

На правах рукописи

Кузьмина Юлия Евгеньевна

**ДИНАМИКА ФЕНОТИПА ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ
ПОРОКАМИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ
ПЛАНОВОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ, В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Кемерово – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Барбараш Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты:

Джигоева Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института профессионального образования и аккредитации, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии

Иртюга Ольга Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры кардиологии института медицинского образования, заведующий научно-исследовательской лабораторией врожденных и приобретенных пороков сердца

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.175.01, созданного при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте <http://kemcardio.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Трубникова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пациенты с приобретенным пороком сердца (ППС), а именно с пороком митрального клапана (МК), нередко характеризуются развитием легочной гипертензии (ЛГ), преимущественно посткапиллярной формой. Развитие ЛГ на фоне ППС МК ассоциируется с более тяжелым клинико-функциональным статусом и менее благоприятным прогнозом даже после успешной кардиохирургической коррекции порока [Перекопская В. С., 2023; Tichelbäcker T., 2019; Furukawa K., 2021; Genuardi M. V., 2021; Doldi P. M., 2022]. В данной когорте помимо основного заболевания встречается множество коморбидной и иной сердечно-сосудистой патологии [Charalampopoulos A., 2018; Whitaker M. E., 2018], вносящей свой вклад в течение и тяжесть заболевания [Оганов Р. Г., 2019; Niwa K., 2019; Van der Heijden C. A. J., 2022]. Главной детерминантой функционального статуса и выживаемости у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ППС МК, является систолическая функция правого желудочка (ПЖ) [Nochioka K., 2018; Sanz J., 2019; Purmah Y., 2021; Heidenreich P. A., 2022; Humbert M., 2022]. Для данных пациентов до сих пор не разработаны маркеры, полноценно отражающие тяжесть состояния, позволяющие стратифицировать риск неблагоприятных событий и летального исхода. Кроме того, до сих пор нет определения фенотипа «современного» пациента с приобретенным пороком МК. В связи с этим в настоящей работе в понятие «фенотип пациентов с ППС МК» включен широкий спектр изменчивых характеристик, включающих клинико-анамнестические данные (степень тяжести гемодинамических нарушений на фоне приобретенного порока сердца, наличие сопутствующей и другой сердечно-сосудистой патологии), а также уровень качества жизни и эмоционального фона.

Оценка фенотипа пациентов с ЛГ, ассоциированной с ППС МК, на основании комплексного изучения клинико-функционального статуса, структурно-функционального состояния сердца с помощью современных эхокардиографических (ЭхоКГ) технологий, гемодинамического статуса, определения маркеров миокардиального напряжения, эмоционального состояния

и уровня качества жизни до и после хирургического лечения порока позволит оценить тяжесть состояния пациентов, выявить факторы, ассоциированные с развитием ЛГ в дооперационном периоде и ее сохранением после успешной коррекции ППС МК.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время известны параметры для оценки систолической функции ПЖ, с помощью которых возможна стратификация рисков в данной когорте [Ляпина И. Н., 2023; Modin D., 2019; Guazzi M., 2020; Dietz M. F., 2020; Brener M. I., 2022; Hahn R. T., 2023], однако нет четкого алгоритма для их практического применения. Оценка деформации миокарда ПЖ также имеет высокие перспективы в изучении у пациентов с ЛГ на фоне ППС МК [Moya Mur J. L., 2018; Gavazzoni M., 2020; Muraru D., 2022; Meucci M. C., 2023]. Интересна и послеоперационная динамика ЛГ после хирургической коррекции ППС МК [Tichelbäcker T., 2019; Furukawa K., 2021; Genuardi M. V., 2021]. Вместе с тем, остаются неоднозначными и противоречивыми подходы к оценке факторов, ассоциированных с регрессом ЛГ при проведении хирургической коррекции порока, что определяет актуальность настоящего исследования.

Гипотеза исследования

Дооперационные фенотипические признаки (демографические, клинико-функциональные, поведенческие, гемодинамические характеристики, профиль сопутствующей патологии), а также показатели ремоделирования миокарда правого отдела сердца, определяют характер послеоперационной динамики и регресс ЛГ, ассоциированной с приобретенным пороком митрального клапана, после кардиохирургического лечения.

Цель исследования

Изучить динамику фенотипа пациентов с приобретенными пороками митрального клапана, подвергающихся плановой хирургической коррекции, в зависимости от наличия предоперационной легочной гипертензии.

Задачи исследования

1. Оценить современный фенотип пациентов с приобретенными пороками митрального клапана, нуждающихся в плановой хирургической коррекции порока.

2. Оценить дооперационный фенотип пациентов с приобретенным пороком митрального клапана и легочной гипертензией и идентифицировать факторы, ассоциирующиеся с наличием легочной гипертензии и ее характером до хирургической коррекции приобретенного порока митрального клапана.

3. Оценить периоперационную динамику структурно-функциональных особенностей сердца, гемодинамики малого круга кровообращения, биомаркеров крови, качества жизни и эмоционального состояния в зависимости от наличия дооперационной легочной гипертензии у пациентов, подвергающихся коррекции приобретенного порока митрального клапана.

4. Изучить факторы, влияющие на послеоперационную динамику легочной гипертензии у пациентов, перенесших операцию по коррекции приобретенных пороков митрального клапана.

