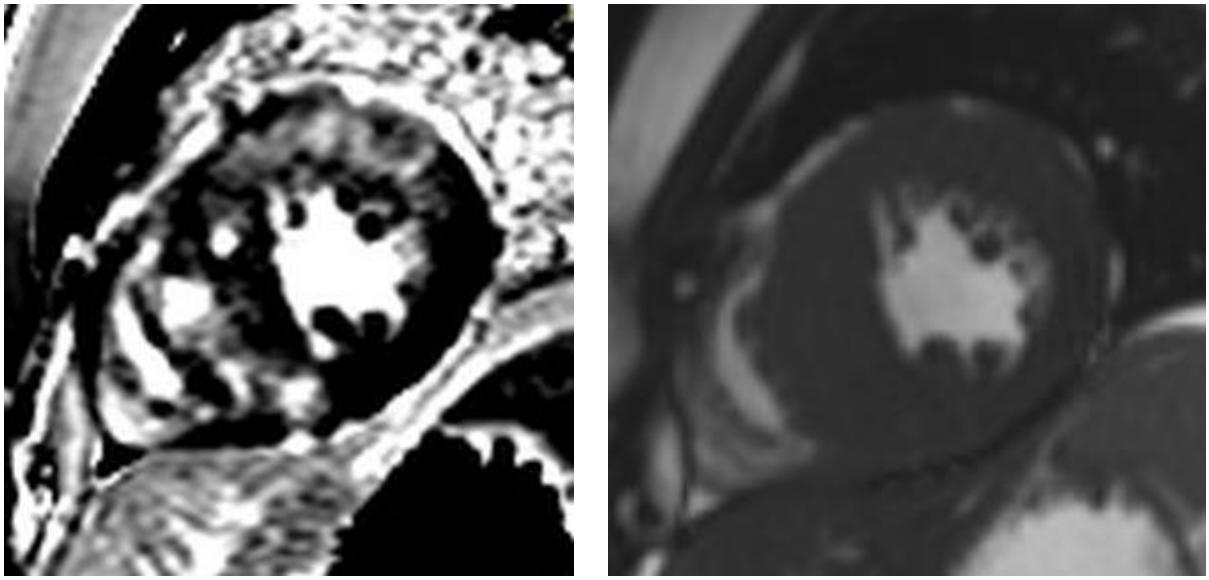
Na osnovu dobijenih snimaka određivani su sledeći parametri: ejekciona frakcija leve komore, volumen leve komore na kraju dijastole (*end-diastolic volume – EDV*), volumen leve komore na kraju sistole (*end-systolic volume – ESV*) i masa miokarda leve komore na kraju dijastole. Papilarni mišići nisu uključivani u izračunavanje mase leve komore. Svi volumetrijski parametri i masa miokarda indeksirani su na telesnu površinu (TP).

Pored analize kratkoosovinskih preseka, procenjivani su i longitudinalni apikalni preseci radi identifikacije asimetrične hipertrofije i aneurizmatskih promena vrha srca. Odnos maksimalne

debljine zidova leve komore >1,3, u skladu sa važećim preporukama [4,5], potvrđivao je prisustvo asimetrične hipertrofije (uključujući asimetričnu hipertrofiju interventrikularnog septuma, srednjeventrikularni i apikalni tip HKM) [33].

Maksimalna debljina zida leve komore definisana je kao najveća debljina miokarda izmerena u krajnjoj dijastoli na kratkoosovinskim presecima. Procena je vršena prema standardizovanom modelu od 17 segmenata [4], na tri nivoa: bazalnom, srednjeventrikularnom i apikalnom. Bazalni i srednjeventrikularni nivo podeljeni su na po šest segmenata (anteriorni, anteroseptalni, inferoseptalni, inferiorni, inferolateralni i anterolateralni), dok je apikalni nivo podeljen na četiri segmenta (anteriorni, septalni, inferiorni i lateralni). Pravi apeks nije bio uključen u analizu.

Prisustvo LGE procenjivano je 10–15 minuta nakon intravenske primene kontrastnog sredstva na bazi gadolinijuma u dozi od 0,2 mmol/kg, uz individualno podešavanje vremena inverzije radi potiskivanja signala normalnog miokarda. Analizirani su kratkoosovinski preseci identični onima dobijenim tokom nativnog snimanja. Prisustvo ili odsustvo fibroze procenjivano je za svaki segment posebno. Morfološki obrazac fibroze vizuelno je klasifikovan kao mrljast (*patchy midwall*), sitan tačkast (*small punctate*), subepikardan, subendokardan, transmuralan ili difuzan (Slika 3.2). Pored toga, stepen fibroze procenjivan je semikvantitativno i klasifikovan kao blag, umeren ili izražen.



Slika 3.2 CMR prikaz kratkoosovinskog preseka nakon primene gadolinijuma (levo) i nativni snimak (desno) kod pacijenta sa hipertrofičnom kardiomiopatijom. Na snimku levo prisutna je izražena mrljasta fibroza u prednjim i septalnim srednjeventrikularnim segmentima.

3.5. Praćenje ishoda

Kliničko praćenje ispitanika sprovedeno je u periodu od januara 2019. do marta 2026. godine na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu. Podaci su prikupljani tokom ambulantnih kontrolnih pregleda ili, kada je to bilo neophodno, telefonskim kontaktom članova istraživačkog tima sa ispitanicima ili njihovim roditeljima/starateljima. Za sve ispitanike uključene u studiju obezbeđeno je potpuno kliničko praćenje. U slučaju nastanka neželjenog događaja pribavljena je kompletna medicinska dokumentacija.

Primarni kompozitni ishod definisan je unapred, na osnovu klinički relevantnih događaja povezanih sa progresijom hipertrofične kardiomiopatije, kao značajan neželjeni kardiovaskularni događaj i obuhvatao je:

1. iznenadnu srčanu smrt (svaka neobjašnjena iznenadna smrt smatrana je iznenadnom srčanom smrću i klasifikovana kao MACE);
2. srčanu insuficijenciju koja je zahtevala hospitalizaciju;
3. aritmije povezane sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, uključujući VT, NSVT, VF i SVT;
4. implantaciju ICD;
5. hiruršku septalnu miektomiju.

Ispitanici kod kojih je registrovano više od jednog događaja uračunati su samo jednom u analizu primarnog kompozitnog ishoda, dok su pojedinačni događaji analizirani i prikazani odvojeno.

Nakon uvida u kompletnu medicinsku dokumentaciju, klinički ishod svakog ispitanika nezavisno su procenjivala dva iskusna pedijatrijska kardiologa, nakon čega je konsenzusom doneta konačna odluka o klasifikaciji ishoda.

3.6. Statistička analiza

Statistička analiza podataka sprovedena je korišćenjem programa *IBM SPSS Statistics*, verzija 23 (*IBM Corp., Armonk, NY, SAD*).

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrednost ± SD ili kao medijana sa interkvartilnim rasponom (*interquartile range - IQR*), u zavisnosti od raspodele podataka, dok su kategorijalne varijable predstavljene apsolutnim i relativnim učestalostima. Normalnost raspodele procenjivana je primenom *Shapiro–Wilk* testa.

Razlike između kontinuiranih varijabli analizirane su Studentovim t-testom za nezavisne uzorke ili *Mann–Whitney* U testom, u zavisnosti od raspodele podataka, dok su kategorijalne varijable poređene hi-kvadrat testom. Pretpostavke za primenu parametrijskih testova proverene su pre izvođenja statističkih analiza.

Vrednosti koje su odstupale od normalnih su predstavljene deskriptivno, u odnosu na postojeće publikovane referentne vrednosti ili odgovarajuće *z-skor* vrednosti. Parametri koji zavise od uzrasta MAPSE [55] i s′ [20] interpretirani su korišćenjem uzrasno specifičnih *z-skor* vrednosti, dok su MADI [21] i GLS leve komore [56] interpretirani u odnosu na dostupne referentne vrednosti. Kako trenutno ne postoji validiran model za procenu debljine zida leve komore magnetnom rezonancom kod dece, korišćeni su referentni percentili objavljeni u literaturi [57].

Receiver operating characteristic (*ROC*) analiza sprovedena je radi procene diskriminativne sposobnosti ispitivanih ehokardiografskih parametara za predikciju kliničkih ishoda. Izračunati su površina ispod ROC krive (*area under the curve – AUC*), senzitivnost, specifičnost i optimalne granične vrednosti.

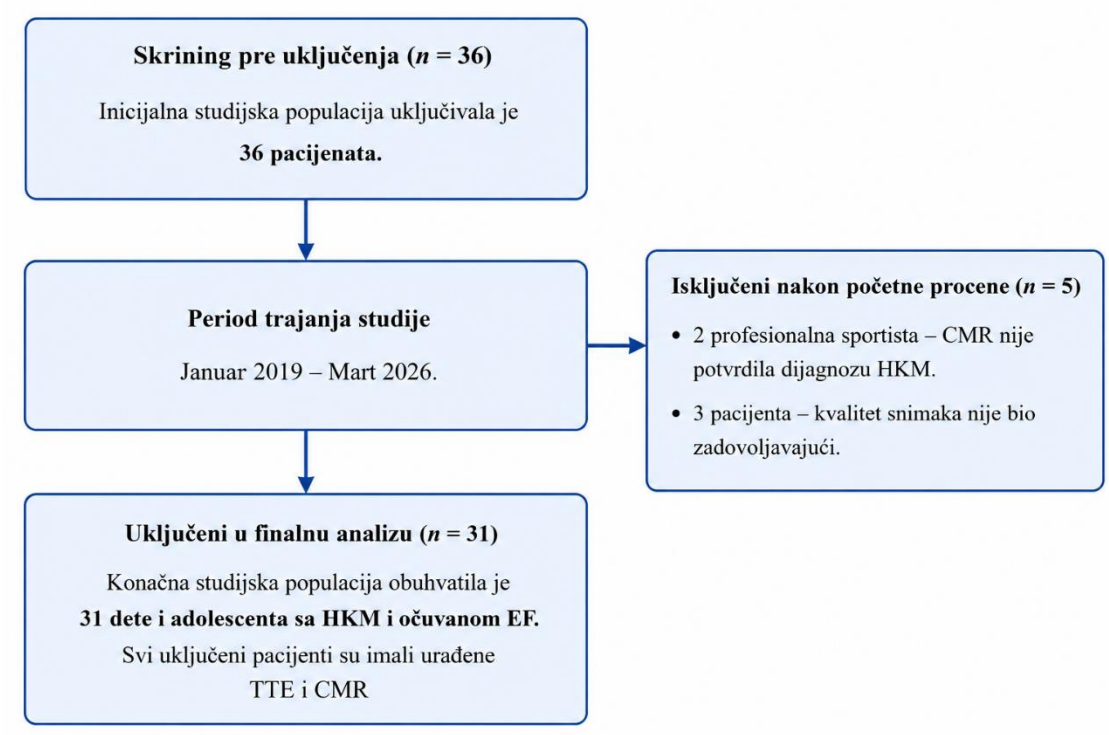
Povezanost između ehokardiografskih i CMR parametara procenjivana je *Spearman*-ovom analizom korelacije rangova. Sve statističke analize bile su dvosmerne, a vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

4. REZULTATI

4.1. Osnovne karakteristike populacije

Početnu studijsku populaciju činilo je 36 dece i adolescenata sa prethodno dijagnostikovanom hipertrofičnom kardiomiopatijom, koji su ispitivani i lečeni na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu u periodu od januara 2019. do marta 2026. Kod dva profesionalna sportista CMR pregled nije potvrdio dijagnozu hipertrofične kardiomiopatije. Kod tri ispitanika kvalitet dobijenih snimaka nije bio zadovoljavajući za dalju analizu. Konačnu studijsku populaciju činio je 31 ispitanik sa hipertrofičnom kardiomiopatijom i očuvanom sistolnom funkcijom leve komore. Tok uključenja pacijenata u studiju prikazan je na Slici 4.1.

Prosečna starost ispitanika iznosila je 14,0 ± 3,7 godina (u rasponu od 6,9–18,9 godina). Većinu ispitanika činili su dečaci (67,7%), a 41,9% ispitanika bilo je sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću (Tabela 4.1).



Slika 4.1 Tok uključenja ispitanika u studiju

Tabela 4.1 Demografske karakteristike ispitanika uključenih u studiju.

Varijable	Ukupno (n=31)
Uzrast (godine)	14,0 ± 3,7
Telesna masa (kg)	58,5 ± 19,3
BMI	22,2 ± 4,9
BMI uzrasni z-skor	0,77 ± 1,56
Pothranjeni, br. (%)	1 (3,2%)
Normalna telesna masa, br. (%)	17 (54,8%)
Prekomerna telesna masa, br. (%)	5 (16,1%)
Gojazni, br. (%)	8 (25,8%)
TP (m^2)	1,58 ± 0,34
Pol	
Muški, br. (%)	21 (67,7%)
Ženski, br. (%)	10 (32,3%)

SD – standardna devijacija, Plus/minus vrednosti su prosečne vrednosti ± SD, BMI – indeks telesne mase (*body mass index*), TP – telesna površina

Indeks telesne mase (BMI) nije pokazao statistički značajnu povezanost sa vrednostima LV GLS (Spearmanov rho = −0,026; p = 0,891), MADI (rho = 0,127; p = 0,497), MAPSE z-skora (rho = 0,113; p = 0,547), niti s′ z-skora (rho = 0,134; p = 0,472). Takođe, nije utvrđena statistički značajna razlika u indeksiranoj masi leve komore između ispitanika normalne telesne mase i onih sa prekomernom telesnom masom (p > 0,05).

Najzastupljeniji morfološki oblik HKM bila je asimetrična septalna hipertrofija. Retka srednjekomorska hipertrofija zabeležena je kod braće blizanaca, dok je jedan bolesnik imao apikalni oblik hipertrofije.

U trenutku uključivanja u studiju, 61,3% bolesnika primalo je β-blokatore ili Ca antagoniste, u skladu sa važećim smernicama za lečenje opstrukcije izlaznog trakta leve komore ili srednjekomorske opstrukcije. Dodatne indikacije za primenu ovih lekova bile su prisustvo aritmija, maksimalna debljina zida miokarda veća od 30 mm ili izražena miokardna fibroza.

Od klinički značajnih aritmija povezanih sa HKM, kod jednog bolesnika registrovana je supraventrikularna tahikardija, dok je kod drugog dijagnoza HKM postavljena nakon uspešne reanimacije zbog ventrikularne fibrilacije.

Kod bolesnika sa pozitivnim rezultatima genetskog testiranja, 87,5% imalo je sarkomerne mutacije, pri čemu su najčešće bile mutacije gena MYH7 i MYBPC3, dok je mutacija gena MYL2 bila ređa. Kod jednog bolesnika potvrđena je trisomija 21, a dopunskim genetskim testiranjem nije dokazana i patološka sarkomerna mutacija. Još četvoro dece imalo je jasno pozitivnu porodičnu anamnezu za HKM. U ispitivanoj kohorti 23 bolesnika (74,1%) su imala negativan rezultat genetskog testiranja ili genetsko testiranje nije završeno.

U ispitivanoj kohorti zabeležena su i određena pridružena oboljenja. Tri bolesnika imala su mali muskularni ventrikularni septalni defekt (VSD), dok je jedan bolesnik imao kompletan

atrioventrikularni septalni defekt (AVSD), u sklopu Daunovog sindroma, operisan u odojačkom uzrastu. Dvoje bolesnika imalo je aritmije koje nisu bile klinički značajne i direktno povezane sa HCM, odnosno Wolff–Parkinson–White (WPW) sindrom i atrioventrikularni blok II stepena tipa Wenckebach. Kod jednog bolesnika je u toku praćenja operisana preponska kila.

Medijana perioda praćenja iznosila je 859 dana (IQR 591,5–1503,5), odnosno 2,35 godina (IQR 1,62–4,12). Tokom ovog perioda, kod 8 od ukupno 31 bolesnika registrovan je značajan neželjeni kardiovaskularni događaj. Komponente kompozitnog MACE ishoda obuhvatale su smrtni ishod (2 bolesnika), progresiju srčane insuficijencije koja je zahtevala hospitalizaciju (1 bolesnik), aritmije povezane sa HKM (SVT i VF; 2 bolesnika), implantaciju ICD (4 bolesnika) i hiruršku septalnu miektomiju (2 bolesnika).Kod tri pacijenta zabeleženo je više od jednog značajnog neželjenog događaja; međutim, u analizi kompozitnog MACE ishoda svaki pacijent je računat samo jednom, dok su pojedinačne komponente ishoda prikazane zasebno.