Научная новизна исследования

У пациентов с приобретенным пороком митрального клапана использование комплексного подхода, включающего оценку демографических, клинико-функциональных параметров, профиля сопутствующей патологии и уровня качества жизни в совокупности с эхокардиографическими данными и инвазивными показателями гемодинамики позволило впервые:

- определить фенотип «современного» пациента с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия легочной гипертензии;
- определить фенотипические признаки, ассоциированные с наличием легочной гипертензии и ремоделированием правых камер сердца;
- определить фенотипические факторы, ассоциированные с отсутствием регресса легочной гипертензии и ремоделированием правых камер сердца после успешной коррекции приобретенного митрального порока сердца.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в результате исследования данные уточняют и дополняют имеющиеся сведения о динамике фенотипа пациента с ППС МК, характера структурно-функциональных нарушений сердца и ремоделирования легочного артериального русла после хирургической коррекции ППС МК. Выявлены модифицируемые факторы, ассоциированные с недостаточным регрессом ЛГ в

течение года после операции, такие как поведенческие особенности (курение), коморбидная патология (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, повышенная масса тела, хроническая болезнь почек), что определяет необходимость дополнительных мер вторичной профилактики, направленной на улучшение гемодинамики малого круга кровообращения.

Рациональное использование комплекса различных инструментов оценки фенотипических особенностей пациента с ППС МК повышают эффективность диагностики ЛГ, что может быть использовано в стратификации рисков и прогнозировании исходов после кардиохирургического клапанного вмешательства.

Методология и методы исследования

Для реализации поставленных задач были использованы современные методологические подходы. Основанием послужили работы отечественных и зарубежных авторов в области изучения приобретенного порока митрального клапана, вклада легочной гипертензии в особенности течения клапанного заболевания до кардиохирургического лечения, факторов, способствующих повышению давления в легочной артерии, и динамики фенотипа пациентов после хирургической коррекции клапанной болезни сердца. В настоящей работе применены следующие методы исследования: общеклинические, лабораторные с оценкой биомаркеров крови, инструментальные (двухмерная и трехмерная эхокардиография, спировелоэргометрия, катетеризация правых отделов сердца), оценка показателей качества жизни и уровня тревоги и депрессии. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациентов с приобретенными пороками митрального клапана, нуждающихся в хирургической коррекции порока, характеризуют в 47,6 % ревматический генез порока, наличие легочной гипертензии в 61,2 %, высокая полиморбидность и низкие показатели качества жизни.

2. Пациенты с легочной гипертензией, ассоциированной с приобретенным пороком митрального клапана, помимо тяжелого функционального статуса, высокой степени коморбидности, низкого качества жизни имеют комплекс

характеристик, свидетельствующих о значительной дисфункции правого желудочка, которые коррелируют со степенью тяжести ремоделирования легочного сосудистого русла, оцененного инвазивным методом.

3. Послеоперационная динамика показателей, характеризующих степень легочной гипертензии, определяется типом поражения митрального клапана, объемом вмешательства, наличием коморбидных состояний (нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий, перенесенная новая коронавирусная инфекция, сахарный диабет, избыточная масса тела или ожирение, хроническая болезнь почек 3А стадии и выше) и поведенческих факторов риска (курение).

Степень достоверности результатов

Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы в рамках фундаментальной темы № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов» (№ гос. регистрации АААА-А16-116011910160-5 от 19.01.2016). Инструментальные исследования в рамках данной диссертационной работы проведены при поддержке гранта Фонда поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук № 2021_4 «Изучение особенностей динамики фенотипа пациентов с легочной гипертензией после хирургической коррекции приобретенной клапанной патологии левых камер сердца».

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки, использованием современных методик диагностики, адекватной постановкой цели и задач, а также использованием современных методов статистического анализа данных.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Межрегиональной научно-практической сессии молодых ученых Кузбасса «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, 2020, 2022), Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов Кемерово «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2020, 2022),

Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2021, 2022), X Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2021), 9 Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия – 2021» (Москва, 2021), X Евразийском конгрессе кардиологов (on-line, 2022), Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022), Форуме молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Москва, 2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша».

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 16 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени, одно свидетельство о государственной регистрации базы данных и 12 работ являются материалами конференций.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 204 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты исследования, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, приложения. Текст содержит 13 рисунков и 27 таблиц. Библиографический список включает 285 источников, из них 59 отечественных и 226 зарубежных.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в разработке дизайна исследования, совместно с научным руководителем определены цели, задачи и направление исследования. Автор принимал личное участие в сборе первичного материала, осуществлении динамических визитов для пациентов, создании базы данных, статистической обработке и анализе полученных результатов, написании статей и тезисов.

Автор благодарит коллегу, старшего научного сотрудника лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врача-кардиолога центра ЛАГ, к.м.н. Ляпину И. Н. за совместную работу на каждом этапе исследования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование включено 103 пациента с ППС МК, госпитализированных для планового кардиохирургического лечения в период с 2020 по 2022 годы. Исследование проведено на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Протокол диссертационного исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения (заседание Ученого Совета № 19 от 05.11.2020).

Критерии включения: планируемое кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения в виде изолированной коррекции порока МК или в сочетании с коррекцией порока трикуспидального/аортального клапанов у пациентов с ППС МК, ассоциированным с неинфекционным генезом; возраст пациента от 35 до 75 лет на момент вмешательства; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: генез ППС, ассоциированный с инфекционным эндокардитом; тяжелые сопутствующие заболевания, существенно влияющие на качество исследования; острые состояния в течение 6 месяцев до хирургического лечения (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии); наличие заболевания легких по причине собственного вклада в течение ЛГ.