Važno je naglasiti da su implantacija ICD-a i septalna miektomija predstavljali ishode povezane sa terapijskom odlukom, a ne spontane kliničke događaje. Najraniji MACE zabeležen je već pri uključivanju u studiju, kod pacijenta koji se prezentovao ventrikularnom fibrilacijom. Vreme do prvog MACE događaja kretalo se od 0 do 2450 dana, sa medijanom od 407,5 dana (IQR 241,75–1258,5), odnosno 1,12 godina (IQR 0,66–3,45). Klinički značajni podaci sažeto su prikazani u Tabeli 4.2.

Tabela 4.2 Klinički relevantni podaci ispitanika sa HKM

Varijabla	**Ukupno n=31**
Prisustvo aritmija povezanih sa HKM br. (%)	2 (6,45%)
Tip HKM	
Asimetrična hipertrofija septuma, br. (%)	24 (77,4%)
Koncentrična HKM, br. (%)	4 (12,9%)
Apikalna HKM, br. (%)	1 (3,2%)
Srednjeventrikularna HKM, br. (%)	2 (6,5%)
Genetika	
Nepotvrđena genetska dijagnoza, br. (%)	23 (74,1%)
Daunov sindrom, br. (%)	1 (3,2%)
Patogene sarkomerne mutacije, br. (%)	7 (22,6%)
MYBPC3, br. (%)	3 (9,6%)
MYL2, br. (%)	1 (3,2%)
MYH7, br. (%)	3 (9,6%)
Medikamentozna terapija, br. (%)	19 (61,3%)
β blokatori, br. (%)	18 (58,0%)
Ca antagonisti, br. (%)	1 (3,2%)

4.2. Ehokardiografski parametri

Najznačajniji ehokardiografski parametri sažeto su prikazani u Tabeli 4.3.

Tabela 4.3. Ehokardiografski parametri

Varijabla	Ukupno n=31
LK EF %	75,90 ± 5,7
LK FS %	44,33 ± 5,6
prosečno MAPSE, mm	13,02 ± 1,56
MAPSE z-skor, medijana (IQR)	-1,49 (-2,53 do -0,66)
prosečno s', cm/s	8,86 ± 2,02
s′ z-skor, medijana (IQR)	-1,20 (-2,45 do -0,50)
LK GLS, %, medijana (IQR)	-15,1 (-16,5 do -12,1)
MADI, %, medijana (IQR)	17 (14-17)
LVOTO, br. (%)	11 (35,48%)
LVOTO, medijana (IQR), mmHg	43,00 (34,0 do 78,0)
MAPSE z-skor niži od normalnog, br. (%)	19 (61,29%)
s′ z-skor niži od normalnog, br. (%)	19 (61,29%)
MADI niži od normalnog, br. (%)	30 (96,77%)
LK GLS niži od normalnog, br. (%)	31 (100%)

Plus/minus vrednosti su prosečna vrednost ± SD, IQR – interkvartilni raspon (*interquartile range*) LK – leva komora, EF – ejekciona frakcija, FS – frakciono skraćenje, GLS – *global longitudinal strain*, MADI – indeks pomeraja mitralnog anulusa (*mitral annulus displacement index*), LVOTO – *left ventricular outflow obstruction*, MAPSE – sistolni pomeraj ravni mitralnog anulusa (*mitral annular plane systolic excursion*).

Svi bolesnici u ispitivanoj kohorti imali su očuvanu ejekcionu frakciju. Vrednosti MAPSE kretale su se od 9,3 do 15 mm, dok su vrednosti s′ iznosile od 6 do 13 cm/s. Zbog uzrasno uslovljenih razlika kod dece izračunati su MAPSE *z-skor* [55] i s′ *z-skor* [20].

Vrednosti MADI indeksa kretale su se od 11% do 22%, pri čemu je, prema originalnoj publikaciji *Robertson i saradnika [21]*, granična vrednost od 22% smatrana normalnom i nezavisnom od uzrasta.

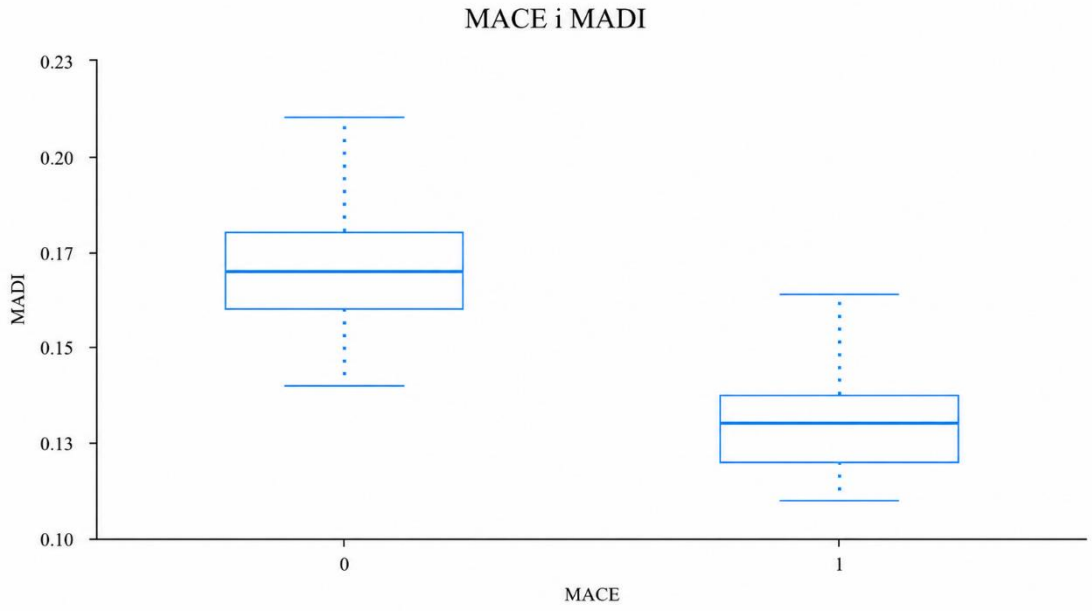
Kao referentna optimalna srednja vrednost GLS LK usvojena je vrednost od −20,2% (95% interval poverenja: −19,5 do −20,8), prema prethodno objavljenoj pedijatrijskoj metaanalizi [56]. U našoj kohorti vrednosti GLS LK kretale su se od −6,2% do −17,5%. Kod većine bolesnika registrovane su snižene vrednosti MAPSE *z-skor,* s′ *z-skor* i MADI, dok su svi ispitanici imali vrednosti GLS LK ispod referentnih, što je ukazivalo na oslabljenu longitudinalnu sistolnu funkciju leve komore.

Korelaciona analiza pokazala je statistički značajnu povezanost između svih analiziranih ehokardiografskih parametara. Postojala je jaka pozitivna korelacija između z-skora MAPSE i s' *z-*

skor (r = 0,791, p < 0,001), MADI je pokazivao jaku pozitivnu korelaciju sa MAPSE *z-skor* (r = 0,747, p < 0,001), s' *z-skor* (r = 0,722, p < 0,001). GLS je demonstrirao jaku negativnu korelaciju sa MAPSE *z-skor* (r = −0,715, p < 0,001) i s' z-skor (r = −0,606, p < 0,001), dok je najjača negativna korelacija uočena između GLS LK i MADI (r = −0,889; p < 0,001). Veoma jaka negativna korelacija između GLS i MADI sugeriše da pogoršanje longitudinalne funkcije leve komore prati smanjenje MADI vrednosti.

Ispitivana je i potencijalna diskriminatorna vrednost ehokardiografskih parametara kod bolesnika sa i bez MACE. U ispitivanoj kohorti MACE je registrovan kod 8 od 31 ispitanika, što predstavlja 25,8% ukupnog uzorka, dok 23 bolesnika, odnosno 74,2%, nisu imala neželjeni kardiovaskularni događaj tokom perioda praćenja. Rezultati su pokazali značajno niže vrednosti medijane MADI [13% (IQR 9,3–16,59) naspram 17% (IQR 13–21); p < 0,001 i] (slika 4.2) i medijane LV GLS [−11,35% (IQR −20,04 do −1,74) naspram −15,9% (IQR −21,65 do −8,45); p = 0,003] (Slika 4.3), kao i niži s′ *z-skor* [−0,90 (−3,82 do 1,86) naspram −2,36 (−6,62 do 1,97); p = 0,018], kod bolesnika koji su imali značajan neželjeni kardiovaskularni događaj.

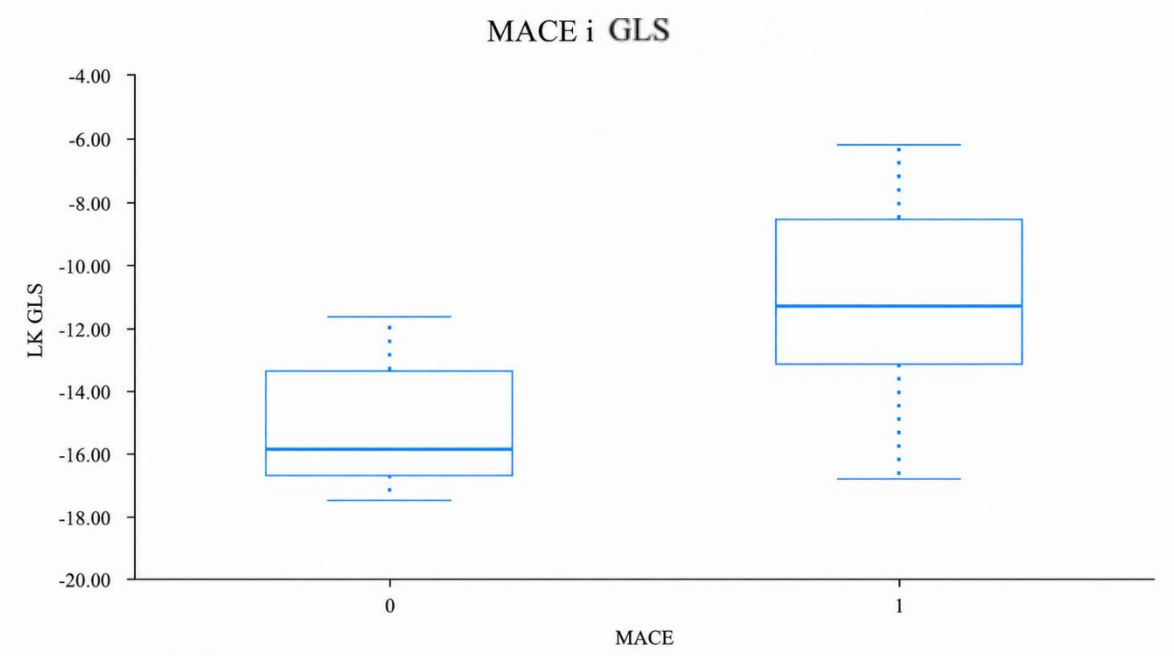
Z-skor MAPSE bio je takođe niži kod bolesnika sa MACE, ali razlika nije dostigla statističku značajnost [−1,23 (−5,38 do 3,18) naspram −2,39 (−5,06 do 0,61); p = 0,058].



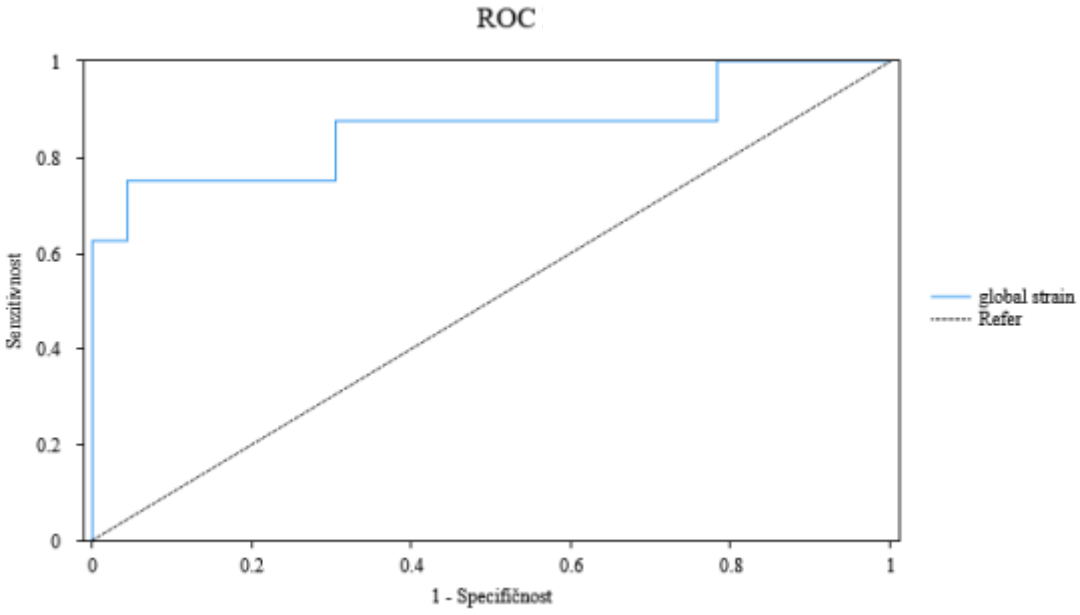
Slika 4.2 Kutijasti (*Box plot)* dijagram pokazuje značajnu razliku između medijane MADI kod bolesnika sa (1) i bez MACE (0). U MACE subgrupi distribucija pacijenata je ka nižim vrednostima MADI.

ROC analizom procenjena je prediktivna vrednost GLS LK za pojavu MACE (Slika 4.4). Optimalna granična vrednost GLS LK od −12,1% razlikovala je bolesnike sa i bez MACE sa senzitivnošću od 75% i specifičnošću od 95,7%. ROC analiza pokazala je površinu ispod krive *(area under the curve - AUC*) od 0,861 (95% CI 0,675–1,0; p = 0,003). Globalni longitudinalni strain leve komore pokazao je dobru diskriminativnu sposobnost za predikciju MACE u ispitivanoj kohorti i sugeriše da izraženije oštećenje longitudinalne deformacije miokarda može imati značajnu ulogu u prepoznavanju pacijenata sa povećanim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja. Međutim, mali broj

ispitanika i mali broj registrovanih događaja značajno ograničavaju pouzdanost ROC analize i definisane granične vrednosti.



Slika 4.3 Kutijasti (*Box plot*) dijagram pokazuje značajnu razliku između medijane GLS LK kod bolesnika sa (1) i bez MACE (0). U MACE subgrupi distribucija bolesnika je ka manje negativnim (lošijim) vrednostima GLS LK.

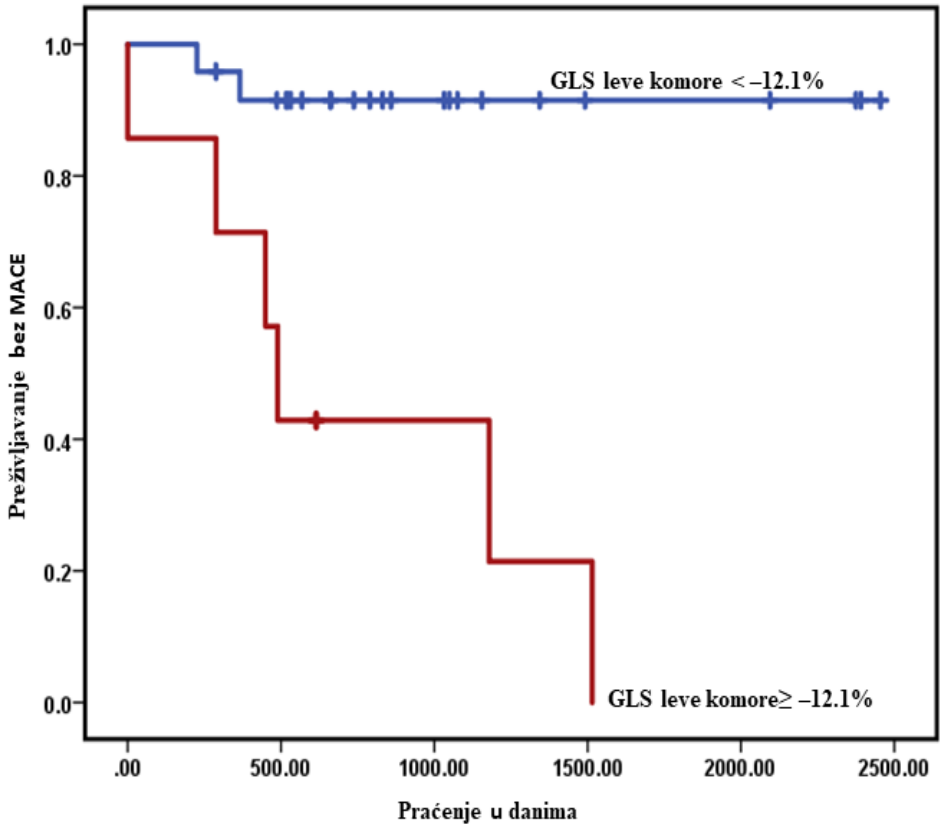


Slika 4.4 ROC kriva prikazuje diskriminativnu sposobnost GLS LK za razlikovanje pacijenata sa i bez MACE. Površina ispod krive iznosila je AUC = 0,861, uz statističku značajnost p = 0,003. Optimalna granična vrednost GLS LK iznosila je −12,1%, sa senzitivnošću od 75,0% i specifičnošću od 95,7% za predikciju MACE.

U analizi osetljivosti, klinički ozbiljan MACE definisan je kao smrtni ishod, ventrikularna tahikardija ili septalna miektomija i obuhvatio je pet pacijenata.

Bolesnici sa klinički teškim MACE imali su značajno manje negativne (lošije) vrednosti GLS LK u poređenju sa pacijentima bez ovih događaja [−11,30% (IQR −11,90 do −9,50) naspram −15,50% (IQR −16,49 do −13,25); p = 0,036], što ukazuje na izraženije narušenu longitudinalnu deformaciju miokarda. Vrednosti MADI bile su takođe značajno niže u ovoj grupi [13,00% (IQR 12,00–13,00) naspram 17,00% (IQR 15,25–17,75); p = 0,011], dok MAPSE *z-skor* i s′ *z-skor* nisu pokazali statistički značajne razlike između grupa. Iako je smer povezanosti bio u skladu sa rezultatima dobijenim za primarni kompozitni MACE ishod, navedene nalaze treba tumačiti kao eksploratorne.

Sprovedena je i eksploratorna *Kaplan–Meier* analiza, stratifikovana prema ROC-om definisanoj graničnoj vrednosti GLS LK od −12,1% (Slika 4.5). Pacijenti sa manje negativnim (lošijim) vrednostima GLS LK (≥ −12,1%) imali su značajno kraće preživljavanje bez MACE u poređenju sa pacijentima čije su vrednosti GLS LK bile < −12,1% (log-rank p < 0,001). Zbog malog broja događaja i eksploratornog karaktera definisane granične vrednosti, ove rezultate treba tumačiti sa posebnim oprezom.



Slika 4.5 Kaplan–Meierova kriva preživljavanja stratifikovana prema vrednosti GLS-a leve komore od −12,1% dobijene ROC analizom. Pacijenti sa manje negativnim vrednostima GLS-a leve komore (≥ −12,1%) imali su veću učestalost MACE-a u poređenju sa pacijentima kod kojih je GLS leve komore bio < −12,1%.

4.3. Parametri magnetne rezonance srca

Ejekciona frakcija merena metodom CMR je bila očuvana u celoj ispitivanoj kohorti, sa prosečnom vrednošću nešto nižom u odnosu na ehokardiografski merenu EF, ali sa snažnom pozitivnom korelacijom između dve metode ($r = 0,752$, $p < 0,01$).

Više ispitanika je imalo normalne volumene leve komore nego snižene, posebno LK EDV. Medijana LK EDV je bila 65,1 ml/m² kod LGE negativnih bolesnika, u odnosu na 75,7 ml/m² kod LGE pozitivnih bolesnika $p>0,05$, međutim, razlika nije dostigla statističku značajnost. Postojao je numerički trend ka većim LK EDV vrednostima kod bolesnika sa fibrozom, ali uzorak nije bio dovoljan da pokaže značajnu razliku. Medijana LK ESV je bila 15.4 ml/m² kod LGE negativnih, u odnosu na 22.2 ml/m² kod LGE pozitivnih bolesnika, $p<0,05$ što jeste predstavljalo statistički značajnu razliku. Povećan LK ESV kod bolesnika sa prisutnom fibrozom može ukazivati na ranu sistolnu disfunkciju ili početak progresivnog remodelovanja leve komore. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između volumetrijskih parametara leve komore LK EDV i LK ESV, i pokazatelja hipertrofije miokarda; maksimalne debljine miokarda ($r=0,014$,$r=0,064$, $p>0,05$.), *z-skor* maksimalne debljine miokarda LK ($r=-0,169$, $r=-0,094$, $p > 0,05$) i indeksirane mase leve komore ($r=0,079$,$r=0,115$,$p > 0,05$). Za sve analize $p > 0,05$. Stepen hipertrofije i povećanje mase leve komore nisu bili povezani sa promenama volumena LK u našoj kohorti. Volumetrijski parametri verovatno predstavljaju kasniji marker remodelovanja nego sama hipertrofija.

Indeksirana masa miokarda LK je bila povećana kod većine, dok je bila normalna kod 16,13% ispitanika. Hipertrofična kardiomiopatija se po definiciji karakteriše povećanom debljinom najmanje jednog segmenta miokarda leve komore, ispitanici kod kojih je hipertrofija bila ograničena na jedan ili dva segmenta, bez porasta ukupne indeksirane mase miokarda LK objašnjavaju ovakav nalaz u našoj ispitivanoj kohorti. Kod svih ispitanika maksimalna debljina miokarda i *z-skor* maksimalne debljine miokarda bili su veći od normalnih vrednosti, što je i očekivano. *Spearman*-ova korelaciona analiza demonstrirala je snažnu pozitivnu korelaciju među CMR markerima hipertrofije miokarda LK. Indeksirana masa LK snažno je korelirala sa maksimalnom debljinom zida LK ($r = 0,705$, $p < 0,001$) i *z-skor* maksimalne debljine zida LK ($r = 0,584$, $p = 0,001$). Očekivano, snažna korelacija zabelezena je i između apsolutnih vrednosti maksimalne debljine zida LK i *z-skor* maksimalne debljine zida LK ($r = 0,841$, $p < 0,001$). Ovi rezultati ukazuju na blisku povezanost različitih CMR markera hipertrofije kod pedijatrijskih bolesnika sa HKM. Povećana apsolutna vrednost debljine miokarda LK i njena asocijacija sa indeksiranom masom miokarda LK i većim odstupanjem od očekivanih normalnih vrednost za uzrast i TP sugerišu progresivno i difuzno remodelovanje miokarda LK u našoj ispitivanoj kohorti.

Prisustvo asimetrije (odnos debljine zidova LK > 1.3) uočeno je kod 27 bolesnika (uključujući asimetričnu hipertrofiju septuma, srednje ventrikularnu i apikalnu HKM) [33]. Fibroza je bila prisutna kod 12 bolesnika a aneurizma vrha srca kod 2 bolesnika (Tabela 4.4).

Tabela 4.4 CMR karakteristike dece i adolescenata sa HKM

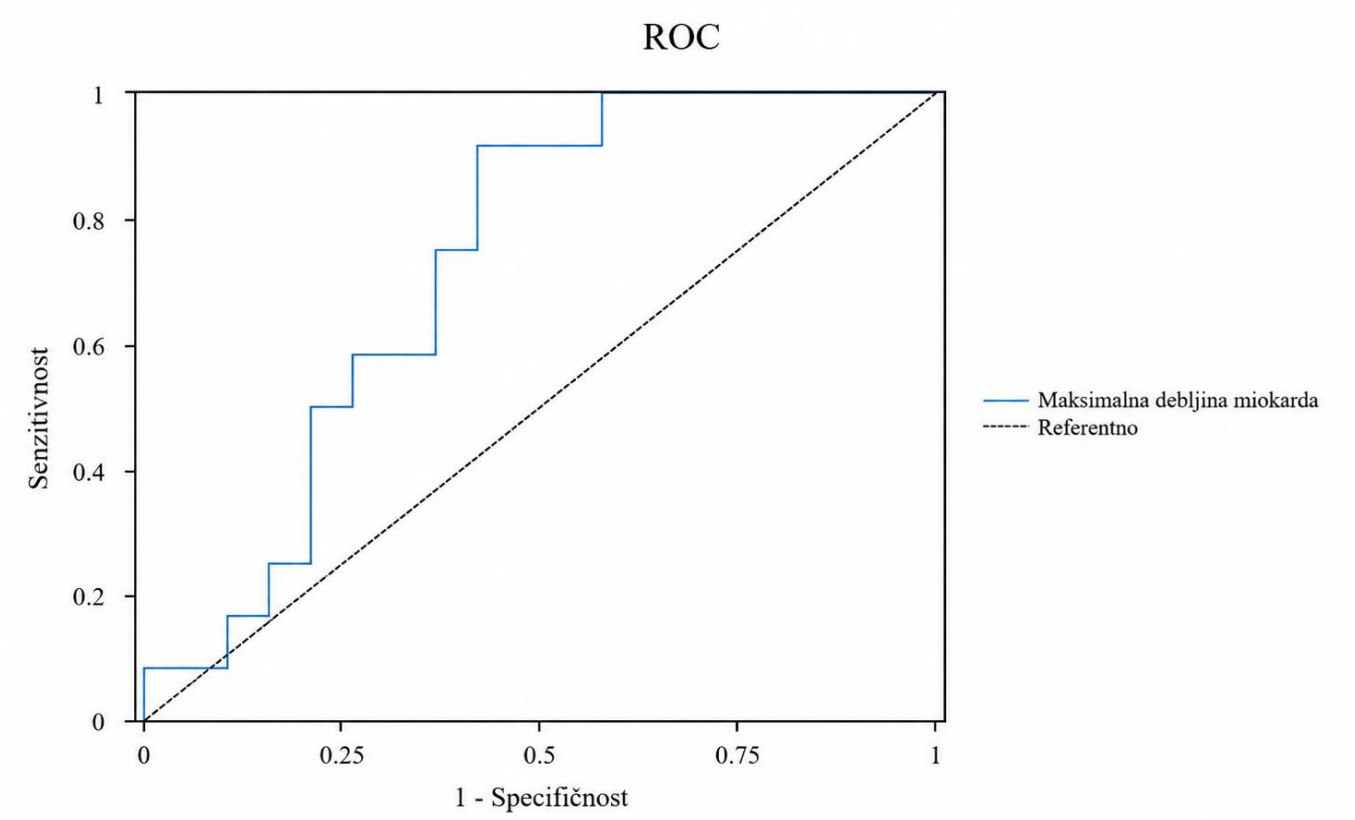
Varijabla	**Ukupno n=31**
EF CMR%	73,6 ± 7,3
LK EDV ml/m^2	68,85 ± 13,21
LK EDV ml/ m^2 < normalnog, br. (%)	9 (29,03%)
LK ESV ml/ m^2	18,12 ± 6,78
LK ESV ml/ m^2 < normalnog, br. (%)	14 (45,16%)
Masa leve komore (g/ m^2)	109,42 ± 44,67
Masa leve komore (g/ m^2) > normalne, br. (%)	26 (83,87%)
Normalna masa leve komore (g/m^2), br. (%)	5 (16,13%)
Maksimalna debljina miokarda LK, mm	20,71 ± 6,02
z-skor maksimalne debljine miokarda LK	13,73 ± 4,53
Prisutna asimetrija, br. (%)	27 (87,09%)
Bez asimetrije, br. (%)	4 (12,91%)
Bez fibroze, br. (%)	19 (61,29%)
Prisutna fibroza, br. (%)	12 (38,71%)
Aneurizma vrha srca, br. (%)	2 (6,45%)

CMR – magnetna rezonanca srca *(cardiac magnetic resonance)*, LK – leva komora, EF – ejekciona frakcija, LK – leva komora, EDV – volumen na kraju dijastole (*end diastolic volume*), ESV – volumen na kraju sistole *(end systolic volume)*.

U našoj kohorti potvrđena je značajna pozitivna povezanost između miokardne fibroze i stepena hipertrofije miokarda leve komore. Bolesnici sa prisustvom kasnog gadolinijumskog pojačanja (LGE) imali su značajno veću maksimalnu debljinu zida miokarda (25,08 ± 5,01 mm naspram 17,94 ± 4,92 mm; p = 0,001), veću masu leve komore (139,78 ± 55,92 g/m² naspram 90,0 ± 20,32 g/m²; p = 0,002), kao i veći *z-skor* maksimalne debljine zida leve komore (16,63 ± 3,93 naspram 11,90 ± 3,95; p = 0,004). Postojala je veoma značajna razlika između grupa, bolesnici sa fibrozom su imali značajno veću maksimalnu debljinu zida, kao i značajno veći *z-skor* maksimalne debljine miokarda, mada je povezanost bila slabija nego za apsolutnu debljinu u mm. Ne samo apsolutna debljina miokarda LK nego i odstupanje od očekivane debljine za uzrast/telesnu površinu su pokazali povezanost sa fibrozom. Dobijeni rezultati sugerišu da progresivna hipertrofija, povećanje miokardne mase LK i fibrotično remodelovanje predstavljaju međusobno povezane procese u napredovanju bolesti. Bolesnici sa većim stepenom hipertrofije verovatno imaju izraženije mehaničko opterećenje miokarda, mikrovaskularnu ishemiju, i progresivno oštećenje miocita, što dovodi do razvoja fibroze vidljive na CMR pregledu. Dobijene rezultate treba tumačiti veoma oprezno, imajući u vidu ograničen broj bolesnika sa LGE.

U ispitivanoj kohorti kasno nakupljanje gadolinijuma, kao CMR pokazatelj miokardne fibroze, registrovano je kod 12 od 31 ispitanika, odnosno kod 38,7% bolesnika, dok kod 19 ispitanika, odnosno 61,3%, LGE nije registrovan. ROC analizom ispitivana je prediktivna vrednost maksimalne debljine miokarda za prisustvo LGE. Maksimalna debljina miokarda pokazala je dobru diskriminativnu sposobnost za identifikaciju bolesnika sa LGE, sa površinom ispod ROC krive

od AUC = 0,849**.** Ovaj rezultat bio je statistički značajan **(**p = 0,001**)**, uz standardnu grešku od 0,068 i 95% interval poverenja od 0,715 do 0,983. Optimalna granična vrednost maksimalne debljine miokarda za predikciju prisustva LGE iznosila je 22 mm**,** pri čemu je senzitivnost bila 83,3%**,** a specifičnost 78,9%**.** Ovi nalazi ukazuju da je veća maksimalna debljina miokarda imala značajnu sposobnost razlikovanja bolesnika sa i bez fibrotičnog remodelovanja miokarda kod naših ispitanika (Slika 4.6). Relativno mali broj bolesnika sa LGE značajno ograničava pouzdanost ROC analize i definisane granične vrednosti.



Slika 4.6 ROC kriva prikazuje diskriminativnu sposobnost maksimalne debljine miokarda LK za razlikovanje pacijenata sa i bez LGE. Površina ispod krive iznosila je AUC = 0,849, uz statističku značajnost p = 0,001. Optimalna granična vrednost iznosila je 22 mm, sa senzitivnošću od 83,3% i specifičnošću od 78,9% za predikciju LGE.