Всем пациентам до кардиохирургического вмешательства и на контрольных точках в сроки 1 неделя, 1 месяц и 1 год после оперативной коррекции порока МК был проведен анализ клинико-anamnestических данных, качества жизни (опросник «SF-36 health status survey» (SF-36)) и эмоционального статуса (госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)), с одновременной оценкой лабораторных (концентрации N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP); стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2); интерлейкина-33 и инструментальных данных (структурно-функциональные параметры сердца по расширенному протоколу ЭхоКГ с оценкой состояния правого желудочка и деформации миокарда желудочков сердца). Функциональный статус оценивался в те же сроки, однако до коррекции ППС МК в виду риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности и существующих нарушений ритма сердца выполнялась оценка дистанции теста 6-минутной ходьбы, а после оперативного вмешательства проводилась спировелоэргометрия. Больным со значением расчетного систолического давления в легочной артерии (РСДЛА) ≥ 38 мм рт. ст. по данным исходной ЭхоКГ была выполнена катетеризация правых отделов сердца (КПОС) до вмешательства и через 1 год после оперативного лечения.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

До хирургического лечения ППС МК половина госпитализированных пациентов ($n = 103$; Me возраста 60,0 [51,0; 66,0] лет; мужчин $n = 57$; 55,3 %) имела проявления недостаточности МК ($n = 55$; 53,4 %) чаще ревматической этиологии ($n = 49$; 47,6 %), преимущественно со II-м ($n = 50$; 48,5 %) либо III-м ($n = 45$; 43,7 %) функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН). Треть больных имела и недостаточность трикуспидального клапана (ТК) ($n = 35$; 33,9 %). У 2/3 пациентов ($n = 76$; 73,8 %) диагностировалась артериальная гипертензия, более чем у половины ($n = 58$; 56,3 %) – нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий (ФП), в 61,2 % ($n = 63$) случаев по данным ЭхоКГ регистрировалась ЛГ (РСДЛА ≥ 38 мм рт. ст.). В 59,2 % случаев ($n = 61$) больные характеризовались избыточной массой тела или ожирением с Me индекса массы тела 26,9 [23,9; 30,7] кг/м².

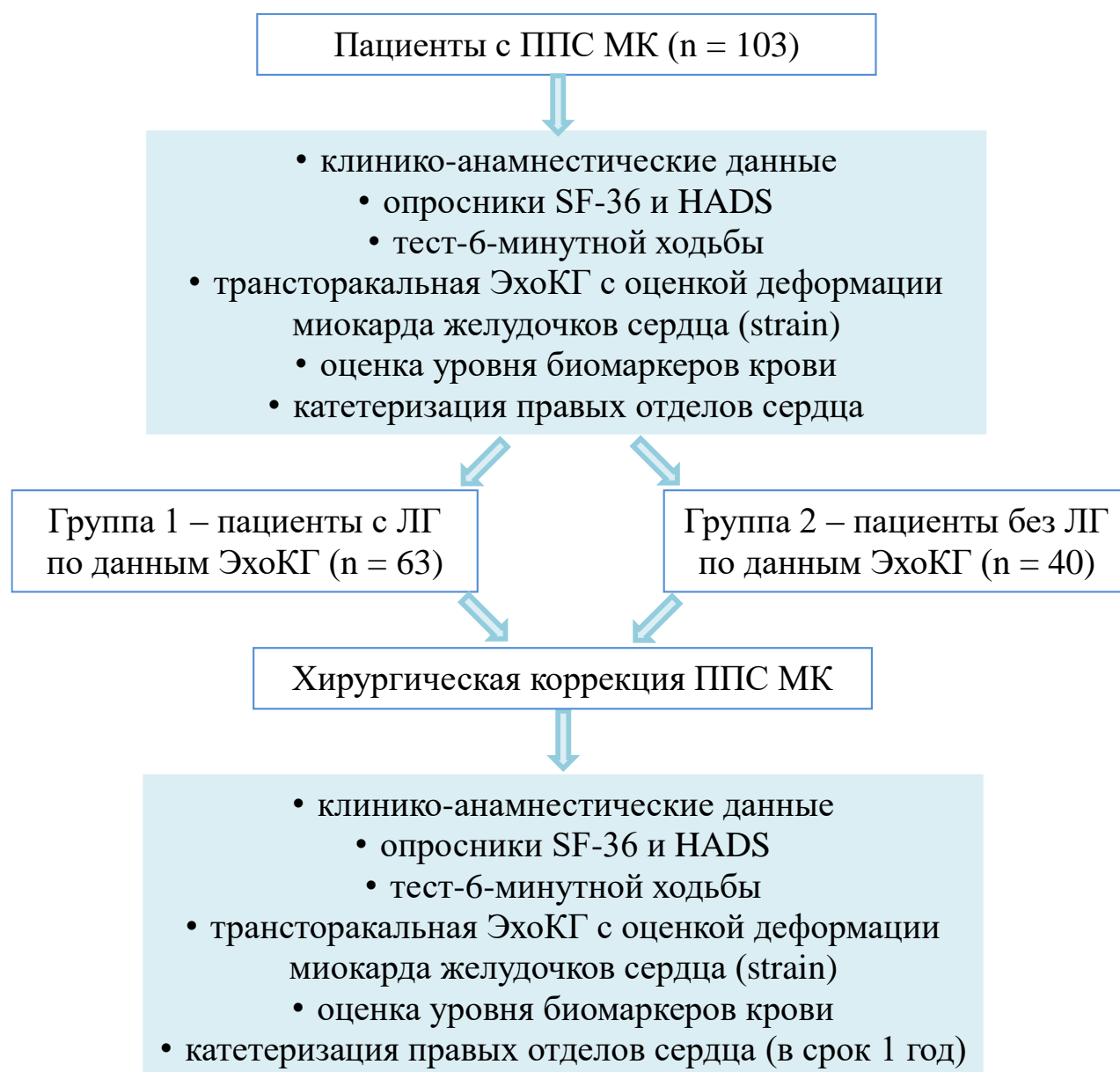


Рисунок 1 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фенотип пациента с пороком МК. Факторы, ассоциированные с выявлением по данным ЭхоКГ признаков ЛГ

До коррекции ППС МК пациенты отметили низкие уровни физического (Me = 34,8 баллов) и психического компонентов здоровья (Me = 50,7 баллов) качества жизни (КЖ). Кроме того, выявлено 9 пациентов с депрессией (8,7 %) и 15 лиц с повышенной тревожностью (14,6 %). При этом с ухудшением КЖ ассоциировано повышение возраста пациента (В-коэффициент = -0,21; $p = 0,014$) и

наличие ФП (В-коэффициент = -6,39; $p = 0,002$), а с повышением уровня тревоги (В-коэффициент = 3,58; $p = 0,002$) и депрессии (В-коэффициент = 3,04; $p = 0,002$) – принадлежность к мужскому полу.

После проведения исходной ЭхоКГ когорта была разделена на 2 группы: при уровне РСДЛА равному или выше 38 мм рт. ст. – 1 группа с ЛГ ($n = 63$; 61,2 %), ниже данного порога – 2 группа без ЛГ ($n = 40$; 38,8 %). Сравнительная характеристика пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика групп до коррекции ППС МК

Показатель	Группа		p
	с ЛГ по данным ЭхоКГ	без ЛГ по данным ЭхоКГ	
Пол, мужчины, n (%)	33 (52,4)	24 (60,0).	0,49
Возраст, лет, Me [Lq; Uq]	61,0 [51,0; 67,0]	58,0 [51,0; 66,0]	0,52
Тип порока МК, n (%):			
– преобладающий стеноз МК	20 (31,8)	7 (17,5)	0,17
– преобладающая недостаточность МК	27 (42,9)	26 (65,0)	0,25
– сочетанный порок	16 (25,4)	7 (17,5)	0,49
Количество пациентов с комбинированным ППС, n (%):			
– недостаточность или стеноз аортального клапана	9 (14,3)	9 (22,5)	0,42
– недостаточность ТК	31 (49,2)	6 (15,0)	0,0001
Этиология порока, n (%):			
– ревматическая болезнь сердца	35 (55,6)	14 (35,0)	0,045
– синдром соединительно-тканной дисплазии	16 (25,4)	21 (52,5)	0,01
– дегенеративные изменения МК	7 (11,1)	1 (2,5)	0,22
– частичный отрыв хорд МК	5 (7,9)	4 (10,0)	0,99

Таблица 2 – Сравнительная оценка сопутствующей сердечно-сосудистой и коморбидной патологии и функционального статуса до коррекции ППС МК

Показатель	Группа		p
	с ЛГ по данным ЭхоКГ, n = 63	без ЛГ по данным ЭхоКГ, n = 40	
Характеристика ритма сердца, n (%):			
– синусовый	26 (41,3)	20 (50,0)	0,03
– фибрилляция предсердий:	37 (58,7)	20 (50,0)	0,46
• пароксизмальная	3 (8,1)	7 (35,0)	0,03
• персистирующая	21 (56,8)	7 (35,0)	0,19
• постоянная	13 (35,1)	6 (30,0)	0,92
Коморбидные и иные сердечно-сосудистые заболевания, n (%):			
– артериальная гипертензия	48 (76,2)	28 (70,0)	0,07
– сахарный диабет 2 типа	12 (19,1)	3 (7,5)	0,18
– хроническая болезнь почек С3А – С5	29 (46,0)	14 (35,0)	0,006
– избыточная масса тела/ожирение	38 (60,3)	23 (57,5)	0,89
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ² (по СКД-ЕРІ 2011), Me [Lq; Uq]	66,0 [56,0; 85,0]	77,0 [56,0; 87,0]	0,52
Курение на момент госпитализации или в анамнезе, n (%):	23 (36,5)	16 (40,0)	0,002
Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, м, Me [Lq; Uq]	350,0 [261,0; 394,0]	392,0 [350,0; 490,0]	0,04

Результаты ЭхоКГ подтверждают значительные процессы ремоделирования миокарда, более выраженные в 1 группе вследствие повышенного давления в малом круге кровообращения (РСДЛА: 46,0 против 32,0 мм рт. ст., p <0,001; расчетное среднее давление в легочной артерии РсрДЛА: 30,0 против 23,0 мм рт. ст., p <0,001): увеличенные размеры камер сердца (левое предсердие: Me 5,4 против 4,9 см, p = 0,005; ПЖ: 2,7 против 2,2 см, p = 0,004), более низкие значения фракции выброса (ФВ) ПЖ (29,5 против 46,2 %, p = 0,03), фракционного

изменения площади (FAC) ПЖ (35,0 против 44,0 %, $p = 0,002$), сердечно-сосудистого сопряжения правый желудочек – легочная артерия (СС сопряжение ПЖ – ЛА), выраженного в отношении систолической экскурсии кольца ТК (TAPSE) к РСДЛА (0,27 против 0,6 мм/мм рт. ст.; $p < 0,00001$), TAPSE (1,5 против 1,9 см; $p < 0,00001$) и деформации миокарда свободной стенки ПЖ (GLPS RVwt; -16,3 против -21,9 %; $p = 0,04$) у пациентов с дооперационной ЛГ.

По данным опросника SF-36 пациенты с ЛГ характеризовались более низким уровнем КЖ, особенно по шкале ролевого физического функционирования ($p = 0,01$), по сравнению со 2 группой. Выявлены тесные корреляционные связи между дооперационными значениями ЭхоКГ и сывороточных концентраций маркеров миокардиального напряжения (FAC ПЖ и sST2: $r = -0,32$; $p = 0,02$; TAPSE и NT-proBNP: $r = -0,50$; $p = 0,0003$; СС сопряжение ПЖ – ЛА и NT-proBNP: $r = -0,43$; $p = 0,002$) и ЭхоКГ и КЖ (TAPSE и GLPS RVwt с физическим компонентом здоровья ($r = 0,31$; $p = 0,02$ и $r = -0,44$; $p = 0,02$, соответственно).