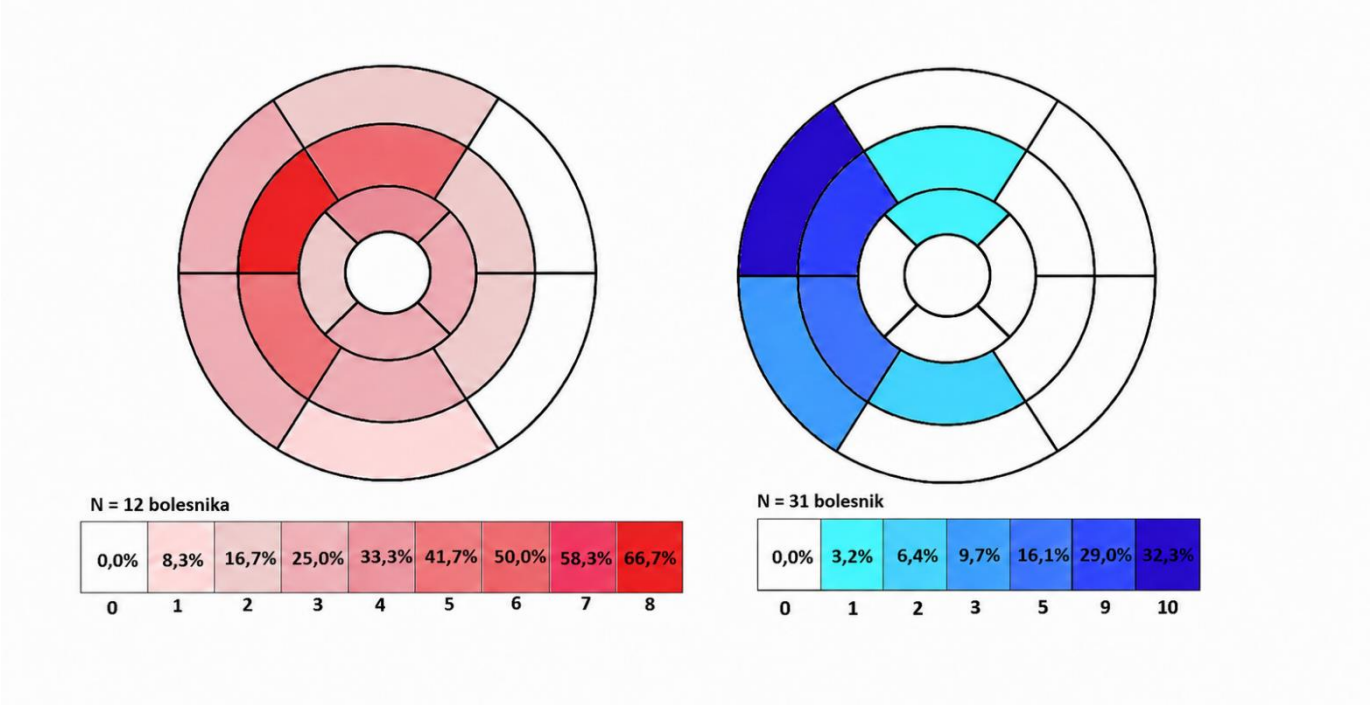
ROC analizom za *z-skor* maksimalne debljine miokarda ispitivana je diskriminativna sposobnost za predikciju prisustva LGE. *z-skor* maksimalne debljine miokarda pokazao je dobru prediktivnu vrednost za identifikaciju bolesnika sa LGE, sa površinom ispod ROC krive AUC = 0,816, standardnom greškom 0,076 i statističkom značajnošću p = 0,004. Interval poverenja od 95% iznosio je 0,668–0,964. Dobijena AUC vrednost od 0,816 ukazuje na dobru sposobnost ovog morfološkog CMR parametra da razlikuje bolesnike sa i bez miokardne fibroze u našoj grupi ispitanika. Optimalna granična vrednost za predikciju prisustva LGE iznosila je 10,8. Pri ovoj graničnoj vrednosti senzitivnost je bila 100%, dok je specifičnost iznosila 52,6%. Ovaj nalaz ukazuje da izrazito povećana debljina miokarda ima dobru sposobnost prepoznavanja bolesnika kod kojih je prisutna miokardna fibroza, uz veoma visoku senzitivnost, ali umerenu specifičnost. To znači da su, u okviru ispitivane kohorte, svi bolesnici sa prisutnom fibrozom bili identifikovani primenom ovog praga. Međutim,

specifičnost od 52,6% ukazuje da sama izražena hipertrofija nije dovoljna za pouzdano potvrđivanje fibroze, jer određeni broj bolesnika sa visokim z-skorom maksimalne debljine miokarda nije imao LGE. Drugim rečima, povećana debljina zida leve komore predstavlja veoma senzitivan, ali samo umereno specifičan marker prisustva fibroze.

Semikvantitativna procena stepena fibroze pokazala je značajnu pozitivnu korelaciju sa maksimalnom debljinom zida miokarda ($r = 0,594$; $p < 0,001$), indeksiranom masom leve komore ($r = 0,592$; $p < 0,001$) i *z-skor* maksimalne debljine zida ($r = 0,545$; $p = 0,002$). Ovi rezultati sugerišu da je izraženija hipertrofija miokarda LK povezana ne samo sa prisustvom već i sa obimom fibroze u našoj ispitivanoj kohorti. Apsolutne vrednosti markera hipertrofije LK, posebno maksimalna debljina zida LK, demonstrirale su snažniju korelaciju sa fibroznim opterećenjem nego vrednosti *z-skor* maksimalne debljine miokarda LK kod pedijatrijskih bolesnika sa HKM. Detaljan prikaz karakteristika, raspodele i odnosa LGE prema maksimalnoj debljini zida miokarda dat je u Tabeli 4.5 i na Slici 4.7.

Tabela 4.5 Karakteristike i distribucija LGE

Varijabla	**Nalaz**
Morfološki obrazac fibroze	Mrljasta fibroza u središnjem delu zida kod 9 bolesnika
	Sitna tačkasta fibroza kod 2 bolesnika
	Difuzna fibroza kod 1 bolesnika
Semikvantitativna procena stepena fibroze	Teška fibroza kod 7 bolesnika
	Umerena fibroza kod 3 bolesnika
	Blaga fibroza kod 2 bolesnika
Povezanost između fibroze i maksimalne debljine miokarda LK	Kod 9 bolesnika sa fibrozom, LGE je bilo prisutno u regionu maksimalne debljine miokarda LK
	Kod 3 bolesnika regioni maksimalne debljine miokarda LK nisu bili zahvaćeni fibrozom
Distribucija fibroze	Samo 1 bolesnik imao je fibrozu isključivo u regionu maksimalne debljine miokarda LK
	Svi preostali bolesnici pokazali su dodatno prisustvo fibroze i u drugim regionima miokarda LK

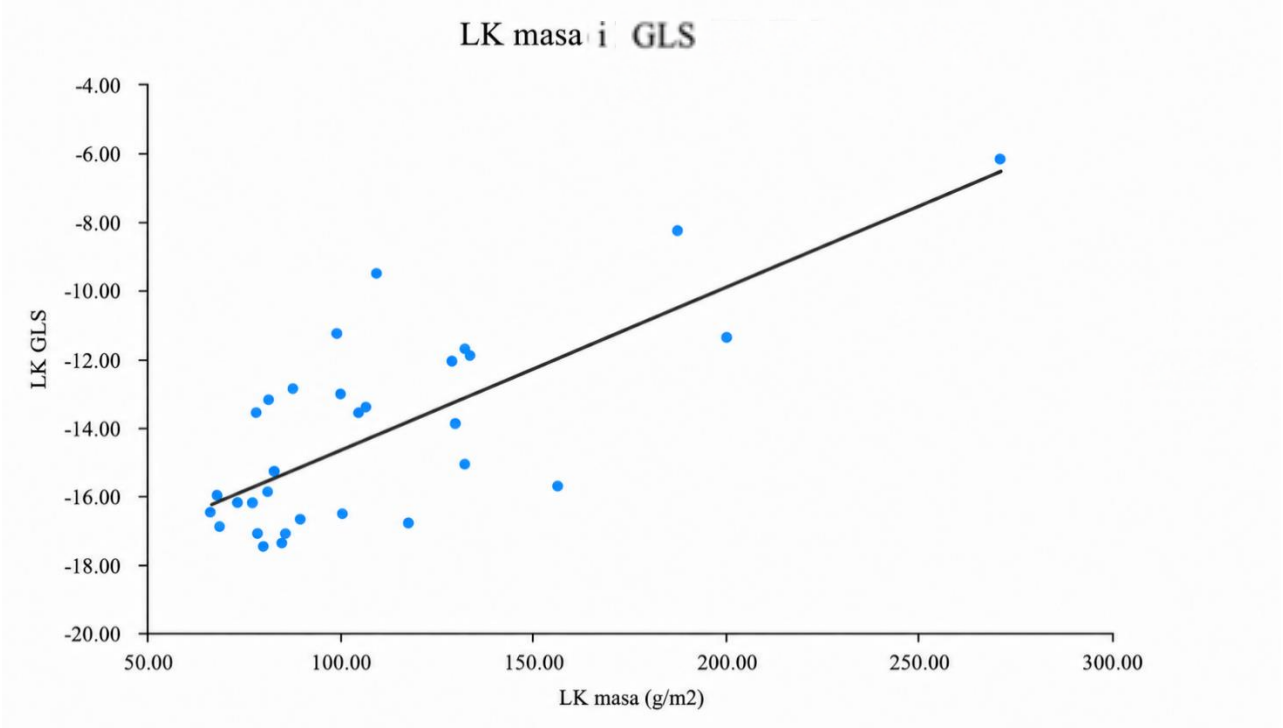


Slika 4.7 Distribucija LGE (a) i maksimalne debljine miokarda LK (b) prema 17-segmentnom modelu kod bolesnika sa HKM. Kvadratići predstavljaju procenat bolesnika sa LGE (a) ili hipertrofijom (b) u određenom segmentu.

4.4. Povezanost ehokardiografskih parametara i parametara magnetne rezonance srca

Zabeležene su značajne korelacije između CMR markera hipertrofije i ehokardiografskih parametara longitudinalne sistolne funkcije LK u našoj ispitivanoj populaciji. Pozitivne korelacije koje su uključivale GLS LK značile su da teži stepen deformacije miokarda korelira sa izraženijom hipertrofijom.

Indeksirana masa miokarda LK snažno je korelirala sa MADI ($r = -0{,}674$, $p < 0{,}001$), GLS LK ($r = 0{,}622$, $p < 0{,}001$) (Slika 4.8), i za nijansu slabije sa s' *z-skor* ($r = -0{,}613$, $p < 0{,}001$) i MAPSE *z-skor* ($r = -0{,}465$, $p = 0{,}008$). Dobijeni rezultati ukazuju na to da MADI i GLS LK verovatno otkrivaju disfunkciju ranije i osetljivije nego MAPSE i s'. Indeksirana masa leve komore odražava globalno remodelovanje srca, kada indeksirana masa LK raste MADI i GLS LK opadaju više nego MAPSE i s'. Globalna hipertrofija LK utiče prvenstveno na miokardnu deformaciju i kompleksnu longitudinalnu mehaniku, dok jednostavniji parametri longitudinalnog pomeranja (MAPSE, s') bivaju relativno manje pogođeni. Ovo sugeriše da MADI i GLS LK pre reflektuju ranu/subkliničku disfunkciju povezanu sa ukupnim hipertrofičnim remodelovanjem. Nalaz je veoma patofiziološki logičan jer GLS LK meri deformaciju miokardnih vlakana, dok MADI, indeksiranjem na longitudinalni dijametar LK, verovatno integriše više komponenti longitudinalne funkcije. Kada je u pitanju globalna i subklinička disfunkcija MAPSE i s' predstavljaju nešto "grublje" markere u odnosu na MADI i GLS LK.



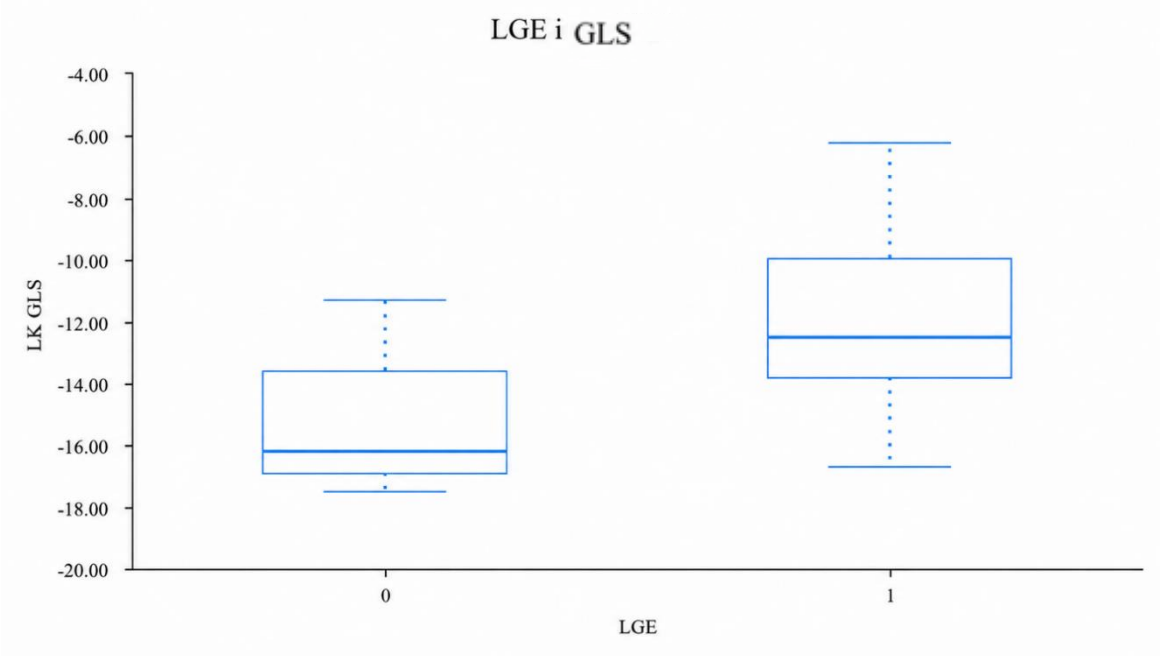
Slika 4.8 Tačkasti **(***Scatter plot)* dijagram pokazuje značajnu korelaciju između indeksirane mase LK i GLS LK kod bolesnika sa HKM. Tačke predstavljaju pojedinačne bolesnike, a linija predstavlja liniju linearne regresije (liniju trenda).

Maksimalna debljina miokarda LK takođe je pokazivala značajnu korelaciju sa svim ispitivanim parametrima longitudinalne sistolne funkcije LK. Najjača negativna korelacija zabeležena je u odnosu na s' *z-skor* ($r = -0{,}774$, $p < 0{,}001$), zatim MAPSE *z-skor* ($r = -0{,}712$, $p < 0{,}001$), MADI ($r = -0{,}683$, $p < 0{,}001$) i konačno, pozitivna korelacija u odnosu na GLS LK ($r = 0{,}638$ $p < 0{,}001$). Maksimalna debljina miokarda LK predstavlja lokalni efekat hipertrofije i najsnažnije je korelirala sa s' *z-skor* i MAPSE *z-skor*. Ovaj rezultat može sugerisati da lokalna/septalna hipertrofija direktnije utiče na longitudinalnu brzinu mitralnog anulusa, odnosno da maksimalna debljina zida može imati izraženiji regionalni efekat na longitudinalno kretanje, dok indeksirana masa miokarda LK bolje odražava globalnu mehaničku disfunkciju.

U našoj ispitivanoj kohorti sa HKM longitudinalna sistolna disfunkcija je bila snažno povezana sa ozbiljnošću hipertrofije, MADI i GLS LK su pokazali izraženije asocijacije sa ozbiljnošću hipertrofije u odnosu na konvencionalne parametre MAPSE i s'. Jača povezanost MADI i GLS LK sa stepenom hipertrofije sugeriše veću senzitivnost za detekciju subkliničke disfunkcije. Ovo može značiti da EF može biti normalna, MAPSE i s' nekad još relativno očuvani, a MADI i GLS LK već mogu pokazivati oštećenje sistolne funkcije.