По данным КПОС при оценке формы ЛГ (63,9 % 1 группы) у 30 больных (75 %) диагностирована изолированная посткапиллярная, у 10 пациентов (25 %) – смешанная пост-/прекапиллярная форма ЛГ. Корреляционный анализ выявил тесные связи между параметрами КПОС и трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с ЛГ: уровень срДЛА, измеренного с помощью КПОС, с TAPSE ($r = -0,59$; $p = 0,001$), FAC ПЖ ($r = -0,64$; $p = 0,0003$), СС сопряжением ПЖ – ЛА ($r = -0,68$; $p = 0,00004$), GLPS RVwt ($r = 0,80$; $p = 0,0003$), измеренными с помощью ЭхоКГ; легочное сосудистое сопротивление с GLPS RVwt ($r = 0,90$; $p = 0,00002$); а уровень СДЛА по данным КПОС с ФВ ПЖ, по данным 3Д ЭхоКГ ($r = -0,89$; $p = 0,02$).

По данным регрессионного анализа дооперационных факторов отмечено, что наличие курения в анамнезе ассоциируется с повышением РСДЛА по данным ЭхоКГ (В-коэффициент = 5,97; $p = 0,04$), а наличие ФП ассоциировано со снижением TAPSE (В-коэффициент = -0,41; $p = 0,007$) и с увеличением размера ПЖ (В коэффициент = 0,33; $p = 0,03$).

В периоперационный период пациенты с ЛГ отличались от больных без ЛГ более частой пластикой ТК опорным кольцом ($p = 0,003$), длительным временем

искусственного кровообращения (120,0 против 104,0 минут, $p = 0,006$), искусственной вентиляции легких (8,5 против 5,3 часов, $p = 0,02$) и инотропной поддержки (2 против 1 дня, $p = 0,01$).

Процесс обратного ремоделирования миокарда правых отделов сердца в течение 1 года после успешной коррекции ППС был более выраженным у пациентов с дооперационной ЛГ: отмечены уменьшение размера ПЖ с 2,7 до 2,2 см, площади правого предсердия с 25,6 до 17,6 см² ($p = 0,005$), конечного диастолического объема ПЖ со 155,0 до 98,0 мл ($p < 0,001$) и конечного систолического объема ПЖ с 86,0 до 62,0 мл ($p = 0,0001$), улучшение СС сопряжения ПЖ – ЛА с 0,27 до 0,48 мм/мм рт. ст. ($p = 0,001$), глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка с -13,8 до -15,7 % и GLPS RVwt с -16,3 до -18,0 % и повышение ФАС ПЖ с 35,0 до 48,5 % и ФВ ПЖ с 29,5 до 48,1 % ($p = 0,005$). Однако уровень TAPSE в группе без дооперационной ЛГ к годовому контролю вернулся к исходному уровню (1,7 см), а у пациентов с дооперационной ЛГ показатель остался низким (1,4 см). Кроме того, у пациентов с ЛГ (1 группа) через 1 год в 12,7 % случаях отмечена недостаточность ТК 2 – 4 степеней. Таким образом, процесс обратного ремоделирования правых камер сердца в течение года после операции у пациентов группы с исходной ЛГ выражен в улучшении ФАС ПЖ на Ме $\Delta 14,5$ %, ФВ ПЖ на Ме $\Delta 44,8$ % по 3Д ЭхоКГ, СС сопряжения на Ме $\Delta 39,6$ % и GLPS RVwt на Ме $\Delta 15,6$ %. К году наблюдений по данным ЭхоКГ признаки ЛГ сохранились у 11 из 63 больных в 1 группе (17,5 %). По данным годовой КПОС у 47,6 % пациентов выявлен регресс ЛГ (Ме Δ регресса срДЛА 28,9 %), у 14,3 % пациентов отмечено сохранение смешанной формы ЛГ, у 33,3 % – изолированной посткапиллярной формы ЛГ.

Степень обратного ремоделирования миокарда по данным ЭхоКГ в течение года после операции коррелирует с дооперационными показателями КПОС: с уровнем срДЛА имеют тесную связь ФВ ПЖ ($r = -0,65$; $p = 0,03$), СС сопряжение ПЖ – ЛА ($r = -0,43$; $p = 0,048$), GLPS RVwt ($r = 0,54$; $p = 0,007$); с ЛСС – величина продольной деформации левого желудочка ($r = 0,55$; $p = 0,02$) и GLPS RVwt ($r = 0,60$; $p = 0,003$). На годовом контроле РСДЛА коррелирует со степенью ограничения в объеме физических нагрузок при самообслуживании ($r = -0,49$;

$p = 0,003$), жизненной активностью ($r = -0,47$; $p = 0,004$) и ментальным здоровьем ($r = -0,38$; $p = 0,03$) по данным опросника SF-36, а также с концентрацией NT-proBNP в сыворотке крови ($r = 0,61$; $p = 0,003$).

Анализ дооперационных характеристик пациентов с ППС МК, ассоциированных с риском сохранения ЛГ в послеоперационном периоде

По данным регрессионного анализа дооперационных факторов, влияющих на динамику ЛГ и систолическую функцию ПЖ после хирургической коррекции ППС МК, было выявлено, что с отсутствием регресса ЛГ ассоциировались такие факторы, как мужской пол (ОШ 3,73 [0,95 % ДИ 1,24 – 11,23] $p = 0,02$), индекс массы тела ≥ 25 кг/м² (ОШ 10,57 [0,95 % ДИ 3,29 – 33,92] $p = 0,00006$) и III ФК ХСН (ОШ 7,78 [0,95 % ДИ 1,89 – 31,99] $p = 0,004$). Кроме того, сахарный диабет 2 типа (В-коэффициент = 11,73; $p = 0,004$), ФП (В-коэффициент = 7,17; $p = 0,02$) и мужской пол (В-коэффициент = 7,18; $p = 0,004$) были ассоциированы с более высоким уровнем РСДЛА после оперативного лечения клапанной патологии. Наличие хронической болезни почек 3А – 5 стадии было ассоциировано со снижением TAPSE (В-коэффициент = -0,28; $p = 0,04$).

Для более точного выявления факторов риска сохранения ЛГ после хирургической коррекции ППС МК, пациенты с дооперационной ЛГ были разделены на 3 подгруппы по данным ЭхоКГ в разные точки послеоперационного периода: подгруппа А – отсутствие динамики или возрастание уровня РСДЛА, подгруппа В – снижение РСДЛА в пределах 1 – 25 %, подгруппа С – снижение РСДЛА более 25 %.

Уменьшает шанс даже небольшого регресса ЛГ (подгруппа В) на 7 сутки перенесенная до коррекции ППС МК новая коронавирусная инфекция (ОШ 0,29 [0,95 % ДИ 0,09 – 0,99] $p = 0,04$), III ФК ХСН (ОШ 0,19 [0,95 % ДИ 0,07 – 0,59] $p = 0,003$). На значительный регресс ЛГ в течение 1 послеоперационного месяца влиял анамнез курения (ОШ 0,09 [0,95 % ДИ 0,01 – 0,91] $p = 0,04$). При этом, более легкие (II ФК ХСН), но мультиморбидные больные более старшего возраста почти в 3 раза чаще относились к подгруппе В в течение 1 месяца (ОШ 2,97 [0,95 % ДИ 1,01 – 8,66] $p = 0,04$). В течение 1 года наличие дооперационного стеноза МК (ОШ 0,09 [0,95 % ДИ 0,009 – 0,93] $p = 0,04$), хроническая болезнь

почек 3А – 5 стадии (ОШ 0,06 [0,95 % ДИ 0,006 – 0,66] $p = 0,02$) и дополнительная коррекция ППС аортального клапана (ОШ 0,16 [0,95 % ДИ 0,04 – 0,59] $p = 0,006$) также снижают регресс ЛГ.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ППС МК, нуждающиеся в хирургической коррекции порока (медиана возраста 60,0 лет; 55 % мужчин) представлены в 47,6 % случаях ревматической этиологией порока, в 56,3 % – различными формами фибрилляции предсердий и в 61,2 % наличием признаков ЛГ (расчетное систолическое давление в легочной артерии ≥ 38 мм рт. ст.) по данным ЭхоКГ, а также высокой коморбидностью: у 59,2 % – избыточная масса тела или ожирение, у 73,8 % – артериальная гипертензия, у 41,6 % – хроническая болезнь почек 3А стадии и выше.

2. Пациенты, нуждающиеся в хирургической коррекции ППС МК, характеризуются низкими показателями физического и психического компонентов здоровья (по шкале оценки качества жизни SF-36). Увеличение возраста пациента и факт наличия фибрилляции предсердий ассоциируется с более низким значением физического здоровья (В-коэффициент = -0,21; $p = 0,014$ и В-коэффициент = -6,39; $p = 0,002$, соответственно), а мужской пол – с более высоким уровнем тревоги (В-коэффициент = 3,58; $p = 0,002$) и депрессии (В-коэффициент = 3,04; $p = 0,002$), оцененными исходно с помощью опросника HADS.

3. Выраженность структурно-функциональных нарушений правого желудочка у пациентов до коррекции ППС МК, представленная показателями его систолической функции по данным двух- и трехмерной ЭхоКГ, а также сердечно-сосудистым сопряжением правого желудочка – легочной артерии коррелирует со степенью тяжести ремоделирования легочного артериального сосудистого русла, оцененного инвазивным методом (TAPSE: $r = -0,59$; $p = 0,001$; FAC правого желудочка: $r = -0,64$; $p = 0,0003$; TAPSE/ПСДЛА: $r = -0,68$; $p = 0,00004$; GLPS RVwt: $r = 0,80$; $p = 0,0003$) с уровнем среднего давления в легочной артерии; ФВ ПЖ по данным трехмерной ЭхоКГ с уровнем систолического давления в легочной

артерии ($r = -0,89$; $p = 0,02$); деформация свободной стенки правого желудочка с величиной ЛСС ($r = 0,90$; $p = 0,00002$). Кроме того, показатели систолической функции правого желудочка коррелируют с уровнем маркеров миокардиального напряжения (FAC ПЖ с уровнем ST-2 ($r = -0,32$; $p = 0,02$), TAPSE с уровнем NT-proBNP ($r = -0,50$; $p = 0,0003$), величина TAPSE/PCДЛА с концентрацией NT-proBNP ($r = -0,43$; $p = 0,002$)), а также с качеством жизни (TAPSE и продольная деформация свободной стенки правого желудочка с физическим компонентом здоровья ($r = 0,31$; $p = 0,02$ и $r = -0,44$; $p = 0,02$, соответственно).

4. У пациентов с ППС МК признаки ЛГ выявляются у 61,2 % по данным трансторакальной эхокардиографии (расчетное систолическое давление в легочной артерии >38 мм рт. ст.). У 75 % при инвазивной диагностике выявляется изолированная посткапиллярная форма легочной гипертензии, у других – смешанная пост-/прекапиллярная форма легочной гипертензии. Наличие ЛГ у пациентов с ППС МК ассоциировано с более низкими показателями качества жизни (ролевое физическое функционирование) и более тяжелым клиническим статусом, в том числе большим распространением фибрилляции предсердий и хронической болезни почек 3А и выше стадии.