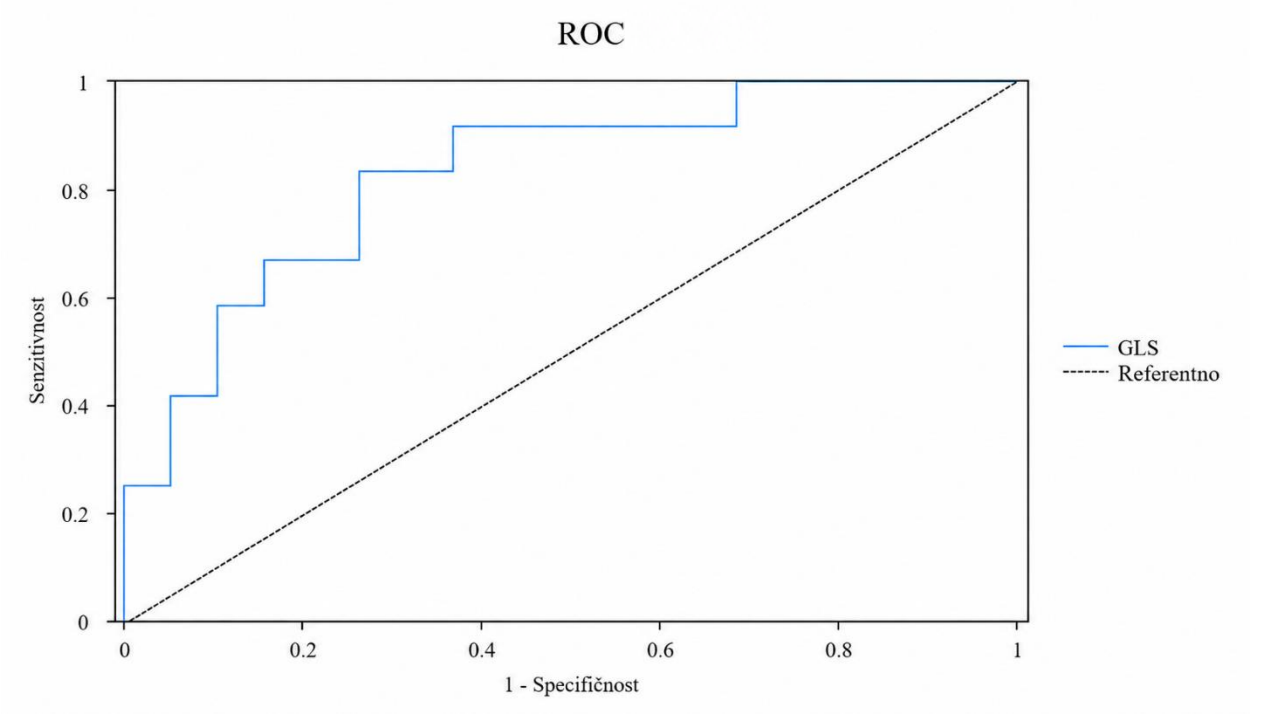
Parametri longitudinalne sistolne funkcije leve komore dobijeni ehokardiografijom takođe su pokazali značajnu povezanost sa prisustvom LGE. LGE predstavlja zamensku fibrozu, pokazatelj naprednije bolesti i potencijalno veći aritmogeni rizik. Prisustvo miokardne fibroze bilo je povezano sa lošijim vrednostima LV GLS ($r = 0{,}559$; $p = 0{,}001$) (Slika 4.9), nižim MAPSE *z-skor* ($r = -0{,}533$; $p = 0{,}002$), nižim vrednostima MADI ($r = -0{,}531$; $p = 0{,}002$) i nižim s′ *z-skor* ($r = -0{,}474$; $p = 0{,}007$). Rezultati pokazuju da su bolesnici sa fibrozom imali izraženije oštećenje longitudinalne mehanike leve komore, što podržava ideju da longitudinalna disfunkcija odražava strukturno oštećenje miokarda, naročito kada postoji fibrozno remodelovanje. Kod naših ispitanika GLS LK i MADI su demonstrirali jače povezanosti nego klasični parametri, ovo sugeriše da GLS LK i MADI mogu biti

neinvazivni funkcionalni "surogat" markeri miokardne fibroze kod bolesnika sa HKM. Ipak, dobijene rezultate treba tumačiti oprezno, imajući u vidu relativno mali broj ispitanika i ograničen broj bolesnika sa LGE.



Slika 4.9 Kutijasti *(Box plot)* dijagram pokazuje povezanost između LGE i GLS LK kod bolesnika sa HKM. Bolesnici sa fibrozom miokarda imali su značajno lošije vrednosti i nešto veću varijabilnost vrednosti GLS LK u poređenju sa bolesnicima bez prisustva fibroze.

ROC analizom ispitivana je prediktivna vrednost GLS LK za prisustvo LGE. GLS LK je pokazao dobru diskriminativnu sposobnost za identifikaciju bolesnika sa LGE, sa površinom ispod ROC krive od AUC = 0,831, rezultat je bio statistički značajan (p = 0,002), uz standardnu grešku od 0,075 i 95% interval poverenja od 0,684 do 0,978. Optimalna granična vrednost LV GLS iznosila je −15,1%**,** pri čemu je senzitivnost bila 83,3%**,** a specifičnost 73,7%**.** Ovo sugeriše da poremećene, odnosno manje negativne vrednosti GLS LK, mogu imati značajnu ulogu u razlikovanju bolesnika sa i bez fibrotičnog remodelovanja miokarda. Rezultati ROC analize ukazuju da je GLS LK u našoj ispitivanoj kohorti imao značajnu prediktivnu vrednost za prisustvo kasnog nakupljanja gadolinijuma kod dece i adolescenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom. Pogoršanje longitudinalne deformacije miokarda, izraženo kroz manje negativne vrednosti GLS LK, može biti povezano sa prisustvom fibrotičnog remodelovanja na CMR. Visoka senzitivnost ukazuje na to da LV GLS može biti koristan ehokardiografski marker za prepoznavanje bolesnika kod kojih postoji veća verovatnoća prisustva LGE. Iako ROC analiza pokazuje statistički značajnu i klinički relevantnu povezanost između LV GLS i prisustva fibroze, prag od −15,1% treba posmatrati kao eksploratorni nalaz koji zahteva potvrdu u većim prospektivnim pedijatrijskim kohortama.



Slika 4.10 ROC kriva prikazuje diskriminativnu sposobnost GLS LK za razlikovanje pacijenata sa i bez LGE. Površina ispod krive iznosila je AUC = 0,831, uz statističku značajnost p = 0,002. Optimalna granična vrednost iznosila je -15,1%, sa senzitivnošću od 83,3% i specifičnošću od 73,7% za predikciju LGE.

Ne samo prisustvo, nego i veći stepen miokardne fibroze, procenjen semikvantitativnom analizom, bio je povezan sa izraženijim poremećajem longitudinalne sistolne funkcije leve komore. Utvrđena je značajna pozitivna korelacija između semikvantitativno procenjenog stepena fibroze i vrednosti GLS LK (r = 0,586; p = 0,001), kao i značajna negativna korelacija između stepena fibroze i vrednosti MADI (r = −0,581; p = 0,001), MAPSE *z-skor* (r = −0,531; p = 0,002) i s′ *z-skor* (r = −0,492; p = 0,005). Kod naših ispitanika, GLS LK i MADI su demonstrirali jače povezanosti nego klasični parametri i sa težim stepenom fibroze.

Asimetrija na CMR pregledu (odnos debljine zidova LK > 1.3) je bila prisutna kod 24 bolesnika sa asimetričnom hipertrofijom septuma, ali i kod dva bolesnika sa srednjeventrikularnom i jednog sa apikalnom hipertrofijom. U našoj studiji, prisustvo asimetrije nije bilo povezano sa značajnijim oštećenjem longitudinalne sistolne funkcije leve komore. Nije uočena statistički značajna razlika u MAPSE *z-skor* (p = 0,556), s' *z-skor* (p = 0,263), MADI (p = 0,418), ili vrednosti GLS LK (p = 0,361) između bolesnika sa i bez prisustva asimetrije. Ovakav nalaz sugeriše da izmenjena geometrija sama po sebi, bez uzimanja u obzir stepena hipertrofije, ne predstavlja primarnu determinantu mehaničke disfunkcije miokarda LK kod bolesnika sa HKM. Interpretacija ovog nalaza mora biti sa velikim oprezom, s obzirom na veoma ograničen broj ispitanika bez prisustva asimetrije u našoj studiji.

5. DISKUSIJA

Ehokardiografska procena longitudinalne sistolne funkcije leve komore dece i adolescenata sa HKM predstavlja nedovoljno istraženu oblast pedijatrijske kardiologije. U pedijatrijskom uzrastu hipertrofična kardiomiopatija predstavlja klinički i fenotipski heterogeno oboljenje, kod kojeg očuvana ejekciona frakcija LK ne isključuje postojanje ranog oštećenja funkcije miokarda. Savremena istraživanja sve veću pažnju usmeravaju na analizu longitudinalne mehanike miokarda i njenu povezanost sa morfološkim i tkivnim promenama utvrđenim magnetnom rezonancom srca.

Prema našim saznanjima, ovo je prva studija koja je procenjivala upravo ovu kombinaciju ehokardiografskih parametara longitudinalne sistolne funkcije leve komore kod dece i adolescenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom. Izdvajaju se tri glavna nalaza. Prvo, značajan procenat bolesnika imao je snižene vrednosti MAPSE, s′ i MADI, dok je GLS leve komore bio snižen kod svih ispitanika. Drugo, vrednosti MADI i GLS leve komore bile su značajno niže u podgrupi bolesnika sa značajnim neželjenim kardiovaskularnim događajima. Treće, utvrđena je izražena povezanost između ehokardiografskih parametara i CMR pokazatelja hipertrofije i fibroze miokarda.

Ispitivana je reprezentativna pedijatrijska kohorta bolesnika sa HCM, prosečne starosti 14,0 ± 3,7 godina, sa predominacijom muškog pola što je uobičajeno kod dece, [6,32,44,58] i asimetričnom septalnom hipertrofijom kao daleko najčešćim fenotipskim oblikom bolesti [4,33,34,39,58].

Mutacije gena MYH7 i MYBPC3 bile su najčešće registrovane, dok je mutacija MYL2 bila ređa, kod bolesnika sa pozitivnim rezultatima genetskog ispitivanja, što je u skladu sa očekivanim nalazima [5,8]. Međutim, genetska potvrda sarkomerne mutacije nije bila dostupna kod značajnog broja naših ispitanika. Relativno mali broj bolesnika sa dokazanim sarkomernim mutacijama može se objasniti time što je sekvenciranje celog egzoma postalo široko dostupno na Univerzitetskoj dečjoj klinici tek poslednjih nekoliko godina, a kod jednog broja ispitanika genetsko testiranje još uvek nije završeno. Bolesnici upućeni u kabinet za ehokardiografiju zbog hipertrofije leve komore, a sa pozitivnim genetskim nalazima za fenokopije HKM, nisu bili uključeni u ovu studiju. Takođe, u našoj kohorti nisu zabeleženi ekstrakardijalni klinički nalazi, niti CMR karakteristike koje bi ukazivale na fenokopije, uključujući i pacijente sa koncentričnim oblikom HKM [11]. Iznenađujuće, HKM je dijagnostikovana kod pacijenta sa trisomijom 21 i kompletnim atrioventrikularnim septalnim defektom operisanim u odojačkom periodu. Dopunskim genetskim testiranjem kod ovog bolesnika nije dokazana patogena sarkomerna mutacija. HKM kod Daunovog sindroma predstavlja izuzetno retku pojavu, ali je prethodno opisana u literaturi, udružena sa različitim urođenim srčanim manama. Kao i kod našeg bolesnika dopunskim genetskim testiranjima nisu dokazane patogene sarkomerne mutacije, a klinička prezentacija bolesti kod ovih bolesnika moguća je u različitim životnim dobima [59,60,61].

Bartkowiak i saradnici [62] opisali su povećanu učestalost hipertrofije leve komore praćene dijastolnom disfunkcijom kod gojazne, ali inače zdrave dece i adolescenata. Uticaj gojaznosti na razvoj hipertrofije leve komore objašnjava se različitim hemodinamskim i endokrinološkim mehanizmima. U našoj kohorti nije utvrđena statistički značajna razlika u stepenu hipertrofije leve komore u odnosu na BMI ($p > 0,05$). Moguće objašnjenje jeste da klasični oblik HKM predstavlja znatno snažniji hipertrofični stimulus u odnosu na spoljašnje (hemodinamske i/ili endokrinološke) faktore, odnosno da genetsko opterećenje (mutacija gena koji kodiraju proteine sarkomere, primarna HKM) nadjačava uticaj povećane telesne mase (hormonski posredovano ili mehaničko opterećenje, sekundarna HKM). Takođe, nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima GLS LK, MADI, MAPSE *z-skor*, niti s′ *z-skor*, kod naših ispitanika u odnosu na BMI.

MAPSE je jednostavan M-mod ehokardiografski parametar koji se rutinski upotrebljava za procenu longitudinalne funkcije LK [18], u poređenju sa GLS LK merenje je lakše i brže izvodljivo, reproducibilnost je veoma dobra i sastavni je deo ehokardiografskog praćenja u pedijatrijskoj populaciji. Međutim, već izvesno vreme je "potisnut" savremenijim ehokardiografskim parametrima za procenu longitudinalne sistolne funkcije, a zadržao se u kliničkoj praksi pre svega zahvaljući svojoj lakoj izvodljivosti [18]. Svi noviji ehokardiografski parametri za procenu longitudinalne sistolne funkcije LK imaju zajedničke nedostatke: za ovu vrstu merenja potrebno je dosta vremena, veoma su zavisni od iskustva ehokardiografiste i kvaliteta slike, a zahtevaju savremene i skuplje ehokardiografske aparate.
Nalaz sniženih vrednosti s′ bio je u skladu sa prethodno objavljenim radovima [15,58]. Međutim, vrednosti s′ [20] i MAPSE [55] izražene su kao *z-skor*, budući da uzrasno uslovljene razlike kod dece otežavaju direktno poređenje apsolutnih vrednosti [18,19,20]. Vrednosti medijane s′ *z-skor* i MAPSE *z-skor* ukazivale su na narušenu longitudinalnu funkciju leve komore. Ipak, nisu svi ispitanici imali vrednosti s′ i MAPSE *z-skor* niže od referentnog opsega (n = 12). MAPSE i s′ više odražavaju longitudinalno kretanje mitralnog anulusa i mogu ostati očuvani kod bolesnika u ranijim stadijumima, u odsustvu opstrukcije izlaznog trakta leve komore, kao i u slučajevima kada hipertrofija i/ili fibroza ne zahvataju lateralni zid leve komore. Dostupni podaci u skorašnjoj literaturi o primeni MAPSE u ovoj oblasti relativno su oskudni [18]. Većina postojećih podataka odnosi se na MAPSE meren CMR metodom. Doesch i saradnici [63] pokazali su komparabilnost i dobru korelaciju između CMR i ehokardiografskog merenja MAPSE. Ne postoji konsenzus o optimalnom mestu merenja MAPSE. Kod bolesnika sa poremećenom geometrijom leve komore i longitudinalnom kontrakcijom interventrikularnog septuma, kao što su bolesnici sa HKM, merenja vezana za lateralni mitralni anulus ne moraju biti dobar pokazatelj globalne sistolne funkcije leve komore [19,63]. Dok pojedini autori prijavljuju značajne razlike u vrednostima MAPSE kod bolesnika sa HKM u zavisnosti od mesta merenja (septalni ili lateralni mitralni anulus) [19], u drugim publikacijama su vrednosti MAPSE septalnog i lateralnog anulusa saglasne, posebno kod bolesnika bez opstrukcije izlaznog trakta leve komore. Naši rezultati koji se odnose na s′ i MAPSE mogli bi delimično biti uslovljeni lokalizacijom merenja, jer bi procena ovih parametara na septalnom mitralnom anulusu potencijalno mogla bolje da odražava kardijalnu mehaniku kod bolesnika sa HKM i asimetričnom hipertrofijom septuma koji su bili najzastupljeniji u našoj ispitivanoj populaciji.

U originalnoj studiji *Roberson i saradnika [21]*, MADI je opisan kao indeks najsličniji prosečnom longitudinalnom *Lagrangian strain*-u leve komore, nezavisan od uzrasta, linearno povezan sa pomeranjem anulusa, ali osetljiviji od MAPSE i s′ u proceni longitudinalne sistolne funkcije leve komore. Naša studija je prva koja je procenjivala ovaj indeks kod dece i adolescenata sa HKM. Novi nalaz predstavlja činjenica da je većina bolesnika sa HKM (n = 30) imala vrednosti MADI ispod normalne, dok je medijana MADI ukazivala na poremećenu longitudinalnu sistolnu funkciju leve komore. Ovakav nalaz može sugerisati da bi MADI mogao biti superiorniji u odnosu na MAPSE i s′ u identifikovanju redukovane longitudinalne sistolne funkcije leve komore kod HKM. Ipak, zbog malog uzorka, ovaj rezultat treba tumačiti kao eksploratornu analizu koja generiše hipotezu, koja zahteva potvrdu u većim, multicentričnim studijama. Ostaje nejasno i da li jednostavno indeksiranje prema longitudinalnom dijametru leve komore zaista povećava snagu ovog ehokardiografskog parametra.