5. Факторами, связанными с ЛГ и правожелудочковой недостаточностью до хирургической коррекции ППС МК являются: анамнез курения, ассоциированный с повышением расчетного систолического давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ на В-коэффициент = 5,97; $p = 0,04$; наличие фибрилляции предсердий, ассоциированной со снижением систолической функции правого желудочка в виде показателя TAPSE на В-коэффициент = -0,41; $p = 0,007$ и с увеличением базального размера правого желудочка (В-коэффициент = 0,33; $p = 0,03$).

6. Послеоперационное ремоделирование миокарда у пациентов в течение года после коррекции ППС МК, помимо улучшения структурно-функциональных показателей левых камер сердца проявляется обратным ремоделированием правого желудочка. Особенно выражен процесс обратного ремоделирования правых камер сердца для пациентов группы с исходной ЛГ, что проявилось в улучшении фракционного изменения площади правого желудочка на медиану

$\Delta 14,5$ %, фракции выброса правого желудочка на медиану $\Delta 44,8$ % по 3Д ЭхоКГ и сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка – легочной артерии на медиану $\Delta 39,6$ % и деформации правого желудочка на медиану $\Delta 15,6$ %.

7. Степень обратного ремоделирования миокарда в течение года после операции коррелирует с исходными показателями гемодинамики малого круга кровообращения (через месяц после операции величина фракции выброса правого желудочка по данным 3Д ЭхоКГ ($r = -0,65$; $p = 0,03$), сердечно-сосудистое сопряжение правого желудочка – легочной артерии ($r = -0,43$; $p = 0,048$) и продольная деформация свободной стенки правого желудочка ($r = 0,54$; $p = 0,007$) имеют связь с уровнем среднего давления в легочной артерии по данным катетеризации правых отделов сердца до операции; величина продольной деформации левого желудочка ($r = 0,55$; $p = 0,02$) и свободной стенки правого желудочка ($r = 0,60$; $p = 0,003$) после коррекции ППС МК имеет умеренную прямую связь с уровнем легочного сосудистого сопротивления до операции). Через год после операции динамика расчетного систолического давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ коррелирует с динамикой показателей качества жизни (со степенью ограничения в объеме физических нагрузок при самообслуживании ($r = -0,49$; $p = 0,003$), жизненной активностью ($r = -0,47$; $p = 0,004$) и ментальным здоровьем ($r = -0,38$; $p = 0,03$) по данным опросника SF-36), а также коррелирует с концентрацией в крови маркера миокардиального напряжения – NT-proBNP ($r = 0,61$; $p = 0,003$).

8. Сохранение признаков ЛГ по данным ЭхоКГ (расчетное систолическое давление в легочной артерии 38 и более мм рт. ст.) через месяц после хирургической коррекции ППС МК характерно для пациентов мужского пола (3,73 [0,95 % ДИ 1,24 – 11,23] $p = 0,02$), лиц с избыточной массой тела или ожирением (10,57 [0,95 % ДИ 3,29 – 33,92] $p = 0,00006$), при наличии более тяжелого функционального класса хронической сердечной недостаточности (7,78 [0,95 % ДИ 1,89 – 31,99] $p = 0,004$) до вмешательства.

С отсутствием снижения более 25 % в течение года от уровня исходного расчетного систолического давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ ассоциируется поражение МК по типу стеноза (0,09 [0,95 % ДИ 0,009 – 0,93]

p = 0,04), увеличение объема хирургического вмешательства с дополнительной коррекцией аортального помимо митрального клапана (0,16 [0,95 % ДИ 0,04 – 0,59] p = 0,006), анамнез курения (0,09 [0,95 % ДИ 0,01 – 0,91] p = 0,04), перенесенная до операции новая коронавирусная инфекция (0,29 [0,95 % ДИ 0,09 – 0,99] p = 0,04) и хроническая болезнь почек 3А стадии и выше (0,06 [0,95 % ДИ 0,006 – 0,66] p = 0,02).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ППС МК и наличием ЛГ необходимо выполнять расширенный протокол трансторакальной ЭхоКГ с целью детальной оценки состояния ремоделирования правых камер сердца с использованием современных маркеров дисфункции ПЖ, отражающих тяжесть гемодинамических нарушений и послеоперационный прогноз:

- a. Оценка систолической функции ПЖ с использованием параметров двумерной и трехмерной ЭхоКГ: систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, фракционное изменение площади правого желудочка, деформация свободной стенки правого желудочка, а также фракция выброса правого желудочка.
- b. Оценка параметра сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка – легочной артерии, представленного отношением систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана к расчетному систолическому давлению в легочной артерии (TAPSE/PCДЛА).

2. Учитывая неблагоприятное влияние факта избыточной массы тела/ожирения, сахарного диабета 2 типа, курения на послеоперационную динамику легочной гипертензии необходимо всем пациентам с пороками митрального клапана в программу вторичной профилактики включать мероприятия, направленные на коррекцию модифицируемых факторов риска.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК

1. Ляпина, И. Н. Фенотип пациентов с легочной гипертензией вследствие патологии левых отделов сердца: особенности патофизиологии и дифференциальной диагностики / И. Н. Ляпина, Ю. Е. Теплова (Кузьмина), Т. В. Мартынюк // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 118–129.

2. Ляпина, И. Н. Детерминанты прогноза и тактика ведения пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с патологией левых камер сердца: систематический обзор / И. Н. Ляпина, Ю. Е. Теплова (Кузьмина), Т. В. Мартынюк // **Российский кардиологический журнал**. Образование. – 2023. – Т. 28, № S1. – С. 76–91.