GLS leve komore se još uvek ne primenjuje rutinski u pedijatrijskoj kliničkoj praksi. U prethodnim publikacijama opisane su različite normalne vrednosti GLS leve komore, u rasponu od −16% do −26% [23], dok je u konsenzus dokumentu za odraslu populaciju navedena vrednost ≥ −18% [22]. Podaci za pedijatrijsku populaciju su oskudni i nekonzistentni; pojedine studije navode vrednosti od −19,7% do −21,9% i zavisnost od uzrasta [30], dok druge ukazuju na vrednost od približno −20% bez značajne uzrasne zavisnosti [64]. U ovoj studiji oslonili smo se na veliku pedijatrijsku

metaanalizu *Levy* i saradnika [56], u kojoj je srednja vrednost GLS leve komore od −20,2% definisana kao normalna i nije pokazivala zavisnost od uzrasta. S obzirom na to da vrednosti GLS mogu varirati u zavisnosti od proizvođača ultrazvučnog aparata, softverskog paketa, kvaliteta akvizicije slike i uslova opterećenja [22], poređenje sa eksternim normativnim vrednostima treba sprovoditi veoma oprezno. U našoj studiji zabeležen je širok raspon vrednosti GLS leve komore, što je prethodno takođe opisano [64] i odražava heterogenost pedijatrijske HKM populacije [9]. GLS leve komore bio je snižen kod svih bolesnika, što ukazuje na poremećaj longitudinalne sistolne funkcije, pri čemu se ovaj parametar pokazao osetljivijim u odnosu na ostale ispitivane parametre. S obzirom na to da se kod hipertrofične kardiomiopatije sistolna funkcija procenjena ejekcionom frakcijom često zadržava u granicama normale, analiza deformacije miokarda omogućava ranije prepoznavanje funkcionalnog oštećenja koje nije vidljivo konvencionalnim ehokardiografskim parametrima. Rezultati naše studije u skladu su sa prethodnim publikacijama [17,29,42,64,65,66]. Izraženija globalna deformacija miokarda kod pacijenata sa HKM može biti posledica hipertrofije, fibroze ili njihove kombinacije. Canciello i saradnici [24] sugerisali su da GLS leve komore može ukazati na suptilnu miokardnu disfunkciju čak i pre razvoja hipertrofije leve komore. Naši rezultati mogu podržati hipotezu da na vrednosti GLS leve komore mogu uticati ne samo poremećena kardijalna mehanika, već i raniji patofiziološki odgovori, kao što su promene ćelijske fiziologije i energetike, i miokardna dezorganizacija.

Prirodni tok HKM u detinjstvu [4,5,6,44] razlikuje se od toka bolesti kod odraslih [67]. Iako je znatno niža nego u ranijim publikacijama, godišnja incidenca iznenadne srčane smrti kod dece i dalje je za oko 50% viša nego kod odraslih [5], a najčešće je posledica ventrikularnih aritmija [4,6,8]. Srčana insuficijencija, izuzev u odojačkom uzrastu, retka je kod dece sa HKM [4,9], kao i moždani udar i atrijalna fibrilacija [4]. Međutim, septalna miektomija izvedena u detinjstvu kod bolesnika sa HKM i LVOTO povezana je sa kasnijom pojavom sistolne disfunkcije leve komore u odraslom dobu [6].

U podgrupi bolesnika sa kompozitnim ishodom značajnih neželjenih kardiovaskularnih događaja, MADI i GLS leve komore bili su značajno narušeni, što ukazuje da ehokardiografski parametri longitudinalne sistolne funkcije leve komore potencijalno imaju diskriminativnu vrednost za pojavu značajnih neželjenih kardiovaskularnih događaja kod dece i adolescenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom i očuvanom ejekcionom frakcijom. Optimalna granična vrednost GLS leve komore u našoj studiji bila je u skladu sa prethodnim nalazima [29]. Uprkos razlikama u graničnim vrednostima i definicijama primarnih kliničkih ishoda, sve studije su pokazale povezanost između lošijih vrednosti GLS leve komore i povećane učestalosti kompozitnih neželjenih kardijalnih ishoda [29,65]. Iako je ejekciona frakcija leve komore kod svih ispitanika bila očuvana, poremećaji longitudinalne funkcije, posebno izraženi kroz GLS i MADI, pokazali su značajnu povezanost sa nepovoljnim kliničkim ishodom. Posebno je relevantan nalaz da je MADI pokazao veoma visoku diskriminatornu vrednost za MACE, ovaj rezultat ukazuje da MADI može predstavljati jednostavan, lako dostupan i potencijalno klinički koristan ehokardiografski marker rizika kod pedijatrijskih bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom. Za razliku od GLS-a, koji zahteva specifičan softver i kvalitetne dvodimenzionalne snimke za *speckle-tracking* analizu, MADI se može izračunati na osnovu konvencionalnih ehokardiografskih merenja, što može biti posebno korisno u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Zbog malog uzorka i ograničenog broja heterogenih događaja, naše rezultate koji se odnose na diskriminatornu ulogu MADI i manje negativnog ("lošijeg") GLS leve komore kod bolesnika sa MACE, treba tumačiti kao eksploratorne.

Dodatno je sprovedena analiza klinički ozbiljnog MACE, koja je obuhvatila smrtni ishod, ventrikularnu tahikardiju i septalnu miektomiju kao pokazatelj uznapredovale opstruktivne bolesti koja zahteva invazivno lečenje. Važno je naglasiti da septalna miektomija predstavlja terapijsku intervenciju, a ne spontani klinički događaj; stoga ovu analizu treba smatrati ograničenom

eksploratornom analizom klinički ozbiljnog MACE, a ne analizom striktnih konačnih ishoda. Iako je smer povezanosti bio konzistentan sa primarnom analizom kompozitnog MACE ishoda, i ovi rezultati zahtevaju eksploratorno tumačenje. Bolesnici sa manje negativnim, odnosno lošijim vrednostima GLS leve komore, imali su kraće preživljavanje bez MACE u poređenju sa bolesnicima čiji je GLS leve komore < −12,1%. Imajući u vidu mali broj događaja i eksploratornu prirodu definisane granične vrednosti, ove nalaze treba tumačiti veoma oprezno i potvrditi u većim prospektivnim pedijatrijskim kohortama.

CMR nalazi u našoj kohorti pokazali su značajnu hipertrofiju, prisustvo fibroze kod određenog broja bolesnika, ali bez dokaza volumetrijskog remodelovanja, što ukazuje na „uspostavljenu", odnosno, relativno razvijenu fazu bolesti. Pedijatrijska HKM obuhvata heterogeniju grupu bolesnika u odnosu na odrasle, naročito u pogledu stepena i distribucije hipertrofije leve komore [35,40,68]. Prosečna maksimalna debljina zida kod naših bolesnika bila je u skladu sa prethodno objavljenim podacima [36,68] i sa značajnim rastom debljine miokarda, do udvostručenja, tokom detinjstva, što je ranije dokumentovano u pedijatrijskoj populaciji [50]. Segmentna raspodela hipertrofije prema 17 segmentnom modelu [4], bila je u skladu sa dosadašnjim studijama koje su opisale bazalne anteroseptalne, odnosno srednjekomorske anteriorne i inferoseptalne segmente kao najčešće zahvaćene [33,36,40,68,69].

Prevalenca i obim kasnog gadolinijumskog pojačanja kod dece sa HKM još uvek nisu jasno utvrđeni [33], prvenstveno zbog značajne varijabilnosti među dosadašnjim studijama [41]. Učestalost fibroze u našoj kohorti najviše odgovara nalazima dve prethodne studije [69,70], dok su druge studije prikazale znatno više učestalosti LGE [32,39]. Distribucija LGE prethodno je dovođena u vezu sa segmentima maksimalne debljine zida [34,39]; međutim, novije publikacije dobro dokumentuju širenje LGE i izvan ovih segmenata, što je zabeleženo i kod naših bolesnika [38,70]. Svakako, prisustvo LGE može doprineti pogoršanju miokardne deformacije i potencijalno predstavljati supstrat za maligne ventrikularne aritmije [13,39,40].

Patofiziološka međuzavisnost miokardne fibroze i hipertrofije ostaje i dalje predmet rasprave [38]. U našoj studiji utvrđena je značajna pozitivna korelacija između prisustva i obima LGE sa maksimalnom debljinom zida (p=0,001), kao i sa masom leve komore. Ovakav nalaz u skladu je sa više prethodnih studija [36,41,50,70], dok su druge publikacije prikazale suprotne rezultate [32,37,42]. Ove razlike ukazuju na mogućnost da tip miokardne fibroze — zamenska naspram intersticijalne — nije isti u različitim stadijumima bolesti, kao i da je odnos između hipertrofije i fibroze promenljiv, višeslojan i evolutivan kod pedijatrijskih bolesnika sa HKM. Naši rezultati pokazali su da sama izražena hipertrofija nije dovoljna za pouzdano potvrđivanje fibroze, jer određeni broj bolesnika sa visokim *z-skor* maksimalne debljine miokarda nije imao LGE. Drugim rečima, povećana debljina zida leve komore predstavlja veoma senzitivan, ali samo umereno specifičan marker prisustva fibroze. Ovakav rezultat je patofiziološki očekivan. Kod hipertrofične kardiomiopatije progresivno povećanje miokardne mase i maksimalne debljine zida odražava stepen strukturnog remodelovanja, ali fibroza ne mora biti ravnomerno prisutna kod svih bolesnika sa izraženom hipertrofijom. Na razvoj LGE mogu uticati trajanje bolesti, genetski supstrat, mikrovaskularna ishemija, stepen miofibrilarne dezorganizacije, lokalizacija hipertrofije i individualna varijabilnost u procesu zamenskog i intersticijalnog fibroziranja. Zbog toga se hipertrofija i fibroza mogu preklapati, ali nisu nužno potpuno podudarni fenomeni. Kod dece sa izrazito povišenim *z-skor* maksimalne debljine miokarda može se očekivati veća verovatnoća LGE, što dodatno podržava potrebu za detaljnijom CMR procenom. Ipak, zbog umerene specifičnosti, o odsustvu ili prisustvu fibroze ne može se pouzdano zaključivati samo na osnovu debljine zida.

U ovoj studiji pokazali smo da ehokardiografski parametri longitudinalne sistolne funkcije leve komore koreliraju sa CMR nalazima kod bolesnika sa HKM i očuvanom ejekcionom frakcijom. Naši rezultati potvrđuju povezanost između hipertrofije, fibroze i poremećene longitudinalne mehanike miokarda. MADI i GLS leve komore mogu bolje odražavati kumulativne promene i globalnu longitudinalnu sistolnu disfunkciju leve komore, dok rezultati koji se odnose na s′ i MAPSE sugerišu da pokreti mitralnog anulusa mogu biti više uslovljeni lokalnom septalnom hipertrofijom. GLS leve komore pokazao se kao osetljiviji marker prisustva i stepena fibroze u odnosu na ostale ispitivane parametre. Iako su komparativni pedijatrijski podaci ograničeni, naši nalazi su u skladu sa nekoliko prethodno objavljenih radova [23,42,70,71]. Pogoršanje longitudinalne deformacije miokarda, izraženo kroz manje negativne vrednosti GLS, može biti povezano sa prisustvom fibrotičnog remodelovanja na CMR što potvrđuje da funkcionalno oštećenje longitudinalnih miokardnih vlakana može biti blisko povezano sa strukturnim promenama miokarda, posebno fibrozom. Ovaj nalaz je klinički značajan, budući da GLS odražava suptilno oštećenje longitudinalne sistolne funkcije leve komore, koje može biti prisutno i kod bolesnika sa očuvanom ejekcionom frakcijom. Kod hipertrofične kardiomiopatije očuvana ejekciona frakcija ne odražava ranu disfunkciju miokarda, dok GLS omogućava senzitivniju procenu subkliničkog oštećenja. Sveukupno, GLS leve komore imao je najjaču povezanost sa CMR nalazima, što ukazuje na njegovu veću osetljivost u detekciji suptilne miokardne disfunkcije, dok MADI, s′ i MAPSE mogu i dalje ostati u granicama referentnih vrednosti. U budućim istraživanjima bilo bi značajno kombinovati GLS sa kvantitativnom procenom LGE i *mapping* tehnikama, kako bi se preciznije definisala veza između funkcionalne disfunkcije i fibrotičnog remodelovanja kod dece sa hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Lečenje HCM kod dece trenutno je prvenstveno usmereno na ublažavanje simptoma i prevenciju komplikacija povezanih sa bolešću [8,44]. Iako značajno poboljšava prognozu i kvalitet života bolesnika, za sada nema dokaza da menja prirodni tok bolesti. Relativno dug vremenski interval između postavljanja dijagnoze i kliničkog ispoljavanja sistolne disfunkcije leve komore predstavlja dragocen „terapijski prozor“ za primenu strategija u lečenju koje bi mogle modifikovati prirodni tok bolesti [6]. Novi terapijski pristupi, uključujući inhibitor miozina *mavacamten*, koji potencijalno može smanjiti stepen hipertrofije [45,46,47], kao i eplerenon, koji potencijalno može doprineti redukciji fibroze [48], predstavljaju obećavajuće mogućnosti, iako još uvek nisu odobreni za primenu kod dece [4,5]. Imajući u vidu da je u našoj studiji GLS leve komore pokazao najizraženiju povezanost sa hipertrofijom i fibrozom, ovaj parametar bi mogao imati važnu ulogu u započinjanju lečenja i praćenju efekata budućih terapijskih strategija kod pedijatrijskih bolesnika sa HKM.

Indeksi miokardnog rada izvedeni iz odnosa pritiska i *strain*-a nisu bili dostupni u ovoj studiji, ali predstavljaju ehokardiografski pristup koji može pružiti dodatne informacije izvan same procene GLS leve komore. Ovo je naročito važno kod pacijenata sa HKM, očuvanom ejekcionom frakcijom i izmenjenim uslovima opterećenja, jer ovi indeksi kod odraslih prevazilaze ograničenje GLS leve komore vezano za zavisnost od volumena [72]. Buduće pedijatrijske studije trebalo bi da procene da li indeksi miokardnog rada pružaju dodatnu vrednost u odnosu na GLS leve komore kod dece sa HKM. Još jedan važan pravac budućih istraživanja bio bi dopunjavanje ehokardiografske procene longitudinalne sistolne funkcije leve komore kod pacijenata sa HKM i očuvanom EF skriningom biomarkera za koje je pokazano da koreliraju sa subkliničkom kardiovaskularnom disfunkcijom [73]. Ovakav pristup mogao bi unaprediti senzitivnost i specifičnost procene rizika u odnosu na praćenje samo korišćenjem *imaging* tehnika.

Naša prospektivna studija obrađuje nedovoljno istraženu, ali klinički veoma relevantnu temu. Dobro definisana pedijatrijska kohorta pacijenata sa HKM procenjena je sveobuhvatnim multimodalnim pristupom, dok uključivanje MADI indeksa predstavlja metodološku novinu. Nalazi sniženih vrednosti MADI i GLS leve komore kod dece sa HKM, kao i njihova povezanost sa MACE,

podržavaju značaj analize deformacije miokarda u pedijatrijskoj HKM. Korelacija između ehokardiografskih parametara i CMR pokazatelja hipertrofije i fibroze dodatno osnažuje kliničku uverljivost naših rezultata. Konačno, klinička primenljivost ovih nalaza posebno je značajna, jer je ehokardiografija dostupnija od CMR u rutinskoj pedijatrijskoj praksi.

Studija ima nekoliko ograničenja. Reč je o studiji sprovedenoj u jednom centru sa relativno malim uzorkom, što može ograničiti statističku snagu. Odsustvo potvrđene patogene sarkomerne mutacije kod značajnog dela pacijenata predstavlja dodatno važno ograničenje. Iako su sve ehokardiografske preglede obavljali iskusni ehokardiografisti, formalne analize intraopserverske i interopserverske varijabilnosti nisu bile dostupne za ovu kohortu. To može uticati na reproducibilnost nalaza, naročito imajući u vidu da GLS i MADI mogu zavisiti od kvaliteta slike, iskustva ispitivača i softverski zavisne analize. Ehokardiografska EF leve komore izvedena je iz linearnih M-mode merenja primenom *Teichholz* formule. Budući da je geometrija leve komore kod HKM veoma izmenjena, ovaj pristup može biti manje precizan u odnosu na *biplane Simpson* metod. Ipak, CMR-om dobijena EF leve komore bila je dostupna kod svih pacijenata i potvrdila je očuvanu globalnu sistolnu funkciju leve komore u celoj kohorti. Analiziran je lateralni mitralni anulus; međutim, procena ograničena isključivo na lateralni mitralni anulus ne mora uvek odražavati ukupnu funkciju leve komore kod pacijenata sa HKM. Rezultate koji se odnose na MADI treba tumačiti kao eksploratornu analizu koja generiše hipotezu. S obzirom da ovaj indeks nije do sada ispitivan, osim u originalnom radu *Robertson* i saradnika, nisu bila moguća poređenja sa drugim studijama. Iako su sva merenja GLS leve komore i MADI u našoj kohorti sprovedena korišćenjem istog ultrazvučnog aparata i istog softverskog paketa, poređenje dobijenih rezultata sa eksternim normativnim vrednostima treba tumačiti oprezno, dok odsustvo zdrave kontrolne grupe predstavlja još jedno ograničenje ove studije. Zbog relativno male kohorte i malog broja neželjenih događaja, studija nije imala dovoljnu statističku snagu za definitivno prognostičko modelovanje, uključujući ROC i Kaplan–Meier analize, te prikazani rezultati zahtevaju prospektivnu validaciju u većim pedijatrijskim HKM kohortama. Iz istih razloga multivarijabilni model za analizu MACE nije sproveden. Samo osam pacijenata imalo je MACE, zbog čega bi konstrukcija multivarijabilnog regresionog modela bila statistički nedovoljno snažna i opterećena rizikom davanja nerealno visoke značajnosti modelu. Kvantifikacija fibroze sprovedena je semikvantitativnim gradiranjem fibroze, što je manje pouzdano i može smanjiti snagu i reproducibilnost ehokardiografskih - CMR korelacionih analiza. Buduće studije trebalo bi, kada god je moguće, da uključe kvantitativnu procenu LGE zajedno sa *T1 mapping* tehnikama. U maloj kohorti sproveden je relativno veliki broj poređenja i korelacionih analiza, što povećava rizik od statističke greške tipa 1. Zbog eksploratorne prirode studije i ograničene veličine uzorka, formalna korekcija za multipla poređenja nije primenjena. Stoga p-vrednosti treba tumačiti sa oprezom, a nalaze posmatrati kao rezultate koji generišu hipotezu.

6. ZAKLJUČCI

- Ehokardiografski parametri longitudinalne sistolne funkcije leve komore mogu identifikovati subkliničku miokardnu disfunkciju kod pedijatrijskih bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom (HKM) koja nije uočljiva konvencionalnim parametrima (ejekciona frakcija).
- Vrednosti longitudinalnog sistolnog pomeraja mitralne valvule (MAPSE), sistolne brzine mitralnog anulusa s' i indeksa pomeraja mitralnog anulusa (MADI) bile su snižene kod većine ispitanika, dok je GLS leve komore bio ispod referentne vrednosti kod svih.
- Ehokardiografski parametri longitudinalne sistolne funkcije leve komore, posebno GLS pokazali su statistički značajnu povezanost sa pokazateljima hipertrofije i fibroze ispitivanih metodom magnetne rezonance srca (CMR).
- GLS leve komore i MADI bili su snažnije povezani sa indeksiranom masom miokarda leve komore, a MAPSE i s' sa maksimalnom debljinom miokarda leve komore što ukazuje na to da GLS leve komore i MADI više odražavaju globalno remodelovanje i disfunkciju leve komore, dok MAPSE i s' mogu biti više povezani sa izmenjenim pokretima mitralnog anulusa usled asimetrične hipertrofije septuma.
- Globalni longitudinalni strain leve komore pokazao je najbolju diskriminatornu sposobnost u identifikaciji pacijenata sa prisutnom fibrozom (LGE), kao i sa stepenom fibroze procenjenim semikvantitativnom metodom.
- Uočena povezanost između parametara longitudinalne sistolne funkcije leve komore i CMR markera hipertrofije i fibroze sugeriše mogućnost ehokardiografskog praćenja progresije HKM još od subkliničkog stadijuma, što je klinički značajno s obzirom da je ehokardiografija dostupnija *imaging* tehnika u odnosu na CMR.
- U podgrupi bolesnika sa značajnim neželjenim kardiovaskularnim događajem (MACE), MADI i GLS leve komore bili su značajno narušeni, što ukazuje da imaju potencijal za identifikaciju bolesnika koji zahtevaju minucioznije kliničko praćenje i diskriminatornu vrednost za pojavu MACE kod dece i adolescenata sa HKM i očuvanom ejekcionom frakcijom.
- Usled relativno malog broja ispitanika, kao i malog broja MACE, prognostički značaj dobijenih graničnih vrednosti i doprinos parametara longitudinalne sistolne funkcije u proceni rizika od nastanka MACE su eksplorativnog karaktera i zahtevaju prospektivnu validaciju u većim multicentričnim studijama.

7. LITERATURA

1. Autore C, Musumeci MB. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J Suppl. 2020 Nov 18;22(Suppl L):L11-L14. doi: 10.1093/eurheartj/suaa125. PMID: 33654461; PMCID: PMC7904071.
2. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy:from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2009 Jul 14;54(3):191-200. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.069. PMID: 19589431.
3. Liew AC, Vassiliou VS, Cooper R, Raphael CE. Hypertrophic Cardiomyopathy-Past, Present and Future. J Clin Med. 2017 Dec 12;6(12):118. doi: 10.3390/jcm6120118. PMID: 29231893; PMCID: PMC5742807.
4. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, Dearani JA, Epps KC, Evanovich L, Ferrari VA, Joglar JA, Khan SS, Kim JJ, Kittleson MM, Krittanawong C, Martinez MW, Mital S, Naidu SS, Saberi S, Semsarian C, Times S, Waldman CB; Peer Review Committee Members. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jun 4;149(23):e1239-e1311. doi: 10.1161/CIR.0000000000001250. Epub 2024 May 8. Erratum in: *Circulation*. 2024 Aug 20;150(8).
5. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.
6. Abou Alaiwi S, Roston TM, Marstrand P, Claggett BL, Parikh VN, Helms AS, et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients Diagnosed With Hypertrophic Cardiomyopathy During Childhood: Insights From the SHaRe Registry. Circulation. 2023; 148(5):394-404.
7. Menzies C, Dolinsky VW. Rethinking Childhood-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review of Molecular Mechanisms and Unique Therapy Considerations. J Cardiovasc Dev Dis. 2025 Sep 23;12(10):374. doi: 10.3390/jcdd12100374. PMID: 41149245; PMCID: PMC12565667.
8. Norrish G, Field E, Kaski JP. Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy: A Disease of the Cardiac Sarcomere. Front Pediatr. 2021 Jul 2;9:708679. doi: 10.3389/fped.2021.708679. PMID: 34277528; PMCID: PMC8283564.
9. Norrish G, Kaski JP. Risk stratification in childhood hypertrophic cardiomyopathy. Glob Cardiol Sci Pract. 2018 Aug 12;2018(3):24. doi: 10.21542/gcsp.2018.24. PMID: 30393636; PMCID: PMC6209434.
10. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. Circ Res. 2017 Sep 15;121(7):749-770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059. PMID: 28912181; PMCID: PMC5654557.
11. Teresi L, Trimarchi G, Licordari R, Restelli D, Taverna G, Liotta P, Micari A, Smecca I, Dendramis G, Turturiello D, Latini AC, Falasconi G, de Gregorio C, Crea P, Dattilo G, Berruezo A, Micari A, Di Bella G. Hypertrophic Cardiomyopathy Phenocopies: Classification, Key Features, and Differential Diagnosis. Biomedicines. 2025 Dec 12;13(12):3062. doi: 10.3390/biomedicines13123062. PMID: 41463072; PMCID: PMC12730691.
12. Coppini R, Santini L, Olivotto I, Ackerman MJ, Cerbai E. Abnormalities in sodium current and calcium homoeostasis as drivers of arrhythmogenesis in hypertrophic cardiomyopathy.

Cardiovasc Res. 2020 Jul 15;116(9):1585-1599. doi: 10.1093/cvr/cvaa124. PMID: 32365196.
13. Baessato F, Romeo C, Rabbat MG, Pontone G, Meierhofer C. A Comprehensive Assessment of Cardiomyopathies through Cardiovascular Magnetic Resonance: Focus on the Pediatric Population. Diagnostics (Basel). 2022 Apr 19;12(5):1022. doi: 10.3390/diagnostics12051022. PMID: 35626178; PMCID: PMC9139185.
14. Zhang HD, Ding L, Weng SX, Zhou B, Ding XT, Hu LX, Qi YJ, Yu FY, Feng TJ, Zhang JT, Fang PH, Hua W, Zhang S, Tang M. Characteristics and Long-Term Ablation Outcomes of Supraventricular Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy: A 10-Year, Single-Center Experience. Front Cardiovasc Med. 2021 Nov 12;8:766571. doi: 10.3389/fcvm.2021.766571. PMID: 34869680; PMCID: PMC8632865.
15. Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, Abraham TP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the role of conventional and emerging technologies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(6):787-800. doi:10.1016/j.jcmg.2008.09.002
16. Beltrami M, Bartolini S, Pastore MC, Milli M, Cameli M. Relationship between measures of left ventricular systolic and diastolic dysfunction and clinical and biomarker status in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Arch Cardiovasc Dis. 2022 Nov;115(11):598-609. doi: 10.1016/j.acvd.2022.07.002. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36272967.
17. Liu L, Tuo S, Zhang J, et al. Reduction of left ventricular longitudinal global and segmental systolic functions in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Study of two-dimensional tissue motion annular displacement. *Exp Ther Med*. 2014;7(6):1457-1464. doi:10.3892/etm.2014.1617
18. Cirin L, Crișan S, Luca CT, Buzaș R, Lighezan DF, Văcărescu C, et al. Mitral Annular Plane Systolic Excursion (MAPSE): A Review of a Simple and Forgotten Parameter for Assessing Left Ventricle Function. J Clin Med. 2024; 13(17):5265.
19. Terada T, Mori K, Inoue M, Yasunobu H. Mitral annular plane systolic excursion/left ventricular length (MAPSE/L) as a simple index for assessing left ventricular longitudinal function in children. Echocardiography. 2016; 33(11):1703-1709.
20. Roberson DA, Cui W, Chen Z, Madronero LF, Cuneo BF. Annular and septal Doppler tissue imaging in children: normal z-score tables and effects of age, heart rate, and body surface area. J Am Soc Echocardiogr. 2007; 20(11):1276-84.
21. Roberson DA, Cui W. Tissue Doppler imaging measurement of left ventricular systolic function in children: mitral annular displacement index is superior to peak velocity. J Am Soc Echocardiogr. 2009; 22(4):376-82.
22. Thomas JD, Edvardsen T, Abraham T, et al. Clinical Applications of Strain Echocardiography: A Clinical Consensus Statement From the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration With the European Association of Cardiovascular Imaging of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;38(11):985-1020. doi:10.1016/j.echo.2025.07.007
23. Şentürk NGK, Karakaş A, Ehlil SA, Durmaz EŞM, Çulpan HC, Yücel İK, Dedeoğlu R. Agreement Between Echocardiography and Cardiac MRI in Assessing Function, Strain, and Fibrosis in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy: A Preliminary Study. Pediatr Cardiol. 2026 Jan 21. doi: 10.1007/s00246-025-04151-6. Epub ahead of print. PMID: 41563432.
24. Canciello, G.; Lombardi, R.; Borrelli, F.; Ordine, L.; Chen, S.-N.; Santoro, C.; Frisso, G.; di Napoli, S.; Polizzi, R.; Cristiano, S.; et al. Echocardiographic Strain Abnormalities Precede Left Ventricular Hypertrophy Development in Hypertrophic Cardiomyopathy Mutation Carriers. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, *25*, 8128. https://doi.org/10.3390/ijms25158128
25. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic

techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2011 Mar;24(3):277-313. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.015. PMID: 21338865.
26. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. Curr Cardiol Rev. 2009 May;5(2):133-48. doi: 10.2174/157340309788166642. PMID: 20436854; PMCID: PMC2805816.
27. Davis, Ashlee & Adams, David & Venkateshvaran, Ashwin & Alenezi, Fawaz. (2017). Speckle Tracking Strain Echocardiography: What Sonographers Need to Know!. Journal of The Indian Academy of Echocardiography & Cardiovascular Imaging. 1. 133-139. 10.4103/jiae.jiae_63_17.
28. Huang J, Yan ZN, Ni XD, Hu YP, Rui YF, Fan L, Shen D, Chen DL. Left ventricular longitudinal rotation changes in primary hypertension patients with normal left ventricular ejection fraction detected by two-dimensional speckle tracking imaging. J Hum Hypertens. 2016 Jan;30(1):30-4. doi: 10.1038/jhh.2015.25. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25880594.
29. Tower-Rader, A, Mohananey, D, To, A. et al. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review of Existing Literature. *J Am Coll Cardiol Img.* 2019 Oct, 12 (10) 1930–1942.
30. Chatterjee S, Mukherjee S, Rani N, Kumar P, Kumar P, Sarkar A. Assessment of cardiac function in children by strain imaging and its correlation with conventional echocardiographic parameter. Ann Card Anaesth. 2022 Jul-Sep;25(3):264-269. doi: 10.4103/aca.aca_35_21. PMID: 35799552; PMCID: PMC9387625.
31. Windram JD, Dragelescu A, Benson L, Forsey J, Shariat M, Yoo SJ, Mertens L, Wong D, Grosse-Wortmann L. Myocardial Dimensions in Children With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Comparison Between Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Can J Cardiol. 2016 Dec;32(12):1507-1512. doi: 10.1016/j.cjca.2016.06.014. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27789109.
32. Kirmani S, Woodard PK, Shi L, Hamza TH, Canter CE, Colan SD, Pahl E, Towbin JA, Webber SA, Rossano JW, Everitt MD, Molina KM, Kantor PF, Jefferies JL, Feingold B, Addonizio LJ, Ware SM, Chung WK, Ballweg JA, Lee TM, Bansal N, Razoky H, Czachor J, Lunze FI, Marcus E, Commean P, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Cardiac imaging and biomarkers for assessing myocardial fibrosis in children with hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J. 2023 Oct;264:153-162. doi: 10.1016/j.ahj.2023.06.005. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37315879; PMCID: PMC11003360.
33. Fattal J, Henry MA, Ou S, Bradette S, Papas K, Marcotte F, et al. Magnetic resonance imaging of hypertrophic cardiomyopathy: beyond left ventricular wall thickness. Can Assoc Radiol J. 2015; 66(1):71-8.
34. Noureldin RA, Liu S, Nacif MS, Judge DP, Halushka MK, Abraham TP, et al. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2012; 14(1):17.
35. Rosu RO, Lupsor A, Necula A, Cismaru G, Cainap SS, Iacob D, et al. Anatomical-MRI Correlations in Adults and Children with Hypertrophic Cardiomyopathy. Diagnostics (Basel). 2022; 12(2):489.
36. Deviggiano, Alejandro & Carrascosa, Patricia & De Zan, Macarena & Capunay, Carlos & Deschle, Hector & Rodríguez-Granillo, Gastón. (2016). Wall thickness and patterns of fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by cardiac magnetic resonance imaging. Revista argentina de cardiología. 84. 208-214. 10.7775/rac.v84.i3.7168.
37. Liu J, Zhao S, Yu S, Wu G, Wang D, Liu L, et al. Patterns of Replacement Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. Radiology. 2022; 302(2):298-306.

38. Liu Y, Lv M, Zhong J, Li Y. Cardiac magnetic resonance research advances in myocardial fibrosis of hypertrophic cardiomyopathy. Front Cardiovasc Med. 2025; 12:1684960.
39. Chaowu Y, Shihua Z, Jian L, Li L, Wei F. Cardiovascular magnetic resonance characteristics in children with hypertrophic cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2013; 6(5):1013-20.
40. Spaapen TOM, Bohte AE, Slieker MG, Grotenhuis HB. Cardiac MRI in diagnosis, prognosis, and follow-up of hypertrophic cardiomyopathy in children: current perspectives. Br J Radiol. 2024 May 7;97(1157):875-881. doi: 10.1093/bjr/tqae033. PMID: 38331407; PMCID: PMC11075988.
41. Ong LT, Fan SWD. Prevalence and clinical significance of late gadolinium enhancement in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Cardiol Young. 2024 Jul;34(7):1456-1465. doi: 10.1017/S1047951124000337. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38433549.
42. Klettas D, Georgiopoulos G, Rizvi Q, Oikonomou D, Magkas N, Bhuva AN, Manisty C, Captur G, Aimo A, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic and Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Derived Strains in Relation to Late Gadolinium Enhancement in Hypertrophic Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2022 May 15;171:132-139.
43. Hindieh W, Weissler-Snir A, Hammer H, Adler A, Rakowski H, Chan RH. Discrepant Measurements of Maximal Left Ventricular Wall Thickness Between Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Echocardiography in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Imaging. 2017 Aug;10(8):e006309. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006309. PMID: 28794137.
44. Colan SD. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood. Heart Fail Clin. 2010; 6(4):433-44.
45. Desai MY, Okushi Y, Gaballa A, et al. Serial Changes in Ventricular Strain in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Treated With Mavacamten: Insights From the VALOR-HCM Trial. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2024;17(9):e017185. doi:10.1161/CIRCIMAGING.124.017185
46. Owens AT, Desai M, Wheeler MT, et al. Mavacamten for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Rationale for Clinically Guided Dose Titration to Optimize Individual Response. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(17):e033767.
47. Rossano JW, Canter C, Wolf CM, et al. Mavacamten in Adolescents with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. Published online March 29, 2026. doi:10.1056/NEJMoa2601103
48. Papapostolou S, Iles L, O'Brien J, et al. The Antifibrotic Effects of Eplerenone in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. *JACC Heart Fail*. 2025;13(7):102415. doi:10.1016/j.jchf.2025.01.021
49. Marston NA, Han L, Olivotto I, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Ingles J, Semsarian C, Jacoby D, Colan SD, Rossano JW, Wittekind SG, Ware JS, Saberi S, Helms AS, Ho CY. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2021 May 21;42(20):1988-1996. doi: 10.1093/eurheartj/ehab148. PMID: 33769460; PMCID: PMC8139852.
50. Haberkorn SM, Rana M, Koch V, Martin S, Vogl T, Leistner DM, Ochs MM. Age-dependent hypertrophy and fibrosis dynamics in hypertrophic cardiomyopathy: Insights from longitudinal CMR studies. Int J Cardiol Heart Vasc. 2024; 55:101546.
51. Griffeth EM, Dearani JA, Schaff HV, Johnson JN, Ackerman MJ, Bos JM, Alzate-Aguirre M, Todd A, Cannon BC, Wackel PL, Stephens EH. Septal Myectomy Outcomes in Children and Adolescents With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. Ann Thorac Surg. 2023 Sep;116(3):499-507. doi: 10.1016/j.athoracsur.2023.04.021. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37116851; PMCID: PMC10524729.
52. Dong S, Du C, Song J, Dong J, Meng H, Xu H, Sun Y, Zou M, Li S, Yan J. Residual or recurrent obstruction after septal myectomy in young children and infants with hypertrophic

cardiomyopathy: cohort study. Int J Surg. 2023 Jun 1;109(6):1699-1707. doi: 10.1097/JS9.0000000000000426. PMID: 37165977; PMCID: PMC10389362.
53. Bansal N, Barach P, Amdani SM, Lipshultz SE. When is early septal myectomy in children with hypertrophic cardiomyopathy justified? Transl Pediatr. 2018 Oct;7(4):362-366. doi: 10.21037/tp.2018.09.08. PMID: 30460188; PMCID: PMC6212380.
54. Lopez L, Saurers DL, Barker PCA, Cohen MS, Colan SD, Dwyer J, Forsha D, Friedberg MK, Lai WW, Printz BF, Sachdeva R, Soni-Patel NR, Truong DT, Young LT, Altman CA. Guidelines for Performing a Comprehensive Pediatric Transthoracic Echocardiogram: Recommendations From the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2024 Feb;37(2):119-170;
55. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Fritsch P, Fandl A, Rehak T, Gamillscheg A. Left ventricular long-axis function: reference values of the mitral annular plane systolic excursion in 558 healthy children and calculation of z-score values. Am Heart J. 2012 Jul;164(1):125-31. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.004. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22795292.
56. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, Yaeger L, Hardi A, Holland MR, Hamvas A, Singh GK. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2016 Mar;29(3):209-225.e6. doi: 10.1016/j.echo.2015.11.016. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26747685; PMCID: PMC4779733.
57. Krupickova S, Risch J, Gati S, Caliebe A, Sarikouch S, Beerbaum P, Puricelli F, Daubeney PEF, Barth C, Wage R, Boroni Grazioli S, Uebing A, Pennell DJ, Voges I. Cardiovascular magnetic resonance normal values in children for biventricular wall thickness and mass. J Cardiovasc Magn Reson. 2021 Jan 4;23(1):1. doi: 10.1186/s12968-020-00692-2. PMID: 33390185; PMCID: PMC7780624.
58. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, Denfield SW, Dreyer WJ, Price JF, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2004; 109(14):1756-62.
59. Assenza GE, Autore C, Marino B. Hypertrophic cardiomyopathy in a patient with Down's syndrome. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2007; 8(6):463-4.
60. Ghimire L, Tawffik O, Schroeder VA. Combined obstructive hypertrophic cardiomyopathy and double outlet right ventricle in an infant with Down syndrome. Am J Case Rep. 2013; 14:453-8.
61. Mahadevaiah G, Gupta M, Ashwath R. Down Syndrome with Complete Atrioventricular Septal Defect, Hypertrophic Cardiomyopathy, and Pulmonary Vein Stenosis. Tex Heart Inst J. 2015; 42(5):458-61.
62. Bartkowiak J, Spitzer E, Kurmann R, et al. The impact of obesity on left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children and adolescents. *Sci Rep*. 2021;11(1):13022. Published 2021 Jun 22. doi:10.1038/s41598-021-92463-x
63. Doesch C, Sperb A, Sudarski S, Lossnitzer D, Rudic B, Tülümen E, et al. Mitral annular plane systolic excursion is an easy tool for fibrosis detection by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Arch Cardiovasc Dis. 2015; 108(6-7):356-66.
64. Chernykh, N., Tarasova, A. ., & Groznova, O. . (2022). 2D speckle-tracking in assessment of myocardial strain in children with hypertrophic cardiomyopathy: 2D sledenje ultrazvočnega vzorca deformacije miokarda pri otrocih s hipertrofično kardiomiopatijo. *Acta Medico-Biotechnica*, *14*(2), 10-17. https://doi.org/10.18690/actabiomed.219
65. Liu H, Pozios I, Haileselassie B, Nowbar A, Sorensen LL, Phillip S, Lu DY, Ventoulis I, Luo H, Abraham MR, Abraham TP. Role of Global Longitudinal Strain in Predicting Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2017 Aug 15;120(4):670-675.

66. Huang J, Yan ZN, Fan L, Rui YF, Song XT. Left ventricular systolic function changes in hypertrophic cardiomyopathy patients detected by the strain of different myocardium layers and longitudinal rotation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 2;17(1):214. doi: 10.1186/s12872-017-0651-x.
67. Tesic M, Beleslin B, Giga V, et al. Prognostic value of transthoracic Doppler echocardiography coronary flow velocity reserve in patients with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021936. doi:10.1161/JAHA.120.021936.
68. Bakaya K, Paracha W, Schievano S, Bozkurt S. Assessment of cardiac dimensions in children diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy. Echocardiography. 2022 Sep;39(9):1233-1239. doi: 10.1111/echo.15437. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35978451.
69. Mazurkiewicz Ł, Ziółkowska L, Petryka J, et al. Left-ventricular mechanics in children with hypertrophic cardiomyopathy. CMR study. *Magn Reson Imaging*. 2017;43:56-65. doi:10.1016/j.mri.2017.07.003
70. Jacquemyn X, Long R, Rao S, Danford D, Barnes BT, Kutty S. Impaired Myocardial Work in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Fibrosis on Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Pediatr Cardiol. 2025 Jun;46(5):1254-1261. doi: 10.1007/s00246-024-03543-4. Epub 2024 Jun 17. PMID: 38880797.
71. Pagourelias ED, Mirea O, Vovas G, Duchenne J, Michalski B, Van Cleemput J, Bogaert J, Vassilikos VP, Voigt JU. Relation of regional myocardial structure and function in hypertrophic cardiomyopathy and amyloidosis: a combined two-dimensional speckle tracking and cardiovascular magnetic resonance analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019 Apr 1;20(4):426-437. doi: 10.1093/ehjci/jey107. PMID: 30085025.
72. de Gregorio C, Trimarchi G, Faro DC, De Gaetano F, Campisi M, Losi V, Zito C, Tamburino C, Di Bella G, Monte IP. Myocardial Work Appraisal in Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2023 Dec 1;208:173-179. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.09.055. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37852127.
73. Jakubiak GK, Pawlas N, Starzak M, Stanek A, Cieślar G. Associations of High-Sensitivity Cardiac Troponin T, D-Dimer, and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide with Subclinical Cardiovascular Dysfunction in the General Population: A Retrospective Cross-Sectional Study. Vasc Health Risk Manag. 2026 Apr 2;22:583398. doi: 10.2147/VHRM.S583398. PMID: 41948572; PMCID: PMC13052235.

SKRAĆENICE

Skraćenica	Značenje
2D	dvodimenzionalni
4Ch	četvorošupljinski presek; apikalni prikaz četiri šupljine
ACC	American College of Cardiology; Američki koledž za kardiologiju
ACTC1	gen za alfa-srčani aktin
AF	atrijalna fibrilacija
AHA	American Heart Association; Američko udruženje za srce
ASH	asimetrična septalna hipertrofija
AUC	površina ispod ROC krive
AV	atrioventrikularni
AVC	zatvaranje aortne valvule
AVSD	atrioventrikularni septalni defekt
BMI	indeks telesne mase
BSA	površina tela
bSSFP	balansirana steady-state free precession sekvenca
CI	interval poverenja
CMR	magnetna rezonanca srca
CRT	kardijalna resinhronizaciona terapija
CSRP3	gen za protein bogat cisteinom i glicinom 3
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine; standard za čuvanje i prenos medicinskih slika
ECV	ekstracelularni volumen
EDV	krajnji dijastolni volumen
EF	ejekciona frakcija
EKG	elektrokardiogram
ESC	European Society of Cardiology; Evropsko udruženje kardiologa
ESV	krajnji sistolni volumen
FS	frakciono skraćenje
GE	General Electric; proizvođač ultrazvučne opreme
GLS	globalni longitudinalni strain
HCM	hypertrophic cardiomyopathy; hipertrofična kardiomiopatija
HKM	hipertrofična kardiomiopatija
HSM	hirurška septalna miektomija
ICD	implantabilni kardioverter-defibrilator
IQR	interkvartilni raspon
LGE	kasno nakupljanje gadolinijuma
LK	leva komora; levokomorski
LSF	longitudinalna sistolna funkcija
LV	left ventricle/left ventricular; leva komora/levokomorski
LVAD	mehanička potpora leve komore

LVH	hipertrofija leve komore
LVOTO	opstrukcija izlaznog trakta leve komore
MACE	veliki neželjeni kardiovaskularni događaji
MADI	indeks pomeranja mitralnog anulusa
MAPSE	sistolna ekskurzija ravni mitralnog anulusa
MR	mitralna regurgitacija
MV	mitralna valvula
MYBPC3	gen za miozin-vezujući protein C
MYH7	gen za beta-teški lanac miozina
MYL2	gen za regulatorni laki lanac miozina
MYL3	gen za esencijalni laki lanac miozina
NSVT	neodrživa ventrikularna tahikardija
NYHA	New York Heart Association; funkcionalna klasifikacija srčane insuficijencije
ROI	regija od interesa
ROC	kriva operativnih karakteristika prijemnika
SAM	sistolni anteriorni pokret mitralnog zaliska
SCD	iznenadna srčana smrt
SD	standardna devijacija
SE	standardna greška
SI	srčana insuficijencija
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences; statistički softverski paket
STE	speckle-tracking ehokardiografija
SVT	supraventrikularna tahikardija
s′	maksimalna sistolna brzina mitralnog anulusa
TDI	tkivni dopler
TNNT2	gen za troponin T tip 2
TNNT3	gen za troponin T tip 3
TP	telesna površina
TPM1	gen za tropomiozin 1
TTE	transtorakalna ehokardiografija
VF	ventrikularna fibrilacija
VSD	ventrikularni septalni defekt
VT	ventrikularna tahikardija
VTI	vremenski integral brzine
WPW	Wolff–Parkinson–White sindrom

Biografija autora

Dr Jasna Kalanj rođena je u Pakracu, republika Hrvatska, 26. aprila 1973. godine.

Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 1991. godine, a diplomirala je u julu 1998. godine sa prosečnom ocenom 9,39. Od septembra 2000. godine zaposlena je na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu, specijalizaciju iz pedijatrije upisala je školske 1999/2000. godine, a specijalistički ispit položila je 27. 05. 2004. godine sa ocenom vrlo dobar. Kao specijalista pedijatar radi na odeljenju pedijatrijske i neonatalne intenzivne nege i u ehokardiografskom kabinetu Univerzitetske dečje klinike u Beogradu.

Usmeni magistarski ispit iz oblasti kardiologije položila je 30. 09. 2009. godine sa ocenom 10, a magistarsku tezu odbranila je 09. 07. 2010. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, čime je stekla akademski naziv Magistra medicinskih nauka.

2016. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu odobrena je izrada doktorske disertacije pod naslovom: „Značaj ehokardiografskog ispitivanja longitudinalne funkcije leve komore u proceni sistolne srčane funkcije kod dece i adolescenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom“. Za mentora je imenovana prof. dr Ida Jovanović. Zbog odlaska prof. dr Ide Jovanović u penziju za novog mentora je imenovan doc. dr Milorad Tešić.

Na sednici Izbornog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu 04.02.2021. izabrana je u zvanje kliničkog asistenta, predmet pedijatrija, reizabrana 27.12 2023.

Član je srpskog lekarskog društva, udruženja ehokardiografista Srbije i European Society of Cardiology. Govori engleski jezik sa međunarodnim sertifikatom (IELTS Academic level, Sydney Australia). Od stručnih usavršavanja izdvaja se učešće na: "Cardiovascular Intensive Care in Neonates and Children", Zurich, Switzerland, 2008., edukacija iz oblasti pedijatrijske transplantacije srca, Algemeines Krankenhaus - Universitatsklinik fur kinder und jugendheilkunde, Wien, Austria 2013., edukacija iz oblasti pedijatrijske kardiologije, Children’s Memorial Hermann Hospital, Houston, Texas, USA, 2013., Visiting Scholars Program – Cardiology Services, Texas Children’s Hospital, Texas, USA, 2013, usko specijalizovana edukacija "Cardiac Manifestations in MPS", on 1st November 2018. at Salford Royal NHS Foundation Trust, Manchester, England i završen Pediatric ECMO course, Paris Trousseau and La Pitie Salpetriere Hospitals, Paris, June 16-20,2025.

U dosadašnjem naučno-istraživačkom radu autor je i koautor u 91 objavljena naučna rada od čega: 4 rada u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21), 5 radova u istaknutom međunarodnom časopisu (M22), 7 radova u međunarodnim časopisima (M23). Pored toga, objavila je 22 saopštenja na međunarodnim skupovima, štampanih u izvodu (M34) i 5 radova na nacionalnom skupu, štampanih u izvodu (M64).

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Јасна Калањ

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

“ Значај ултразвучног испитивања лонгитудиналне функције леве коморе у процени систолне срчане функције код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом”

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, новембар 2026. година

_____

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Јасна Калањ

Студијски програм: Истраживања у кардиоваскуларној медицини (кардиологија)

Наслов рада: “Значај ултразвучног испитивања лонгитудиналне функције леве коморе у процени систолне срчане функције код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом”

Ментор: Доц. др Милорад Тешић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, новембар 2026. година

_____

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку "Светозар Марковић" да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Значај ултразвучног испитивања лонгитудиналне функције леве коморе у процени систолне срчане функције код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступне у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучила.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

Потпис аутора

У Београду, новембар 2026. година

_____

1. **Ауторство**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.