3. Эффект ранней послеоперационной реабилитации с аэробными нагрузками на динамику функционального статуса и ремоделирование сердца у пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца / И. Н. Ляпина, В. А. Шалева, Ю. Е. Теплова (Кузьмина), С. А. Помешкина, О. Л. Барбараш // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 29–38.

Свидетельство о государственной регистрации базы данных

4. Регистр пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца с персонализированным выбором программы послеоперационной реабилитации : база данных 2022621335 / И. Н. Ляпина, С. А. Помешкина, О. Л. Барбараш, В. А. Шалева, Ю. Е. Теплова (Кузьмина); заявитель и правообладатель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». – № 2022621217; заявл. 30.05.2022; опубл. 06.06.2022, Бюл. № 6.

Материалы конференций

5. «Портрет» пациентов с легочной гипертензией на фоне приобретенного порока митрального клапана сердца до хирургической коррекции / Ю. Е. Теплова (Кузьмина), И. Н. Ляпина, В. А. Шалева, О. К. Кузьмина, А. В. Евтушенко, О. Л. Барбараш // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2021. – Т. 10, № S2. Прил. Всероссийская научно-практическая конференции с международным участием «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». – С. 83–88.

6. Центер, И. М. Влияние различных факторов на качество жизни пациентов с приобретенными митральными пороками / И. М. Центер, Ю. Е. Теплова (Кузьмина), Н. В. Кондюкова // **Проблемы медицины и биологии : материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов**. – Кемерово, 2020. – С. 308–310.

7. Особенности структурно-функционального состояния сердца и легочного сосудистого русла при различных фенотипах легочной гипертензии / И. Н. Таран, Ю. Е. Теплова (Кузьмина), М. А. Саидова, Т. В. Мартынюк // **Сборник тезисов XI**

международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2022. – С. 236–239.

8. Клиническая характеристика пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с пороком митрального клапана, до кардиохирургической коррекции / Ю. Е. Теплова (Кузьмина), И. Н. Ляпина, О. К. Кузьмина, А. В. Евтушенко, О. Л. Барбараш // Материалы X Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2021. – С. 39–40.

9. Особенности течения заболевания у пациента с комбинированной пре-посткапиллярной формой легочной гипертензии после успешной хирургической коррекции митрального порока сердца / Ю. Е. Теплова (Кузьмина), И. Н. Ляпина, А. В. Евтушенко, О. Л. Барбараш // Легочная гипертензия – 2021: сб. тр. IX Всероссийского конгресса. – Москва, 2021. – С. 21–22.

10. The effect of early rehabilitation with physical aerobic exercises on the functional status and quality of life in patients after surgical correction of valvular heart disease / P. N. Zavyrylina, I. N. Lyapina, V. A. Shaleva, Yu. E. Teplova (Kuzmina), S. A. Pomeshkina, O. L. Barbarash // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № S1. Прил. Всероссийская научно-практическая сессия молодых ученых «Наука-практике». – С. 50.

11. Осинцев, Е. С. Характер динамики ремоделирования сердца у пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с приобретенным пороком митрального клапана / Е. С. Осинцев, И. Н. Ляпина, Ю. Е. Теплова (Кузьмина) // Проблемы медицины и биологии : материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Кемерово, 2022. – С. 271–274.

12. Особенности клинического статуса и ремоделирования сердца у пациентов с легочной гипертензией и приобретенным пороком митрального клапана до его хирургической коррекции / Ю. Е. Теплова (Кузьмина), И. Н. Ляпина, И. Н. Сизова, А. В. Евтушенко, О. Л. Барбараш // X Евразийский конгресс кардиологов : тезисы. – Москва, 2022. – С. 38–39.

13. Теплова (Кузьмина), Ю. Е. Динамика фенотипа пациентов с легочной гипертензией на фоне приобретенного порока митрального клапана сердца после кардиохирургического лечения / Ю. Е. Теплова (Кузьмина) // Материалы Третьего Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – Томск, 2022. – С. 184–188.

14. Изучение динамики «портрета» пациента с легочной гипертензией после хирургической коррекции митрального порока сердца / Ю. Е. Теплова (Кузьмина), И. Н. Ляпина, А. В. Евтушенко, О. Л. Барбараш // Сборник тезисов XII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2022. – С. 281–284.

15. Вклад коморбидного статуса в динамику течения легочной гипертензии у пациентов, подвергающихся кардиохирургической коррекции приобретенного порока сердца / И. Н. Ляпина, Ю. Е. Теплова (Кузьмина), В. А. Шалева, Е. В.

Дрень, А. В. Евтушенко, О. Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S7. Доп. вып. Форум молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях». – С. 26.

16. Теплова (Кузьмина), Ю. Е. Факторы, ассоциированные с сохранением легочной гипертензии у пациентов после хирургической коррекции митрального порока сердца / Ю. Е. Теплова (Кузьмина), И. Н. Ляпина // XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов : тезисы докладов. – Москва, 2022. – С. 206.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КЖ – качество жизни
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
ЛА – легочная артерия
ЛГ – легочная гипертензия
МК – митральный клапан
ПЖ – правый желудочек
ППС – приобретенный порок сердца
РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии
РсрДЛА – расчетное среднее давление в легочной артерии
СС сопряжение ПЖ – ЛА – сердечно-сосудистое сопряжение правый
желудочек – легочная артерия
ТК – трикуспидальный клапан
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография
FAC ПЖ – фракционное изменение площади ПЖ
GLPS RVwt – деформация миокарда свободной стенки ПЖ
Me Δ – медиана дельты (разности) значения
NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
SF-36 – опросник «SF-36 health status survey»
sST2 – растворимая форма стимулирующего фактора роста,
экспрессируемого геном 2
TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана