

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»**

На правах рукописи

Ляпина Ирина Николаевна

**ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКАХ
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО
ПРОГНОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПОВ ПАЦИЕНТОВ
И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Мартынюк Тамила Витальевна

Кемерово – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1 Эпидемиология пороков сердца. Современный фенотип пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца	21
1.2 Факторы, связанные с изменением фенотипа пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца.....	26
1.3 Предикторы прогноза у кардиохирургических пациентов с приобретенным пороком митрального клапана.....	33
1.3.2 Функция правого желудочка как предиктор прогноза кардиохирургических пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца..	37
1.4 Легочная гипертензия как фактор неблагоприятного прогноза при приобретенных пороках сердца	42
1.4.1 Определение и гемодинамическая классификация легочной гипертензии на фоне патологии левых камер сердца	42
1.4.2 Патофизиологические аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца	45
1.4.3 Факторы, влияющие на тяжесть и тип легочной гипертензии до хирургической коррекции приобретенного порока клапанов сердца	48
1.4.4 Ассоциация дооперационной легочной гипертензии с периоперационным прогнозом пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца	50
1.4.5 Факторы, влияющие на сохранение легочной гипертензии после коррекции приобретенных пороков клапанов сердца	53
1.4.6 Подходы к ведению пациентов с легочной гипертензией после хирургической коррекции приобретенного порока сердца	56
1.5 Основные ограничения в организации помощи пациентам с приобретенными пороками сердца.....	58
1.6 Возможности и ограничения послеоперационной реабилитации пациентов с приобретенными пороками сердца	61

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	66
2.1 Общая характеристика пациентов. Дизайн исследования	66
2.2 Регистровое исследование для оценки динамики фенотипа пациентов с пороками клапанов сердца (2012–2023 гг.).....	70
2.3 Подисследования для выявления факторов неблагоприятного периперационного течения заболевания и разработки эффективных мер вторичной профилактики неблагоприятных исходов хирургической коррекции порока митрального клапана.....	71
2.3.1 Изучение периперационной динамики легочной гипертензии у пациентов с пороком митрального клапана (подисследование 1).....	73
2.3.2 Изучение ассоциации висцерального, в том числе эпикардального, ожирения с особенностями периперационного ремоделирования камер сердца у пациентов после коррекции митрального порока (подисследование 2).....	76
2.3.3 Разработка программы послеоперационной реабилитации пациентов после коррекции митрального порока (подисследование 3)	78
2.3.3.1 Разработка программы ранней стационарной реабилитации пациентов после хирургической коррекции порока митрального клапана (этап I)	79
2.3.3.2 Разработка программы комплексной послеоперационной физической реабилитации у пациентов после хирургической коррекции порока митрального клапана с использованием дистанционных технологий (этап II).....	85
2.4 Методы обследования	96
2.4.1 Трансторакальная эхокардиография	96
2.4.2 Мультиспиральная компьютерная томография.....	97
2.4.3 Тест 6-минутной ходьбы	98
2.4.4 Кардиопульмональное нагрузочное тестирование	99
2.4.5 Катетеризация правых камер сердца	100
2.4.6 Оценка качества жизни (опросник SF-36) и эмоционального состояния (опросник HADS) пациента.....	101
2.4.7 Лабораторные методы обследования	102
2.4.8 Интраоперационная биопсия ткани легкого	103

2.4.9 Интраоперационная биопсия жировой ткани (подкожной жировой ткани и эпикардальной жировой ткани) (подисследование 2).....	104
2.4.10 Статистический анализ	109
ГЛАВА 3 ДИНАМИКА ФЕНОТИПА ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА С ПОКАЗАНИЯМИ К ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ 12-ЛЕТНЕГО ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ).....	112
3.1 Динамика фенотипа пациентов с клапанной болезнью сердца различного генеза, подвергающихся кардиохирургической коррекции в период с 2012 по 2023 год.	112
3.2 Динамика фенотипа пациентов с пороком митрального клапана неинфекционного генеза в период 2012–2023 гг.	124
3.3 Оценка распространенности недостаточности трикуспидального клапана неинфекционного генеза в рамках сочетанных двухклапанных и трехклапанных пороков сердца	127
ГЛАВА 4 СОВРЕМЕННЫЙ ФЕНОТИП ПАЦИЕНТА С МИТРАЛЬНЫМ ПОРОКОМ И ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ФАКТОРЫ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ВЫСОКОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ДО ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНОГО ПОРОКА.....	142
4.1 Общая характеристика пациентов и характер ремоделирования камер сердца до хирургической коррекции митрального порока в зависимости от наличия легочной гипертензии	144
4.2 Морфологические особенности легочной ткани и сосудов легких у кардиохирургических пациентов с приобретенным пороком митрального клапана и легочной гипертензией.....	151
4.2.1 Сравнение прижизненной морфологической картины легочной ткани и сосудов легких у кардиохирургических пациентов с митральным пороком в зависимости от наличия легочной гипертензии	152
4.2.2 Клиническое течение легочной гипертензии в зависимости от гемодинамического типа и гистологической картины микрососудистого русла	

легких у пациентов, подвергающихся хирургической коррекции митрального порока	158
4.3 Особенности интраоперационного и раннего послеоперационного периодов у больных с митральным пороком в зависимости от наличия легочной гипертензии	166
4.4 Динамика степени выраженности и гемодинамических особенностей легочной гипертензии с учетом фенотипа пациентов, как критерия эффективности проводимого кардиохирургического вмешательства при приобретенной патологии митрального клапана.....	169
4.4.1 Периоперационная динамика показателей ремоделирования сердца у пациентов с митральным пороком в зависимости от наличия легочной гипертензии до операции	170
4.4.2 Факторы, определяющие риск сохранения легочной гипертензии по данным эхокардиографии после хирургической коррекции порока митрального клапана	179
4.4.3 Поиск предикторов регресса легочной гипертензии согласно данным катетеризации правых камер после коррекции митрального порока	186
4.5 Особенности периоперационной динамики в зависимости от выделенных моделей фенотипов пациентов с легочной гипертензией и пороком митрального клапана.....	190
ГЛАВА 5 АССОЦИАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ ОЖИРЕНИЯ С ХАРАКТЕРОМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С МИТРАЛЬНЫМ ПОРОКОМ.....	223
5.1 Ассоциация площади висцеральной жировой ткани и объема эпикардальной жировой ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии с ремоделированием камер сердца до коррекции порока митрального клапана.....	226
5.2 Адипокиновый статус и его связь с особенностями ремоделирования сердца у пациентов с пороком МК до его хирургической коррекции	233
5.3 Периоперационная динамика показателей эхокардиографии у пациентов после хирургической коррекции приобретенного порока митрального клапана в зависимости от наличия висцерального и эпикардального ожирения	240

5.4 Особенности течения послеоперационного периода у пациентов после коррекции порока митрального клапана в зависимости от наличия висцерального и эпикардиального ожирения	254
ГЛАВА 6 РАЗРАБОТКА СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К КОМПЛЕКСНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА.....	265
6.1 Оценка эффективности и безопасности программы ранней физической реабилитации после коррекции пороков сердца	266
6.2 Анализ эффективности комплексной программы послеоперационной физической реабилитации с использованием дистанционных технологий у пациентов после хирургической коррекции порока митрального клапана	275
6.2.1 Эффективность программы ранней реабилитации с применением дистанционных технологий на амбулаторном этапе у пациентов после хирургической порока митрального клапана	276
6.2.2 Анализ отдаленной эффективности и безопасности комплексной программы физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции порока митрального клапана.....	284
6.3 Поиск факторов, ассоциированных с достижением комбинированной конечной точки эффективности коррекции порока и послеоперационной реабилитации ...	290
6.3.1 Предикторы достижения комбинированной конечной точки в раннем послеоперационном госпитальном периоде	290
6.3.2 Предикторы достижения комбинированной конечной точки эффективности операции и реабилитации через год после коррекции митрального порока	293
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	309
ВЫВОДЫ	334
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	339
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	342
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	344

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Приобретенные пороки сердца (ППС) поражают миллионы людей во всем мире и оказывают серьезное влияние на систему здравоохранения, до сих пор оставаясь плохо диагностируемой патологией с выявлением на поздних стадиях заболевания, наличием неравенства в диагностических и лечебных технологиях в различных регионах мира и страны [6, 11, 263].

За последнее десятилетие наблюдается изменение фенотипа пациентов с пороками митрального клапана (МК), представленное более старшим возрастом пациентов на момент коррекции порока, отягощенным коморбидным статусом, и как следствие, более тяжелыми проявлениями ремоделирования миокарда и нарушениями внутрисердечной гемодинамики, гемодинамики малого круга кровообращения [23, 105]. Тяжелая легочная гипертензия (ЛГ) по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) верифицируется у 30–40 % пациентов с митральным стенозом, более чем у 38 % пациентов с вторичной недостаточностью МК [19, 211, 225].

Несмотря на успешную коррекцию порока МК и сохранную функцию левого желудочка (ЛЖ), дезадаптивное ремоделирование миокарда и ЛГ в отдаленном периоде после операции может сохраняться более, чем у 40 % пациентов [19, 121, 176, 207, 224]. В свою очередь, наличие дооперационной ЛГ и ее тяжесть, а также наличие правожелудочковой недостаточности, ассоциируются с повышением риска как ранней госпитальной летальности, так и отдаленных неблагоприятных исходов при условии их сохранения после коррекции порока МК [173, 203, 209, 213].

Требуется совершенствование подходов к предоперационной подготовке пациентов, подвергающихся коррекции порока МК, направленных на анализ факторов, ассоциированных с неблагоприятным периоперационным ремоделированием камер сердца и сохранением ЛГ после операции;

модификацию/компенсацию коморбидной патологии; изменение образа жизни пациента и подходов к медикаментозному лечению еще на этапе до операции.

Одним из путей управления рисками нежелательных событий после коррекции порока является своевременная инициация послеоперационной реабилитации. Доказано, что активизация больного в первые сутки после операции с быстрым расширением режимов двигательной активности при неосложненном течении интраоперационного и ближайшего послеоперационного периодов является одним из главных принципов реабилитации и предупреждает развитие бронхолегочных осложнений, ортостатической гипотензии и тахикардии, тромбоза вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии, вызванных длительной гипокинезией [10, 240].

До сих пор остается ряд нерешенных вопросов реабилитации пациентов после хирургической коррекции ППС неинфекционного генеза, выполненной в условиях искусственного кровообращения (ИК) с проведением срединной стернотомии. Отсутствуют результаты крупных рандомизированных исследований, которые бы отвечали на вопросы, касающиеся выбора сроков начала «активной» послеоперационной реабилитации, выбора интенсивности и продолжительности нагрузок, выделения наиболее значимых факторов, ограничивающих участие пациента в программах ранней реабилитации или факторов, ассоциирующихся с ее неэффективностью. Остается неопределенным оптимальный протокол тренировок в рамках стационарного этапа реабилитации, а также когорта пациентов с ППС, в которой использование такого подхода было бы безопасным и наиболее эффективным. В связи с чем, необходима разработка персонифицированной программы трехэтапной послеоперационной реабилитации (на стационарном и амбулаторном этапах).

Разработке комплексного подхода к вторичной профилактике нежелательных событий в периоперационном периоде коррекции порока митрального клапана у коморбидных пациентов с легочной гипертензией посвящено данное исследование.

Степень разработанности темы исследования

Особенности ЛГ в пред- и послеоперационном периодах коррекции ППС, ее вклад в отдаленный прогноз пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, изучался в ряде работ зарубежных исследователей Corciova F. С., Al-Wsabi N., Genuardi M. V., Ratwatte S., Briongos S., Bermejo J., Figuero Gencoglu F., Yang B. [132, 173, 179, 203, 207, 209, 245, 249, 253]. Проводимые исследования, в основном, ограничивались ретроспективным изучением нарушений гемодинамики малого круга кровообращения у лиц после хирургической коррекции порока МК, не включая в анализ расширенный протокол ЭхоКГ оценкой миокардиального ремоделирования как левых, так и правых камер сердца, и инвазивную идентификацию гемодинамического типа ЛГ, не акцентируя внимание на потенциально новые маркеры коморбидного статуса и компоненты висцерального ожирения, как составляющих различных фенотипов пациентов.

Основные принципы послеоперационной реабилитации разработаны для пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в работах Барбараш О. Л., Помешкиной С. А., Ляминой Н. П., Аронова Д. М., Бокерия Л. А., Аргуновой Ю. А., Иноземцевой А. А., Savage P. D. и Doyle M. P. [5, 7, 10, 12, 72, 73, 87, 109, 240]. До сих пор не разработана единая программа реабилитации для пациентов после хирургической коррекции клапанной патологии, поэтому остаются спорные вопросы, связанные с обоснованием сроков начала физических тренировок, их интенсивности и длительности. Опубликованные результаты работ авторов Бокерия Л. А., Ennis S. и Tabet J. Y. [58, 90, 131, 138] не достаточны для формирования представления об оптимальных протоколах послеоперационной реабилитации пациентов с ППС, а также категории пациентов, которым данный подход будет наиболее эффективен.

С учетом доказанной ассоциации ЛГ с неблагоприятным характером периоперационного течения пациентов с пороком МК, а также несовершенством подходов к вторичной профилактике нежелательных событий у данных пациентов, изучение современного фенотипа кардиохирургических пациентов с пороками МК и ЛГ с выделением потенциально модифицируемых факторов, влияющих на

периоперационный прогноз, и разработкой персонифицированной программы послеоперационной реабилитации является актуальным.

Гипотеза исследования

Сочетание порока митрального клапана и легочной гипертензии формирует особый фенотип кардиохирургических пациентов, который характеризуется особенностями клапанного поражения, ремоделирования миокарда и легочного сосудистого русла, коморбидного статуса. Выделение модифицируемых факторов риска неблагоприятной периоперационной динамики легочной гипертензии у пациентов с пороком митрального клапана позволит оптимизировать подходы к вторичной профилактике и улучшить прогноз.

Цель исследования

На основании изучения фенотипа пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с пороками митрального клапана, разработать и обосновать эффективные подходы вторичной профилактики и управления периоперационным прогнозом.

Задачи исследования

1. В рамках одноцентрового регистрового исследования провести анализ 12-летней динамики фенотипа кардиохирургических пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца и идентифицировать факторы, связанные с неблагоприятным послеоперационным исходом.

2. Изучить современный фенотип пациента с приобретенным пороком митрального клапана неинфекционного генеза и дооперационной легочной гипертензией в зависимости от демографических, клинико-функциональных, гемодинамических характеристик, профиля сопутствующей патологии.

3. Сопоставить параметры тяжести легочной гипертензии с морфологическими особенностями легочной ткани и сосудов легких у пациентов с

приобретенными пороками митрального клапана, подвергающихся кардиохирургическому вмешательству.

4. Выделить модели фенотипов пациентов с легочной гипертензией на фоне приобретенного порока митрального клапана, ассоциированные с неблагоприятным послеоперационным прогнозом.

5. Определить факторы, ассоциирующиеся с характером послеоперационной динамики, степени выраженности и гемодинамических особенностей легочной гипертензии, как критериев эффективности проводимого кардиохирургического вмешательства при приобретенных пороках митрального клапана.

6. Идентифицировать связь составляющих висцерального, в том числе эпикардального ожирения с характером периоперационного ремоделирования миокарда у пациентов, подвергающихся хирургической коррекции приобретенного порока митрального клапана.

7. Разработать программу комплексной послеоперационной реабилитации на основании фенотипических особенностей пациентов, перенесших операцию по коррекции приобретенного порока митрального клапана.

Научная новизна исследования

Впервые научно обосновано применение комплексного диагностического подхода к верификации легочной гипертензии и ее гемодинамического типа у кардиохирургических пациентов с пороком митрального клапана с включением расширенного протокола трансторакальной эхокардиографии и параметров гемодинамики малого круга кровообращения при катетеризации правых камер сердца, оценки морфометрических особенностей сосудов легких. Расширение протокола трансторакальной эхокардиографии с анализом не только параметров тяжести порока и дисфункции левого желудочка, но и оценкой миокардиальной деформации желудочков, систолической функции правого желудочка по данным двумерной (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана – TAPSE, фракционное изменение площади правого желудочка) и трехмерной эхокардиографии (фракция выброса правого желудочка), сердечно-сосудистого

сопряжения правого желудочка и легочной артерии позволяет повысить точность оценки сохраняющегося дезадаптивного ремоделирования и дисфункции миокарда в периоперационном и отдаленном послеоперационном периодах коррекции порока митрального клапана. Проведение инвазивной оценки нарушений гемодинамики малого круга кровообращения позволяет установить гемодинамический тип легочной гипертензии у пациентов с пороком митрального клапана. Более часто у больных выявляется комбинированная пост-/прекапиллярная легочная гипертензия с менее благоприятным ремоделированием правого желудочка и легочного сосудистого русла.

Впервые по результатам кластерного анализа выделено три модели фенотипов пациентов с дооперационной легочной гипертензией, подвергающихся хирургической коррекции порока митрального клапана, на основе анализа характера клапанного поражения, демографических характеристик пациентов, особенностей коморбидного статуса и нарушений гемодинамики малого круга кровообращения. Выделены неблагоприятные и благоприятный фенотипы, принципиально различающиеся особенностями периоперационного миокардиального ремоделирования, качеством жизни и толерантностью к физической нагрузке через год после операции. Идентифицированы факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятной динамикой легочной гипертензии после коррекции порока митрального клапана: поражение митрального клапана по типу стеноза, наличие дооперационной фибрилляции предсердий, наличие сахарного диабета 2 типа, сочетанное вмешательство на митральном и аортальном клапанах, наличие ожирения. Впервые продемонстрирована ассоциация эпикардиального ожирения, оцененного с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, с неблагоприятным периоперационным ремоделированием правых камер сердца.

Впервые разработан и научно обоснован подход комплексной трехэтапной послеоперационной реабилитации пациентов, перенесших хирургическую коррекцию порока митрального клапана, который построен на ранней инициации персонализировано подобранных физических тренировок умеренной интенсивности на тредмиле (в рамках I и II стационарных этапов) и амбулаторной

реабилитации с использованием дистанционных технологий. Впервые продемонстрирована безопасность и эффективность комплексной программы реабилитации, приводящей к улучшению функционального статуса и приверженности к физической активности через год после операции.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В течение последнего десятилетия меняющийся фенотип пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца, характеризующийся постарением пациентов и наличием отягощенного коморбидного фона на момент коррекции порока, обосновывает изменение подходов к дооперационной диагностике, расширению показаний к хирургическому вмешательству и необходимости модификации образа жизни/факторов кардиоваскулярного риска еще на дооперационном этапе.

Расширение протокола дооперационного обследования пациентов, подвергающихся хирургической коррекции порока митрального клапана, может быть использовано для объективизации фенотипа пациентов, характера течения легочной гипертензии, оценки эффективности самого вмешательства и прогноза.

Разработанная программа комплексной послеоперационной реабилитации, включающая ранние физические тренировки на тредмиле и амбулаторную реабилитацию с использованием дистанционных технологий пациентов после коррекции приобретенного порока митрального клапана позволяет улучшить функциональное состояние, предупреждая низкую приверженность пациентов к физической активности в течение года после операции.

Результаты исследования позволили сформировать модели прогнозирования риска недостижения у пациентов оптимального эффекта кардиохирургического вмешательства и послеоперационной реабилитации с использованием показателей демографического статуса, характера клапанного поражения и коморбидной патологии, особенностей ремоделирования правого желудочка и нарушений гемодинамики малого круга кровообращения.

Разработанные рекомендации должны быть использованы в практическом здравоохранении на стационарном и амбулаторном этапах ведения пациентов с ППС и кардиохирургическими вмешательствами.

Методология и методы исследования

Методология настоящего исследования основана на результатах исследований отечественных и зарубежных авторов в области изучения легочной гипертензии на фоне клапанной патологии сердца, а также разработке подходов к послеоперационной реабилитации пациентов. Для решения поставленных задач помимо стандартных неинвазивных клинико-инструментальных методов исследования, проводились трехмерная ЭхоКГ, мультиспиральная компьютерная томография, оценка биомаркеров крови (маркеры миокардиального напряжения и адипокинового статуса), морфометрическое исследование ткани легкого и сосудов легких при интраоперационной биопсии, экспрессия генов адипокинов и иммуноблотинг белков адипокинов из эпикардальной и подкожно-жировой ткани, проводилось анкетирование пациентов на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово (НИИ КПССЗ). Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке.

Внедрение результатов работы

Положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в практику клинических подразделений ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово), ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. академика Л. С. Барбараша» (г. Кемерово), ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва), НИИ ККБ № 1 имени профессора С. В. Очаповского (г. Краснодар). Полученные данные используются при обучении студентов, ординаторов, аспирантов и врачей на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Кемерово), а также врачей и ординаторов по специальности «Кардиология» и «Функциональная диагностика» в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва).

Положения, выносимые на защиту

1. Фенотип пациентов, имеющих показания к хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца, изменился: увеличился возраст на 5 лет; превалирует поражение аортального клапана и дегенеративный генез пороков; расширяется коморбидный статус за счет увеличения доли пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Наличие легочной гипертензии, выявляемой у 12,9 % пациентов с пороками клапанов сердца (по данным трансторакальной эхокардиографии), является ключевым фактором, увеличивающим риск госпитальной летальности и пятилетней смертности после коррекции порока. Наличие легочной гипертензии у пациентов с митральным пороком неинфекционного генеза (в 21,7 % случаев) ассоциируется с двухкратным повышением шансов пятилетней смертности после операции.

2. Расширение протокола трансторакальной эхокардиографии с анализом не только параметров тяжести порока и дисфункции левого желудочка, но и оценкой миокардиальной деформации желудочков, систолической функции правого желудочка по данным двумерной (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана – TAPSE, фракционное изменение площади правого желудочка) и трехмерной эхокардиографии (фракция выброса правого желудочка), сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка легочной артерии позволяет повысить точность оценки сохраняющегося дезадаптивного ремоделирования и дисфункции миокарда в периоперационном и отдаленном послеоперационном периодах коррекции порока митрального клапана.

3. При инвазивной оценке гемодинамики малого круга кровообращения до коррекции митрального порока пациенты чаще характеризуются наличием комбинированной пост-/прекапиллярной формы легочной гипертензии (62,5 %).

Выраженность легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка косвенно отражают морфометрические изменения сосудов легких по данным интраоперационной биопсии легкого у пациентов с пороком митрального клапана.

4. Неблагоприятный предоперационный фенотип пациентов с пороком митрального клапана и легочной гипертензией характеризуется наличием фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, хронической болезни почек 3А–4 стадии, что отражается в более выраженном дооперационном ремоделировании миокарда левых камер сердца и периоперационной систолической дисфункции правого желудочка, более низкой толерантности к физической нагрузке через год после коррекции порока.

5. Факторами, ассоциирующимися с менее благоприятной послеоперационной динамикой легочной гипертензии по данным трансторакальной эхокардиографии в течение года после кардиохирургической коррекции приобретенных пороках митрального клапана, являются: перенесенная накануне операции новая коронавирусная инфекция, тяжесть функционального класса сердечной недостаточности до операции, анамнез курения, наличие индекса массы тела ≥ 25 кг/м², наличие хронической болезни почек 3А–4 стадии, поражение митрального клапана по типу стеноза, проведение сочетанной коррекции порока митрального и аортального клапанов, уровень расчетного систолического давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст. до операции .

6. Факторами, ассоциирующимися с характером послеоперационной динамики и гемодинамическим типом легочной гипертензии по данным катетеризации правых камер сердца в течение года после коррекции порока митрального клапана являются: наличие дооперационной фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2 типа, сочетанное вмешательство на митральном и аортальном клапанах, степень ожирения, мужской пол. В сохранение изолированной посткапиллярной легочной гипертензии через год после операции наиболее значимый вклад оказывают: поражение митрального клапана по типу стеноза и наличие сахарного диабета 2 типа. Наиболее значимым фактором, повышающим вероятность сохранения комбинированной пост-/прекапиллярной

формы легочной гипертензии через год после операции, является: количество скорректированных клапанов.

7. Наличие висцерального и/или эпикардального ожирения по данным мультиспиральной компьютерной томографии у пациентов с пороком митрального клапана, подвергающихся хирургической коррекции, ассоциируется со значимым ухудшением структурно-функциональных особенностей левых и правых камер сердца до операции. Через год после операции сохраняющееся увеличение правых камер сердца и более выраженная недостаточность трикуспидального клапана имеет связь с наличием дооперационно верифицированного эпикардального ожирения.

8. Персонализированно подобранная программа комплексной послеоперационной реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретенного порока митрального клапана, состоящая из стандартной программы реабилитации и 14-дневного курса ранних физических тренировок на тредмиле умеренной интенсивности, а также амбулаторной реабилитации с использованием дистанционных технологий, демонстрирует безопасность и эффективность в условиях неосложненного послеоперационного периода: на госпитальном этапе отмечается значимое улучшение функционального и эмоционального состояния пациентов, показателей качества жизни, а в течение года после операции - достоверно снижается уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида при лучшей приверженности к физической активности.

Степень достоверности и апробация результатов

Настоящая диссертационная работа была выполнена по плану научно-исследовательской работы в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0002 (период выполнения 2022–2026 гг.) «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской

помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик российской академии наук Барбараш О. Л., № гос. регистрации 122012000364-5 от 20.01.2022). Инструментальные и лабораторные исследования в диссертационной работе проведены при поддержке грантов: Фонда содействиям инновациям «УМНИК-2019» «Разработка технологии комплексной трехэтапной программы реабилитации с использованием дистанционных телемедицинских технологий для пациентов после операции по коррекции приобретенных пороков клапанов сердца»; «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»; № 2022/6 «Эпикардальное и висцеральное ожирение как фактор, определяющий ремоделирование миокарда пациентов, подвергающихся хирургической коррекции приобретенного порока митрального клапана», и при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-75-10031 «Эпикардальное и висцеральное ожирение как фактор, влияющий на ремоделирование миокарда и сосудов легких после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца».

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной мощностью выборки ($n = 1697$ человек), использованием современных и адекватных методов инструментального и лабораторного исследования, непосредственным участием автора во всех этапах исследования, включая сбор первичных данных и их анализ, а также применение адекватных методов статистической обработки полученных результатов.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на заседаниях ученого совета НИИ КПССЗ, Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (Москва, 2019; онлайн 2023, 2024, 2025), Форуме молодых кардиологов (Самара, 2020; Москва, 2022; Кемерово, 2023; Краснодар, 2024; Самара, 2025), Всероссийской конференции «Кардиология на марше!» (Москва, 2020; 2021; 2024), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2021; Казань, 2022; Москва, 2023; Санкт-Петербург, 2024; Казань, 2025), Съезде кардиологов Сибирского Федерального округа (Новосибирск, 2021;

Иркутск, 2023, Томск, 2025), Европейском конгрессе кардиологов (онлайн, 2021), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2021; 2022, 2023), Международном конгрессе «Междисциплинарные аспекты реабилитации при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Кемерово, 2022), Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2022), Всероссийском форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022, 2023), Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2022; 2023; 2024), Зарубежном конгрессе кардиологов Республики Казахстан (Алматы, 2023, 2024), Национальном конгрессе с международным участием Реабилитация – XXI век: традиции и инновации (Санкт-Петербург, 2024), Международном конгрессе «От науки к практике в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 2024), Евразийском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Уфа, 2024), Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность (Москва, 2024, 2025).

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 45 работ, из них – 26 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени (в том числе 25 статей – в журналах, входящих в международные базы данных и системы цитирования), получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 2 свидетельства о регистрации баз данных, опубликована 1 глава в монографии и 15 работ являются материалами конференций, конгрессов и симпозиумов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 375 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав (аналитический обзор литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Текст

диссертации иллюстрирован 41 рисунком, содержит 47 таблиц. Библиографический указатель включает 271 источник, из которых 181 – зарубежные.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Областью исследования представленной диссертационной работы являются: патология клапанов сердца (п. 2), легочная гипертензия (п. 8), медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация сердечно-сосудистых заболеваний (п. 14). Указанная область соответствует направлениям исследования паспорта специальности 3.1.20. Кардиология.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовала во всех этапах выполнения исследования: разработке дизайна исследования и организации его проведения, отборе пациентов, сборе первичного материала, составлении базы данных, статистической обработке и анализе результатов исследования, написании статей, главы монографии, подаче заявок на грант и регистрацию объектов авторского права, представлении результатов на конференциях и конгрессах.

Исследование современного фенотипа пациента с пороком митрального клапана и легочной гипертензией выполнялось совместно с канд. мед. наук Кузьминой Ю. Е., исследование ассоциации висцерального ожирения с ремоделированием миокарда до коррекции порока митрального клапана выполнялось совместно с канд. мед. наук Дрень Е. В.

Автор выражает благодарность зав. лабораторией реабилитации, д-ру мед. наук Аргуновой Ю. А., зав. отделом экспериментальной медицины НИИ КПССЗ, д-ру мед. наук. Кутихину А. Г. за консультативную помощь.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология пороков сердца. Современный фенотип пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца

По прогнозам экспертов, в ближайшие десятилетия бремя приобретенных пороков сердца увеличится, что отразится на росте показателей заболеваемости и смертности. В настоящее время отсутствуют объективные данные о распространенности ППС в популяции, это связано как с неравенством диагностических, так и лечебных подходов во всем мире [6, 11, 18, 92, 148]. Приводимые в научной литературе данные о распространенности ППС явно занижены, поскольку обследование пациентов происходит чаще всего при появлении клинических проявлений дисфункции миокарда или нарушений ритма сердца [6, 119]. Ограниченный доступ к трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) при диагностике ППС, вероятно, приводит к значительному занижению отчетности о данной патологии, особенно в странах с низким - средним уровнем дохода. Кроме того, конкретные причины ППС могут быть неправильно классифицированы, особенно в регионах, где ревматические заболевания сердца (РБС) наиболее распространены [6, 160].

Характеризуя основные тенденции в эпидемиологии самых распространенных ППС следует отметить, что в последнее десятилетие наиболее часто встречаются пороки аортального клапана (АК). Распространенность аортального стеноза (АС) варьируется от 0,2 % в возрасте от 50 до 59 лет, 1,3 % в возрасте от 60 до 69 лет; 3,9 % в возрасте от 70 до 79 лет и 9,8 % в возрасте от 80 до 89 лет [6, 250].

Согласно данным Европейских исследователей, АС является наиболее распространенным пороком в развитых странах, у большинства пациентов основной причиной АС является дегенеративное и кальцинирующее поражение

(81,9 %). Поскольку дегенеративный процесс – медленно текущий, только у 2 % пациентов каждый год АС прогрессирует до гемодинамически значимого [6, 250, 267].

В странах с высоким уровнем дохода существует явное преобладание дегенеративного генеза ППС (особенно с поражением аорты и МК). Кальцинированное поражение клапанов увеличилось в семь раз за последние 30 лет, при этом стандартизированные по возрасту показатели в четыре раза выше в странах с высоким уровнем дохода по сравнению со средним уровнем дохода. Ревматический же генез при АС выявляется у 11,2 %, врожденный – у 5,6 % и у 1,3 % – АС связан с перенесенным инфекционным эндокардитом [6, 188].

В 2024 году более 11347 тысяч протезирований клапанов сердца в условиях ИК выполнено на территории Российской Федерации [11]. Из них протезирование АК занимало первое место по частоте и было выполнено у 8321 пациента (73,34 %) с приростом на 10 % даже с 2023 года. На втором месте были пороки МК, требующие протезирования (n=4146; 35,9 %). При этом в 2024 году частота использования биологического протеза для протезирования клапана в аортальной позиции составляла 27,1 %, а в митральной позиции 12,4 % [11].

Патология МК является ведущей причиной смертности и заболеваемости в западных странах. Частота выявления патологии МК у населения в целом составляет 1,7 %, увеличиваясь до 9 % у лиц старше 75 лет [1, 6]. Еще 23 года назад по данным исследования Euro Valvular Heart Disease Survey поражение МК занимало второе место среди ППС и составляло 34,3 % пациентов (9,5 % митральный стеноз (МС), 24,8 % недостаточность МК) [53, 94]. Недостаточность МК в 61,2 % случаев имеет дегенеративную этиологию [6, 94].

Несмотря на глобальное снижение частоты регистрации пациентов с МС, следует признать, что большинство таких пациентов живут в развивающихся странах [6]. Наиболее распространенной этиологией МС остается РБС (79 %) [94]. Известно, что РБС связана с низким экономическим статусом, она более распространена в сельских районах среди лиц с низким уровнем дохода. Например, в Бразилии произошло значительное сокращение новых случаев РБС в крупных

городских центрах, но распространенность по-прежнему высока в сельских районах [6, 98]. То же самое относится и к таким странам, как Южный Китай и Индия, где РБС по-прежнему является основной этиологией митральной вальвулопатии [6, 154]. Важно подчеркнуть, что в большинстве стран распространенность РБС недооценена, поскольку она рассчитывается на основе частичных и секторальных наблюдений, а не на основе крупных систематических и всеобъемлющих эпидемиологических исследований. Действительно, РБС в настоящее время считается очень редким в западных странах, но стоит отметить, что в 2019 году в странах-членах Европейского общества кардиологов было зарегистрировано 152 700 новых случаев заболевания и 2,3 миллиона человек, страдающих РБС, с четким градиентом, связанным с доходами европейских стран: заболеваемость РБС была в два раза выше в странах со средним уровнем дохода по сравнению с высоко экономически развитыми странами [6, 150]. При этом, во всем мире смертность, связанная с РБС, снизилась до 2012 года, но с тех пор стабилизировалась и с 2017 года даже начала расти [6, 156].

В Российской Федерации также наблюдается тенденция в уменьшении количества пороков клапанов левых камер сердца, ассоциированных с ревматическим генезом [11]. Заболеваемость ревматическими пороками клапанов сердца у взрослого населения на 100 тысяч населения с 2019 года к 2024 году снизилась с 86,3 % до 64,8 % случаев. Среди всех протезирований МК еще в 2022 году коррекция порока по поводу РБС имела место у 38,3 % пациентов, тогда как в 2024 году уже у 30,6 % пациентов. При этом частота протезирования МК по поводу дегенеративного генеза выросла с 46,85 % до 57,48 % с 2022 по 2024 год [11].

Дегенеративный МС встречается все чаще среди пожилых людей из стран с высоким уровнем дохода. Отличительной чертой дегенеративного генеза при МС является кальцификация митрального кольца [6]. Исследователи клиники Майо сообщили, что распространенность кальцинированного МС составляет около 23 % среди населения в целом [228], а его наличие связано не только с увеличением сердечно-сосудистых событий, но и с высокой смертностью. Бремя атеросклеротических факторов риска, таких как курение, дислипидемия, ожирение

и артериальная гипертензия (АГ), не только увеличивает риск кальцификации клапанного аппарата, поражая митральный и аортальный клапаны [6, 160].

Митральная недостаточность (МН) является вторым по распространенности ППС в Европе [123], выявляется у 24 млн человек во всем мире с большой изменчивостью между регионами. МН делится на первичную МН – органическую и вторичную или функциональную, что важно для выбора терапевтического подхода [6]. Вторичная МН наиболее распространена в развитых странах с высоким бременем атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6, 238, 267]. Впервые в обновленных в 2025 году рекомендациях Европейского общества кардиологов по проблеме ППС введены новые категории для более точного определения различных подтипов (предсердный или желудочковый) вторичной МН, основывающихся как на причине порока, сопутствующих состояниях, а также характере ремоделирования сердца. Первичная МН возникает как следствие миксоматозной дегенерации и пролапса митрального клапана, что в значительной степени обусловлено генетической предрасположенностью, в то время как вторичная МН составляет 65 % случаев и возникает вторично по отношению к дилатации отделов сердца и СН [6, 267]. Абсолютная распространенность первичной МН значительно возросла за последние 20 лет (на 70 % в период с 1990 по 2017 год) [188]. По данным крупных исследований наиболее частыми причинами МН являются пролапс (22 %), ревматические заболевания (16 %), ишемические заболевания (30 %) и дилатационная кардиомиопатия (26 %) [53, 267]. При этом согласно данным современных исследований генез недостаточности МК, связанный с дегенеративным поражением, составляет 61,2 % случаев [6, 53].

Десятилетняя выживаемость пациентов с малосимптомным течением порока МК превышает 80 %, тогда как при прогрессировании симптомов составляет около 60 %. При тяжелой МН годовая смертность может составлять до 7 % [53]. Доказано, что хирургическое вмешательство улучшает симптомы и предотвращает СН, снижает смертность пациентов с тяжелой органической МР примерно на 70 %. Наилучшие краткосрочные и долгосрочные результаты получены у бессимптомных

пациентов, оперированных в передовых центрах восстановительного лечения с низкой операционной смертностью ($< 1\%$) и высокими показателями восстановления ($\geq 80\text{--}90\%$). Эти результаты подчеркивают важность раннего выявления и оценки МР [6, 141].

Трехстворчатый клапан (ТК), когда-то считающийся забытым, в последнее время получает все большее внимание. Трикуспидальная недостаточность (ТН) является серьезной проблемой здравоохранения, так как более 4% людей старше 75 лет имеют клинически значимый ТН [6]. Несмотря на растущий интерес, глобальные эпидемиологические данные отсутствуют, при этом национальные скрининговые исследования показывают различную распространенность: почти 4% людей старше 75 лет имеют клинически значимый ТН [108]. В Великобритании было обнаружено, что $2,7\%$ пожилых людей имеют умеренно-тяжелую ТН, а в Китае распространенность составляла всего $1,1\%$ среди пациентов аналогичного возраста [6, 267]. ТН является независимым предиктором смертности и заболеваемости: 3-летняя выживаемость составляет около 58% , а смертность увеличивается с нарастанием степени регургитации.

По данным Euro Valvular Heart Disease II Survey у пациентов с митральными пороками ревматического генеза вторичная недостаточность ТК (ВНТК) присутствует в $48,1\%$ случаев [6, 105]. По данным клиники Кливленда, около 95% ТН являются вторичными, основной причиной являются заболевания левых отделов сердца ($54,4\%$), за которыми следует атриомегалия ($24,3\%$) и заболевания легких (17%). У пациентов со ВНТК выживаемость значительно хуже, чем у пациентов с первичным пороком, вероятно, из-за их старшего возраста, сопутствующих заболеваний и более высокой распространенности сердечных заболеваний [6, 104].

1.2 Факторы, связанные с изменением фенотипа пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца

Многочисленны факторы, связанные с географическими и временными тенденциями в изменениях эпидемиологии ППС. Ряд из них ответственны за изменение фенотипа пациентов с ППС [6].

Первым таким фактором является процесс постепенного старения населения. Ожидаемая продолжительность жизни во всем мире увеличилась [6]. По мере старения популяции некоторые ППС исторически считаются «связанными с возрастом», такие как кальциноз клапанов сердца и дегенеративная МН. Значительные достижения в лечении ППС позволили улучшить долгосрочную выживаемость, тем самым увеличив глобальную распространенность [6].

Наличие методов визуализации и доступность для диагностики и лечения является вторым фактором, меняющим фенотип пациента с ППС. Несмотря на то, что уровень крайней нищеты во всем мире снизился за последние 40–50 лет, распространенность РБС продолжает расти. Продолжающийся рост распространенности РБС не может быть связан только со постарением населения, но, вероятно, отражает повышение глобальной осведомленности, растущую доступность ЭхоКГ для определений случаев ППС, расширение доступа к лечению и, как следствие, улучшение выживаемости во многих странах с низким уровнем дохода [6, 188]. Аналогичным образом, в странах со средним и высоким уровнем дохода появление более совершенных ЭхоКГ аппаратов, улучшение навыков оператора и переход систем здравоохранения в сторону политики профилактики означают, что дегенеративные ППС (например, стеноз аорты – и первичная МН) диагностируются легче, даже если они клинически легкие или даже бессимптомные [6].

В литературе обсуждается роль миграционных факторов, ответственных за меняющиеся тенденции в распространенности ППС, что представляет третий фактор, ассоциированный с меняющимся фенотипом данных пациентов. Высокие

темпы урбанизации во всем мире, переход от сельскохозяйственной к промышленной деятельности и экономике услуг является причиной воздействия на население традиционных и нетрадиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение, АГ, ожирение, сахарный диабет (СД), загрязнение воздуха и стресс, которые тесно связаны с ППС, таких как кальцинированный АС [6, 21, 76]. По мере того, как в странах с высоким уровнем дохода падают показатели рождаемости (ниже уровня воспроизводства) и растет доля пожилого населения, потребность в молодых группах иммигрантов в качестве дополнительной рабочей силы становится все более востребованной. В группах иммигрантов распространены социально-экономические ограничения. Это усугубляется рядом неравенств в области здравоохранения, многие из которых являются косвенными последствиями дискриминации и расизма [6, 145]. Основной причиной неокказания высокотехнологичной медицинской помощи иностранным гражданам является отсутствие гражданства, в том числе и в Российской Федерации. Иммигранты с большей вероятностью имеют РБС, что обычно очень редко встречается среди жителей стран с высоким уровнем дохода, и подвергаются сердечно-сосудистым факторам риска, которые делают их более уязвимыми к развитию ранних сердечно-сосудистых заболеваний, включая ППС [6].

Безусловно, одним из условий изменения показателей распространенности ППС является прогресс в хирургии клапанов и появление транскатетерных процедур – четвертый фактор, ответственный за изменение современного фенотипа пациентов с ППС [6].

В качестве составляющего фенотипа пациентов с ППС за последние годы особое внимание уделяется демографическим характеристикам: полу и возрасту на момент коррекции порока. Полоспецифичный подход в ведении пациентов с клапанной болезнью сердца является актуальным, так как известно, что для женщин в большей степени характерна РБС, а не свойственное для мужчин дегенеративное поражение, что может объяснять более выраженные дезадаптивные характеристики внутрисердечной гемодинамики. Отмечено, что женщины с пороками левых камер сердца характеризуются большей степенью диффузного

фиброза миокарда левого желудочка (ЛЖ), несмотря на аналогичную степень перегрузки давлением и распространенности ИБС [148, 242, 243].

При изучении половых различий в результатах пластики дегенеративного порока МК при анализе 1069 пациентов (с 2010 по 2019 годы, г. Пекин), выявлено, что на момент коррекции порока женщины были старше, имели более высокую распространенность фибрилляции предсердий (ФП) и трикуспидальной регургитации (ТР) средней и тяжелой степени тяжести, а также меньшие размеры левых камер сердца. Мужчины чаще подвергались сопутствующему аортокоронарному шунтированию, и у них было больше времени на ИК и окклюзию аорты. Госпитальная смертность составила $< 1\%$ (10 из 1069). Женщины были направлены на операцию позже и имели больше осложнений, чем мужчины, у которых уровень госпитальной выживаемости был выше. Показатели долгосрочной выживаемости (5 лет после операции) и отсутствия повторных операций существенно не различались между полом [243].

В работе Altes A. и соавт. для женщин с первичной МН был характерен более старший возраст и тяжелый функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, также как и увеличенный индексированный объем левого предсердий (ЛП) ($p < 0,03$ для всех), несмотря на меньшую площадь эффективного отверстия МР, объемы регургитации и объемы ЛЖ, чем у мужчин (все показатели $p \leq 0,002$) [175]. Важно отметить, что характерное для женщин более частое наличие регургитации на ТК не отражается на половых различиях в ранних и долгосрочных исходах после коррекции ТК [148].

Подход к разделению пациентов с ППС на различные фенотипы в зависимости от возрастных характеристик была осуществлен в работе Kwak S. с соавт [185]. Была проанализирована ретроспективная когорта пациентов с тяжелой первичной МР, перенесших операцию на МК (исходные данные, $n=1629$; валидация, $n=692$). Медиана наблюдения составила 6,0 лет после коррекции порока. За данный период в исходной когорте умерло 149 пациентов (9,1 %). Были выделены пять различных феногрупп, три группы более молодых пациентов (1-3-я группы) и две группы пожилых пациентов (4-5-я группы). Так, 1-я феногруппа – пациенты с наименьшим количеством сопутствующих заболеваний; 2-я группа –

мужчины с увеличением ЛЖ; 3-я группа – преимущественно женщины с ревматической этиологией МР; группа 4 – пожилые пациенты с низким уровнем риска; и группа 5 – пожилые пациенты с высоким уровнем риска [76, 185]. Совокупная выживаемость была самой низкой в 5-й группе, за которой следовали 3-я и 4-я группы (5-летняя выживаемость в группах 1-5: 98,5 %, 96,0 %, 91,7 %, 95,6 % и 83,4 %; $p < 0,001$). Данная стратегия феногруппирования может улучшить стратификацию риска при оптимизации сроков и типа вмешательств при тяжелой МР [185].

Одной из главных фенотипических характеристик современного пациента с ППС – высокая «нагрузка» коморбидной патологией. Главная причина – постарение пациентов с ППС. Увеличение возраста пациентов с ППС ассоциируется с присоединением традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Коморбидность для пациента с ППС – фактор, определяющий тяжесть заболевания, прогноз, в том числе при проведении кардиохирургических вмешательств. В связи с этим, анализ коморбидности у пациента с ППС является важным этапом в определении лечебной стратегии, а также в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов [76, 148] (рисунок 1).



Рисунок 1 – Динамика фенотипа пациентов с приобретенными пороками сердца

В рамках сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у больных с пороками МК до 84 % случаев встречается ФП [9, 65, 76]. Прежде всего, она оказывает дополнительный вклад в нарушение внутрисердечной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения и, как следствие, ухудшает состояние пациентов с ППС [9, 65]. Осложняя течение ППС и ухудшая состояние пациента как минимум на один функциональный класс, ФП также ассоциируется с увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений в 5 раз. Наличие у пациента сопутствующей ФП при бессимптомном пороке сердца увеличивает потребность выполнения хирургической коррекции порока [27, 76]. В послеоперационном периоде, при наличии ФП у пациентов до вмешательства, в 8 раз увеличивается риск ее сохранения и в отдаленном периоде после операции. Около 60–80 % пациентов после коррекции порока МК продолжают иметь ФП, что определяет функциональный статус и качество жизни пациентов несмотря на отсутствие клапанной дисфункции [76, 205].

В ряде публикаций продемонстрирована роль отдельных компонентов метаболического синдрома в течение заболевания пациентов с ППС [57]. Метаболический синдром значительно утяжеляет клиническое течение ППС, способствует развитию сочетанных атеросклеротических поражений, особенно коронарных артерий, тем самым усиливая факторы риска хирургического лечения [57]. В 94 % случаях у пациентов с приобретенным пороком МК встречаются как минимум две составляющие метаболического синдрома: избыточная масса тела или ожирение, АГ, дислипидемия, нарушения углеводного обмена [76, 201].

Наиболее часто у пациентов с ППС с увеличением возраста выявляется АГ с ее характерными осложнениями, поражающими органы мишени, способствуя прогрессированию атеросклероза, развитию ИБС [76]. Так, в публикации Никищенковой Ю.В. и соавт. [52] у пациентов с ППС и со средним возрастом 74 ± 14 года, сопутствующая АГ была у 92,3 %, а атеросклероз различной локализации был выявлен у 37,4 % пациентов.

Около 40 % пациентов с поражением клапанов сердца имеют сопутствующую патологию коронарных артерий [76,148]. Частота сопутствующего атеросклероза

коронарных артерий тесно связано с локализацией клапанного поражения – 26,4 % при МС и 57,7 % – при АС [47]. У лиц с митральной и аортальной недостаточностью коронарный атеросклероз встречается в 41,9 % и 44,4 %, соответственно [76, 152].

Сахарный диабет во многих исследованиях определяется как фактор риска прогрессирования ХСН у больных с ППС [67]. По данным работы Бараховской Т.В. и соавт. [71] среди всех пациентов с ППС нарушение углеводного обмена имеет место у 41,6 % в группе пациентов с дегенеративным пороком сердца, в группе с РБС – 17,6 % ($p < 0,05$). Это, вероятно, связано с большим возрастом пациентов, имеющих дегенеративный генез клапанной патологии [76].

Распространенность среди пациентов с ППС такого состояния как хроническая болезнь почек (ХБП) 3А стадии и выше значимо возросла с 12,5 % до 21,5 % (2010–2023 гг.) [21, 23]. В свою очередь, тяжелая стадия ХБП может отразиться как на неблагоприятной миокардиальной ремоделировании, так и прогрессированию процесса кальцификации клапанного аппарата. Это связано с тем, что ХБП приводит к фосфорно-кальциевым нарушениям в виду неэффективной утилизации избытка фосфора, что способствует высвобождению кальция, отклонению в метаболизме паратиреоидного гормона и витамина D.

Известно, что нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза являются одной из причин дегенеративного гемодинамически значимого поражения клапанов сердца, особенно пороков АК [20]. Коморбидным фоном при данном патологическом процессе выступают остеопения и остеопороз, кальцификация коронарных и брахицефальных артерий. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена в каскаде аутовоспалительных реакций являются одним из участниками патологического процесса при формировании и прогрессировании ППС [20, 76].

Избыточная масса тела и ожирение является еще одним фактором коморбидности у пациентов с ППС. В современное время около трети населения планеты страдает ожирением или имеет избыточный вес [76, 197]. Вклад ожирения в ремоделирование сердца и клапанного аппарата представляется актуальным на настоящий момент в связи с высокой распространенностью избыточной массы тела

у пациентов с ППС. В исследовании Семенова Е.И. и соавт. [57] среди 204 больных с ППС в возрасте старше 60 лет у 19,1 % больных было ожирение свыше II степени. Доказано, что ожирение, наряду с такими факторами как возраст, АГ и СД является факторами риска кальциноза клапанного аппарата [76, 164].

Известно, что эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является активным эндокринным органом, секретирующим ряд биологически активных веществ, которые по мере увеличения объема жировой ткани оказывают влияние на ремоделирование и функциональное изменение сердца, приводя к фиброзу, гипертрофии, диастолической СН, что также вносит свой вклад в течение заболевания пациентов с ППС [36, 65, 76]. Так, по результатам исследования Guler S. и соавт. [164] группа пациентов с кальцинозом МК по данным ЭхоКГ имела значительно большую толщину ЭЖТ, по сравнению с контрольной группой ($5,7 \pm 0,9$ против $4,4 \pm 0,6$ мм; $p < 0,001$), ЭЖТ положительно коррелировала с наличием кальциноза МК ($r = 0,597$, $p < 0,001$). Толщина ЭЖТ также положительно коррелировала с возрастом ($r = 0,390$, $p = 0,001$) и окружностью талии ($r = 0,237$, $p = 0,008$). В более раннем исследовании Alnabelsi T.S. и соавт. [226] тоже продемонстрирована корреляция между толщиной ЭЖТ, измеренной с помощью компьютерной томографии, и отложениями кальция на митральном и аортальном клапанах. Существующие данные о влиянии висцеральной жировой ткани на клапанный аппарат в большинстве случаев экспериментальные, поэтому требуется проведение дальнейших исследований по анализу вклада различных составляющих ожирения в современный портрет пациента с ППС и характер периоперационного ремоделирования камер сердца после коррекции порока [36, 65, 205].

1.3 Предикторы прогноза у кардиохирургических пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

У пациентов с пороком МК показаниями к хирургии выступают клинический статус, тяжесть клапанного поражения, дилатация и дисфункция ЛЖ, сопутствующая ФП и наличие ЛГ, а также ее тяжесть. Акцентирование внимание на своевременной верификации порока сердца с принятием решения о показаниях к ее коррекции позволяют эффективно провести операцию еще на этапе начальных проявлений миокардиального ремоделирования и нарушений гемодинамики малого круга кровообращения. Тогда как несвоевременная коррекция порока уже на фоне дезадаптивного ремоделирования камер сердца и нарушений внутрисердечной гемодинамики может ассоциироваться с риском неблагоприятного послеоперационного прогноза.

Прогноз пациента с пороком МК после перенесенного кардиохирургического вмешательства может зависеть от множества факторов. К ним относится возраст пациента и характер, как и тяжесть коморбидных состояний, наличие многоклапанного поражения, требующего коррекции, факторы, входящие в шкалу риска Общества торакальных хирургов (STS), особенности интраоперационного этапа и наличие послеоперационных осложнений.

Можно предположить, что этиология порока может повлиять на различия в исходах пациентов. Важно обратить внимание, что имеющиеся различия будут связаны с тем, что генез развития порока на настоящий момент является возраст-ассоциированным и «географически-экономически» ассоциированным, что непосредственно отразится на тяжести коморбидной патологии пациента [76]. Таким образом, будет сформирована совокупность факторов, способных повлиять на послеоперационный прогноз помимо этиологии клапанного поражения.

Очевидно, что у пациента пожилого возраста с дегенеративным пороком и коморбидными состояниями исходы вмешательства могут быть менее благоприятными, чем у молодого пациента с синдромом соединительнотканной

дисплазии (ССТД). Однако опубликованные данные зарубежных авторов свидетельствуют о схожем прогнозе пациентов после хирургии МР, связанной с ССТД или с дегенеративным поражением. Несмотря на то, что включенные в данный ретроспективный анализ пациенты с ССТД были значимо моложе, чем пациенты с дегенеративным поражением МК (возраст 59 ± 13 лет по сравнению с 68 ± 10 годами, $p < 0,05$) [214].

Полученные данные международного, проспективного, многоцентрового исследования Euro Valvular Heart Disease II Survey выделили для пациентов с пороком МК ревматического генеза независимые предикторы смерти через 6 месяцев после коррекции порока: возраст, хроническое легочное заболевание, классы III и IV ФК (NYHA) на момент поступления, дисфункция печени и перенесенный ранее инфаркт миокарда [105].

В рамках ретроспективного анализа когорты пациентов с тяжелой первичной МР, перенесших коррекцию МК ($n=1629$) за медиану 6 лет наблюдения, умерло 149 пациентов (9,1 %). При проведении однофакторного анализа Кокса значимыми предикторами смертности после операции на МК явились возраст, женский пол, наличие ФП, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП) и пиковая скорость ТР. При этом наличие ФП в анамнезе (отношение шансов (ОШ) 1,70; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–2,86; $p=0,045$) и острая СН (ОШ 1,01; 95 % ДИ 1,01–1,15; $p=0,019$) независимо друг от друга были связаны со вторичной конечной точкой данного исследования (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация по поводу СН и нарушение мозгового кровообращения) [214].

Весомую роль занимает характер структурно-функциональных нарушений камер сердца в определении тяжести состояния пациентов. Именно количество факторов экстрамитрального поражения сердца может помочь стратифицировать риски для определения более ранних сроков проведения хирургического вмешательства [212]. К таким факторам относится: 1. Миокардиальное ремоделирование ЛЖ; 2. Ремоделирование ЛП; 3. Повешение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, как отражение ремоделирования

легочного сосудистого русла. 4. Дисфункция правого желудочка (ПЖ). 5. Наличие недостаточности ТК [212].

В рамках следующего подраздела обзора представляется важным детализировать новые прогностические маркеры для пациентов с пороком МК, основанные на характере экстрамитрального ремоделирования камер сердца согласно данным трансторакальной ЭхоКГ.

1.3.1 Прогностическая роль глобальной продольной деформации левого желудочка в определении исходов пациентов, перенесших коррекцию порока митрального клапана

Глобальная продольная деформация (ГПД) миокарда ЛЖ предложена в качестве более чувствительного метода выявления незначительной дисфункции ЛЖ по сравнению с фракцией выброса ЛЖ. Еще на этапе до коррекции порока МК ухудшение ГПД ЛЖ непосредственно может быть связано с прогрессированием МН [214].

У пациентов без и с показаниями к коррекции порока МК по поводу МР значение ГПД ЛЖ более -18 % и снижение ГПД ЛЖ на 10 % были независимыми предикторами комбинированной конечной точки (появление симптомов СН, госпитализация по поводу СН, ФВ ЛЖ < 60 %, КДР ЛЖ > 45 мм, впервые возникшая ФП или сердечно-сосудистая смерть) (ОШ 1,59; ДИ 95 % 1,17–2,86 / ОШ 1,74; ДИ 95 % 1,2–2,91, $p < 0,01$, соответственно). Значение ГПД ЛЖ является важным инструментом для асимптомных пациентов с МР в качестве предиктора необходимости коррекции порока [257].

Согласно данным проведенного метаанализа авторов Huang W. и соавт. среди проведенных 39 наблюдательных исследований с участием 9135 бессимптомных пациентов с МР средней и тяжелой степени тяжести выявлен 21 статистически значимый фактор риска неблагоприятных исходов. Повышенный уровень

натрийуретического пептида, наличие ФП, значение ГПД ЛЖ $> -20\%$, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ > 35 мм, КСР ЛЖ > 22 мм, индексированный объем ЛП > 55 мл/мм², эффективная площадь отверстия регургитации (EROA) > 55 мм² и объем регургитации > 60 мл (ОШ 2,21; 2,07; 4,23; 2,98; 4,05; 1,84; 4,02; 3,30, соответственно; $p < 0,05$) связаны с большим риском неблагоприятного клинического исхода [236].

Дооперационное значение ГПД ЛЖ в пределах от $-17,9$ до $-21,7\%$ является независимым предиктором послеоперационных исходов пациентов с первичной МР. При этом имеет место значимая негативная корреляция между дооперационным значением ГПД ЛЖ и послеоперационной ФВ ЛЖ [158].

Факторами риска, связанными с послеоперационной дисфункцией ЛЖ, являются дооперационное увеличение КДР ЛЖ, КСР ЛЖ и систолического давления в ПЖ у пациентов с МР [76]. Факторами риска, связанными со смертностью после коррекции МР, являются увеличение показателя шкалы STS и нарушение ГПД ЛЖ [236].

Отмечено, что за период 6,4 года после коррекции порока МК такие факторы, как возраст (ОШ 1,08; 95 % ДИ 1,05–1,11; $p < 0,001$) и ГПД миокарда ЛЖ (ОШ 1,13; 95 % ДИ 1,06–1,21; $p < 0,001$) независимо друг от друга ассоциируются со смертностью от всех причин. У пациентов с ГПД ЛЖ $> -20,6\%$ (более выраженными нарушениями) выживаемость была значительно хуже, чем у пациентов с ГПД ЛЖ $\leq -20,6\%$ [214].

У асимптомных пациентов с МР 3-й и более степени и сохранной ФВ ЛЖ, которые подвергались коррекции порока МК оценены факторы, связанные с долгосрочной выживаемостью после коррекции порока. Так, по данным однофакторного анализа Кокса, более высокий балл шкалы STS (ОШ 1,55), более высокое исходное систолическое давление в ПЖ (ОШ 1,11), более выраженное нарушение ГПД ЛЖ (ОШ 1,17) и более высокий средний логарифмический показатель мозгового натрийуретического пептида (BNP) (ОШ 2,26) были связаны с худшей долгосрочной выживаемостью (все значения $p < 0,01$) [247].

Таким образом, оценка ГПД ЛЖ может быть полезна как для определения сроков хирургического вмешательства, являясь независимым предиктором смертности от всех причин и сердечно-сосудистых осложнений после коррекции МК по поводу первичной МР.

1.3.2 Функция правого желудочка как предиктор прогноза кардиохирургических пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца

Помимо миокардиального ремоделирования и дисфункции ЛЖ, наличие структурно-функциональных нарушений ПЖ – является одной из основных детерминант статуса и прогноза пациентов с ППС [17, 37, 39]. По данным двумерной ЭхоКГ оценка таких параметров систолической функции ПЖ, как фракционное изменение площади (ФИП) ПЖ (отражающего радиальный компонент сокращения ПЖ) и систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана – TAPSE (отражающую продольное смещение ПЖ от основания до верхушки), является неотъемлемой частью комплексного протокола ЭхоКГ для пациентов с ППС и ЛГ [39]. Снижение показателя ФИП ПЖ менее 35 %, а величины TAPSE менее 1,7 см считается нарушением систолической функции ПЖ. Несмотря на имеющуюся сильную корреляцию величины TAPSE со значением ФВ ПЖ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца имеется ряд ограничений в трактовке полученных значений данного параметра [35, 39].

Сложная геометрия ПЖ и его ретростернальное расположение в принципе затрудняют достоверную визуализацию ПЖ. Более того, зависимость величины TAPSE от угла наклона и ориентации датчика, оценка только продольной, а не глобальной функции ПЖ при анализе величины TAPSE требуют расширения стандартного ЭхоКГ протокола с добавлением дополнительных параметров оценки глобальной функции ПЖ [37, 39].

Согласно обновленным европейским и национальным рекомендациям по проблеме ЛГ оценка TAPSE также представляется важным компонентом при анализе сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ/легочной артерии (ЛА), представленного в виде отношения TAPSE к величине расчетного систолического давления в ЛА (рСДЛА) [35, 149]. Величина TAPSE/рСДЛА менее 0,35 ассоциируется с увеличением риска смерти в 10,3 раза у пациентов с СН [95 % ДИ 5,4–19,8; $p < 0,05$] [37, 133]. Через 4 года наблюдения у пациентов с СН с сохранной ФВЛЖ (СНсФВЛЖ) при величине TAPSE/рСДЛА менее 0,35 мм/мм рт. ст. уровень выживаемости составляет 62 %, тогда как при уровне от 0,35 до 0,50 мм/мм рт.ст – 88,4 %, а при уровне выше 0,65 мм/мм рт. ст. – 100 % [37, 133].

Такой показатель как TAPSE/рСДЛА зарекомендовал себя как важный прогностический фактор, способный отражать периоперационные исходы не только в целом когорту пациентов с СН и ЛГ, но в том числе пациентов с митральными пороками сердца [37]. В ретроспективном исследовании продемонстрировано, что величина TAPSE/рСДЛА 0,35 и менее ассоциировано с плохим прогнозом при МР. Из 142 пациентов с МР с медианой возраста 67 лет (из них женщин: 49 %) у 35 наблюдалось нарушение сопряжения до операции (TAPSE/рСДЛА $\leq 0,35$). У пациентов с TAPSE/рСДЛА $\leq 0,35$ была выше абсолютная летальность (37 % против 8 %, $p < 0,001$) и более длительный срок пребывания в стационаре (7 дней против 9 дней, $p = 0,04$) [235]. В многомерной регрессии Кокса TAPSE/рСДЛА $\leq 0,35$ являлся наиболее значимым предиктором общей летальности (ОШ 3,69; 95 % ДИ 1,31–10,1; $p = 0,011$), наряду с хронической обструктивной болезнью легких и расчетной скоростью клубочковой фильтрации. Величина TAPSE/рСДЛА $\leq 0,35$ ассоциировалась со значимым увеличением сроков пребывания в стационаре наряду с такими факторами, как ФВ ЛЖ, протезированием МК и срочной операцией [235]. В рамках проспективного исследования из 286 включенных пациентов с МС ревматического генеза, у 39,2 % пациентов диагностировано нарушение сопряжения ПЖ–ЛА с величиной TAPSE/рСДЛА $\leq 0,32$ мм/мм рт. ст. У пациентов со сниженным показателем TAPSE/рСДЛА наблюдалась более высокая 90-дневная летальность (16,1 % против

2,9 %; $p < 0,001$) и частота периоперационных осложнений (41,1 % против 17,8 %; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами с величиной сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА более 0,32 мм/мм рт. ст. В многофакторном анализе снижение соотношения TAPSE/pСДЛА являлось независимым предиктором 90-дневной летальности у пациентов с протезированием МК (ОШ 4,41; 95 % ДИ 1,60–12,15; $p = 0,004$). При анализе выживаемости по Kaplan-Meier продемонстрировано, что пациенты с нарушением сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА имели более низкие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с сохраненным сопряжением (ОШ 6,01; 95 % ДИ 2,59–13,99; $p < 0,001$) [252].

Для более комплексной оценки глобальной дисфункции ПЖ представляется важным определение ГПД миокарда свободной стенки ПЖ с помощью ЭхоКГ [39]. Значение данного параметра более - 20 % отражает наличие дисфункции ПЖ, тогда как его величина более - 15 % говорит о тяжелых нарушениях функции ПЖ [39, 234]. Важно отметить, что данный показатель в меньшей степени зависит от угла наклона датчика и характера перегрузки ПЖ, и является более воспроизводимым, чем TAPSE, при этом он может выявлять субклиническую дисфункцию, имеет сильную корреляцию с ФВ ПЖ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и имеет доказанную прогностическую ценность [37, 39, 56].

Использование трехмерной ЭхоКГ в оценке состояния ПЖ становится все более доступной методикой, используемой не только в рамках научных протоколов, но и в клинической практике [39]. Ведь именно с помощью трехмерной ЭхоКГ возможна достоверная оценка геометрии и функции ПЖ (объемы, фракция выброса ПЖ, расчет сердечного выброса), а также морфологии ТК. Величина ФВ ПЖ по данным ЭхоКГ имеет сильную корреляцию с ФВ ПЖ по данным МРТ сердца. Значение ее менее 45 % говорит о наличии дисфункции ПЖ [37, 39, 99]. К ограничениям использования трехмерной ЭхоКГ относятся зависимость от хорошего качества изображения (до 25 % случаев не поддаются оценке), регулярная частота сердечных сокращений (ЧСС), потребность в специальном дорогостоящем оборудовании и программном обеспечении, опыт врача, проводящего измерения и трактовку результатов [39].

Как по данным трансторакальной ЭхоКГ, так и по МРТ сердца оценка таких показателей как ГПД ПЖ, ФВ ПЖ, сопряжение ПЖ-легочной артерии (ЛА), и сердечный индекс остаются важными для определения тяжести ремоделирования сердца и динамического ответа на терапию [39].

При наличии дисфункции ПЖ уровень выживаемости пациентов с СНсФВЛЖ в течение медианы 2 лет составляет 56 % при сравнении с пациентами без нарушений функции ПЖ (93 %) [230]. Продемонстрировано, что наличие дисфункции ПЖ при СНсФВЛЖ более характерно для пациентов мужского пола, с сопутствующей фибрилляцией предсердий, почечной дисфункцией и наличием коронарной патологии [37, 133, 230, 231, 259].

В ряде работ описан вклад динамики систолической функции ПЖ в прогноз пациентов с СНсФВЛЖ [37, 230, 231]. Результаты метаанализа автора Gorter Т.М. и соавт. продемонстрировали, что снижение значения показателя систолической функции ПЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ (TAPSE) на 5 мм ассоциируется с увеличением риска госпитализаций по поводу СН на 38 % [95 % ДИ 1,21–1,58; $p < 0,0001$] ($n=919$) и риска летального исхода на 26 % [95 % ДИ 1,16–1,38; $p < 0,0001$] ($n=1156$) у пациентов с СНсФВЛЖ [231]. В исследовании Melenovsky V. и соавт. наличие дисфункции ПЖ в виде уменьшения ФИП ПЖ < 35 % у пациентов с СНсФВЛЖ ассоциировалось с увеличением риска летального исхода от всех причин в 2,2 раза после поправки на уровень рСДЛА по данным трансторакальной ЭхоКГ [95 % ДИ 1,4–3,5; $p=0,001$] [37, 230]. Данные метаанализа Gorter Т.М. и соавт. свидетельствуют о повышении риска госпитализации по поводу СН на 9 % [95 % ДИ 1,00–1,19; $p=0,07$] ($n=869$) и повышении риска летального исхода на 16 % при снижении значения ФИП ПЖ на 5 % у пациентов с СНсФВЛЖ [95 % ДИ 1,08–1,24; $p < 0,0001$] ($n=965$) [37, 231].

Развитие правожелудочковой недостаточности увеличивает операционную летальность пациентов с ППС с 5 до 11 %, а летальность пациентов в ходе наблюдения возрастает с 8 до 22 % [162]. У пациентов с дегенеративным пороком МК наличие дисфункции ПЖ до операции отражается в 22 % разнице в выживаемости в течение 8 лет после хирургической коррекции порока даже после

поправки на такие факторы, как дилатация ЛЖ и его дисфункция, тяжесть МР, рСДЛА и тип операции (ОШ 1,44 ; 95 % ДИ 1,17–1,77; $p < 0,001$) [213]. При этом если вмешательство на МК проводится в течение 3 месяцев после верификации диагноза, имеет место лучшая 8-летняя выживаемость (73 ± 4 % по сравнению с 43 ± 4 %; $p < 0,001$) даже после поправки на вышеописанные факторы (ОШ 0,44; 95 % ДИ 0,29–0,67; $p < 0,001$), несмотря на увеличение смертности в течение 1 месяца после операции (7,1 % по сравнению с 0,5 % у пациентов без недостаточности ПЖ; $p < 0,001$) [213].

Наличие дисфункции ПЖ может присутствовать на фоне порока левых камер сердца как обособленно, еще без развившейся относительной недостаточности ТК, так и в комбинации с ней. Комбинация дисфункции ПЖ и недостаточности ТК обусловлена перерастяжением фиброзного кольца ТК на фоне дилатации ПЖ в ответ на повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) ввиду нарушения гемодинамики малого круга кровообращения.

Наличие недостаточности ТК может быть также в рамках сочетанного порока в условиях присутствия, например, ССТД, и без визуальной идентификации правожелудочковой дисфункции. В метаанализе Wang N. и соавт., оценивающим клинические исходы пациентов с трикуспидальной регургитации, было показано, что умеренная и тяжелая ТР ассоциированы с повышенной летальностью независимо от давления в легочной артерии, ФВ ЛЖ и дисфункции ПЖ. Предполагается, что тяжесть ТР имеет градацию связи с летальностью [260].

Вне зависимости от уровня дооперационного рСДЛА при изучении послеоперационной динамики функции ПЖ было отмечено незначительное снижение TAPSE у пациентов после замены МК. У пациентов с дооперационным рСДЛА > 50 мм рт. ст. имело место более низкое значение TAPSE до операции при сравнении с пациентами, подвергающимися коррекции МК с рСДЛА менее 50 мм рт. ст.. При этом в группе с рСДЛА более 50 мм рт. ст. нарушенная функция ПЖ не восстановилась после операции [249]. Также опубликованы данные, свидетельствующие о снижении показателя TAPSE в первые три месяца после

коррекции ППС и его восстановление к концу первого года после операции вне зависимости от наличия ЛГ до операции [136].

Периоперационная динамика функции ПЖ после коррекции ППС зависит от многих факторов. Ранее было показано, что существует прямая связь между рассечением перикарда при операциях на открытом сердце и снижением продольной сократимости ПЖ. Однако продемонстрировано, что хотя продольное движение уменьшается после рассечения перикарда, сферичность ПЖ увеличивается, что позволяет поддерживать ФВ ПЖ [17, 113]. Поэтому параметры, оценивающие продольное движение, такие как TAPSE, могут недооценивать функцию ПЖ через 8–10 месяцев после операции. Отсутствие различий в показателях TAPSE послеоперационно в зависимости от наличия ЛГ может быть связано именно с изменением формы ПЖ [136].

1.4 Легочная гипертензия как фактор неблагоприятного прогноза при приобретенных пороках сердца

1.4.1 Определение и гемодинамическая классификация легочной гипертензии на фоне патологии левых камер сердца

Легочная гипертензия- гетерогенная группа заболеваний, приводящих к повышению ЛСС и устойчивому повышению давления в легочной артерии, что отражается в выраженном структурно-функциональном нарушении ПЖ и неблагоприятном прогнозе пациентов [37, 39].

На сегодняшний день ЛГ является глобальной проблемой здравоохранения, поражая около 1 % населения планеты. В возрастной группе 65 лет и старше ее распространенность достигает 10 %, что связано с высокой частотой сердечно-легочной коморбидности у данной категории пациентов. Распространенность и

заболеваемость ЛГ значительно варьируют в зависимости от клинической группы и типа заболевания [39]. Ведущими причинами возникновения ЛГ по всему миру остаются патологии левых отделов сердца (до 80 % всех пациентов с ЛГ) и заболевания легких. В очень редких случаях ЛГ представлена не как синдром, ассоциированный с различными заболеваниями сердца и сосудов или респираторной патологией, а как самостоятельная нозология (идиопатическая легочная артериальная гипертензия). Независимо от этиологии, прогрессирование заболевания тесно связано с декомпенсацией ПЖ, что приводит к увеличению риска смерти [35, 39].

Своевременная верификация ЛГ остается до сих пор сложной задачей из-за многоликих этиологических факторов, разнообразия фенотипов ЛГ и роста бремени сопутствующих заболеваний [39, 51]. Из неинвазивных методов диагностики ЭхоКГ, выполненная на экспертном аппарате у опытного врача лучевой диагностики, является основным методом оценки вероятности ЛГ и выраженности структурно-функциональных нарушений ПЖ [35, 39]. Роль экспертной ЭхоКГ на дооперационном этапе у пациентов с ППС и ЛГ крайне важна, так как выраженность ремоделирования ПЖ является одним из ключевых факторов, отражающих прогноз этих пациентов [51].

По данным трансторакальной ЭхоКГ у 60 % пациентов с систолической и у 83 % пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ наблюдаются признаки ЛГ с уровнем рСДЛА > 35 мм рт.ст [221]. Распространенность ЛГ среди пациентов с СНсФВЛЖ варьирует в пределах 36–83 % [37, 220].

Тяжелая ЛГ с уровнем рСДЛА по данным ЭхоКГ более 50 мм рт. ст. верифицируется у 30–40 % пациентов с МС, более, чем у 38 % пациентов с вторичной МН и у 29 % больных с АС. У лиц с аортальной недостаточностью тяжелая ЛГ (при уровне рСДЛА 60 мм рт. ст. и выше) верифицируется в 16–24 % случаев [40, 48, 221, 225]. Вероятность наличия ЛГ очевидно выше (64 %) у симптомных пациентов с митральным пороком и III-IV ФК ХСН (NYHA) с дисфункцией ЛЖ. Тогда как, у бессимптомных пациентов с МН и СНсФВЛЖ ЛГ выявляется менее, чем в 20 % случаев [216].

Согласно данным анализа, проведенного в Австралии, и включающего большую когорту пациентов с умеренной или тяжелой МН ($n = 9683$) с сохранной ФВ ЛЖ, отмечено что 59,6 % имели признаки ЛГ по данным ЭхоКГ с рСДЛА ≥ 40 мм рт. ст. Уровень рСДЛА в пределах 30–39 мм рт. ст. имел место у 30,5 % пациентов. В то время как начальное повышение рСДЛА имели 32,7 % пациентов, умеренное повышение – 16,4 %, тяжелая ЛГ характеризовала 10,5 % пациентов [209].

Проведен метаанализ, включающий пациентов с СНсФВЛЖ и СН со сниженной ФВЛЖ (СНнФВЛЖ), МР или АС в трех западноевропейских странах (Австрия, Германия, Швейцария) [255]. Наличие ЛГ по данным ЭхоКГ у пациентов оценивалась согласно двум критериям: «высокая вероятность ЛГ» (скорость ТР $> 2,8$ м/с) или «очевидное наличие ЛГ» (скорость ТР $> 3,4$ м/с в сочетании с оценкой критерия срДЛА > 20 мм рт. ст. по данным катетеризации правых камер сердца (КПОС)). В рамках мета-анализа из оцененных 123 исследований, включающих суммарно 51 333 пациента, $n = 34$ были посвящены СНсФВЛЖ, $n = 17$ пациентам с СНнФВЛЖ, $n=39$ лицам с АС и $n=37$ пациентам с МР, соответственно. Распространенность ЛГ, основанная на критерии скорости ТР $> 2,8$ м/с, для пациентов с СНсФВЛЖ составила 62 %, для пациентов с СНнФВЛЖ 66 %, для пациентов с АС – 73 % и 80 % для пациентов с МР. Тогда как, при использовании критерия ЛГ, как скорость ТР $>3,4$ м/с в сочетании с уровнем срДЛА >20 мм рт. ст. по данным КПОС, ЛГ верифицирована была уже только у 20 % с СНсФВЛЖ, у 34 % лиц с СНнФВЛЖ, у 38 % пациентов с АС и 54 % больных с МР [255].

Высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ (критерий согласно Национальным клиническим рекомендациям: скорость ТР 2,9 м/сек и выше, а также наличие дополнительных признаков ЛГ и дисфункции ПЖ), подразумевают необходимость дообследования пациента на предмет идентификации факторов, способных повлиять на повышение давления в малом круге кровообращения помимо имеющегося ППС, а также проведения инвазивной оценки гемодинамики малого круга кровообращения [35, 39, 44, 51].

Катетеризация правых отделов сердца – золотой стандарт инвазивной диагностики ЛГ и ее гемодинамического типа. Существует два гемодинамических варианта ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца, которые представлены в виде изолированной посткапиллярной ЛГ (среднее ДЛА > 20 мм рт.ст, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) более 15 мм рт. ст., ЛСС ≤ 2 Ед Вуда) и комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ (среднее ДЛА > 20 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., ЛСС > 2 Ед Вуда) [35, 39].

С учетом изменения гемодинамических критериев ЛГ (снижение порогового значения срДЛА и ЛСС по данным КПОС) отмечается увеличение распространенности пациентов с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца: на 10 % изолированной посткапиллярной формы, а на 60 % комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ [39, 204].

Легочная гипертензия на фоне патологии левых камер сердца представлена различными фенотипами левожелудочковой СН на фоне ее систолической, диастолической дисфункции, приобретенной патологии клапанов сердца или кардиомиопатий. К тому же, характер коморбидного статуса (кардиоренальный или метаболический фенотип СН с ФВ ЛЖ, сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, ФП) вносит особый вклад в утяжеление течения имеющейся посткапиллярной ЛГ и ее возможную трансформацию в комбинированную пост-/прекапиллярную ЛГ [39, 77].

1.4.2 Патофизиологические аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца

Формирование ЛГ на фоне патологии левых камер сердца основано на пассивной обратной передаче повышенного давления в ЛП в легочное венозное русло вследствие нарушения расслабления и наполнения ЛЖ, ввиду клапанного поражения. В дальнейшем развивается утолщение интимы легочных вен и

гипертрофия меди артериальной микрососудистой сети [35, 39, 40, 159, 161, 201, 202].

Первым компенсаторным механизмом к повышению постнагрузки является гипертрофия миокарда, что позволяет ПЖ адаптироваться к 4–5-кратному увеличению сократимости миокарда – процесс, который описан патофизиологически как сопряжение ПЖ–ЛА [40]. В дальнейшем ПЖ начинает дилатироваться, напряжение стенки увеличивается по закону Лапласа, наступает дисбаланс между потребностью в кислороде и его снабжением, что ведет за собой ишемию миокарда ПЖ, снижается его сократимость [40]. Правый желудочек становится неспособным поддерживать сердечный выброс и неизбежно развивается нарушение сопряжения ПЖ–ЛА и декомпенсация правожелудочковой СН. Развитие регургитации на ТК из-за дилатации правых отделов сердца приводит к дополнительной объёмной перегрузке ПЖ, дополнительно снижая ударный объем. В свою очередь, данные изменения приводят к снижению толерантности пациента к физической нагрузке и неблагоприятному исходу [40].

Функция ПЖ часто нарушается и независимо от увеличения постнагрузки, приводящей к нарушению сопряжения ПЖ–ЛА. Это особенно актуально для пациентов с СНсФВЛЖ. Систолическая дисфункция ПЖ, оцененная с помощью ЭхоКГ, по некоторым данным прослеживается, как минимум, у 1/5 пациентов с СНсФВЛЖ [40, 140, 184, 232, 239].

На повышение давления в ЛП оказывает влияние соотношение типа ремоделирования ЛЖ и адаптации ЛП к размерам и внутрисердечной гемодинамике, особенно при условии имеющейся клапанной болезни сердца [127].

Наличие обширного коморбидного статуса у пациентов с патологией левых отделов сердца, в свою очередь, также влияет на характер ремоделирования ЛЖ, приводя к развитию ЛГ. Так, наличие хотя бы двух составляющих метаболического синдрома; избыточная масса тела или ожирение, АГ, дислипидемия, нарушения углеводного обмена) встречается более чем у 50 % пациентов с ЛГ, ассоциированной с заболеванием левых отделов сердца [40, 189]. У пациентов с СНсФВЛЖ развивающаяся концентрическая гипертрофия ЛЖ и повышенная

диастолическая жесткость в большинстве случаев имеют место на фоне сопутствующей АГ и ожирения [189]. У 30 % этих пациентов, помимо этого, может встречаться СД 2 типа [40].

Коморбидные состояния при СНсФВЛЖ оказывают негативное влияние на миокард, стимулируют окислительный стресс и формируют гипертрофию [40, 189, 268]. Подчеркивается центральная роли провоспалительных путей в изменении свойств миоцитов путем пролиферации коллагена. Высокая жесткость стенок поддерживается повышенным фосфорилированием белка тайтина, снижением продукции эластазы, высоким митохондриальным окислительным стрессом и эпигенетическими изменениями, окончательно ухудшающими клеточный гомеостаз кальция. При СНсФВ повышение конечного диастолического давления за счет потери эластичности ЛЖ развивается раньше, чем у больных со сниженной функцией ЛЖ [40, 127, 189, 268].

При СН со сниженной ФВ ремоделирование ЛЖ и адаптация миоцитов, вызванные чрезмерным напряжением стенки, в большинстве случаев на фоне ишемических изменений и генетической основы, приводят к дилатации и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Нарушение баланса между процессами продукции и распада коллагена приводит к образованию неоднородных участков за счет замещения мертвых кардиомиоцитов соединительной тканью [40, 127]. Изменения во внеклеточном матриксе дополнительно способствуют увеличению и нарушению эластичности ЛЖ, а в дальнейшем к повышению его жесткости.

При комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ хроническое повышение давление в ЛП у пациентов с патологией левых отделов сердца индуцирует более выраженное ремоделирование легочного сосудистого русла с повышением ЛСС и последующим развитием дисфункции ПЖ, что практически не характерно для изолированной посткапиллярной ЛГ [40]. Именно поэтому для пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ свойственно более выраженное нарушение толерантности к физическим нагрузкам и наличие фенотипа ЛГ, схожего с легочной артериальной гипертензией [33, 37, 40, 54, 215, 217].

Пациенты с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ, по-видимому, находятся в середине спектра прекапиллярной и изолированной посткапиллярной ЛГ с точки зрения их клинической и эхокардиографической характеристик [37, 40].

1.4.3 Факторы, влияющие на тяжесть и тип легочной гипертензии до хирургической коррекции приобретенного порока клапанов сердца

Фенотип пациента с ППС многогранен и основан не только на демографических характеристиках, генезе, локализации и тяжести клапанного поражения, но и характере структурно-функциональных нарушений камер сердца и нарушений гемодинамики малого круга кровообращения. В свою очередь, помимо тяжести и длительности течения порока, дополнительный вклад в характер ремоделирования камер сердца и легочного сосудистого русла может оказывать сопутствующая кардиологическая патология и разнообразие коморбидного статуса у кардиохирургических пациентов с ППС. К факторам, способным «утяжелить» посткапиллярный компонент ЛГ помимо имеющегося ППС относятся: ФП, АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ или гипертрофией стенок ЛЖ, систолическая/диастолическая дисфункция ЛЖ на фоне различных причин, сопутствующие заболевания (ожирение, СД) и т.д. [19, 82].

Характер коморбидной патологии и возраст могут влиять на физиологический уровень ДЛА [40]. Так, у лиц старше 50 лет и у пациентов с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) рСДЛА по данным ЭхоКГ может достигать 40 мм рт. ст. У пациентов с СД 2 типа по мере увеличения возраста отмечается повышение рСДЛА, что связано с повышением жесткости ЛА и увеличением давления наполнения ЛЖ при условии наличия и сопутствующей АГ [40, 196, 258]. В исследовании Guazzi M. и соавт. пожилой возраст (> 80 лет), ожирение и ФП были определены как сильные независимые предикторы развития ЛГ у пациентов с СНсФВ ЛЖ [163]. В работе Mentias A. и соавт. было показано, что

пожилой возраст, женский пол, повышенное отношение E/e' и бóльший размер ЛП являются независимыми предикторами повышения рСДЛА у пациентов со значимой МР [44, 97, 118, 137].

Согласно данным австралийского анализа, в который были включены 16 058 взрослых пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ и СНсФВЛЖ, выявлено, что 9976 (62,1 %) включенных пациентов наблюдалась высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ (скорость ТР > 2,9 м/с). Из всех у 2503 (15,6 %) пациентов имела место ФП, являющаяся фактором, повышающим шанс наличия ЛГ (ОШ 1,27; 95 % ДИ 1,12–1,43). Увеличение возраста, ФВ ЛЖ и индекса массы тела также независимо ассоциировались с высокой вероятностью ЛГ ($p < 0,001$). При многофакторном анализе пожилой возраст, женский пол, ФП, более низкий E/e' и ФВЛЖ были независимо связаны с тяжестью ЛГ ($p < 0,001$). Наличие ФП увеличивало величину скорости ТР в среднем на 0,32 м/с, расширение ПЖ – на 1,82 м/с, наличие женского пола – на 0,32 м/с, а увеличение возраста на десятилетие – на 0,3 м/с. При этом наличие женского пола ассоциировано с ЛГ именно у пациентов с синусовым ритмом, но не у когорты с ФП [115].

Хроническая болезнь почек также провоцирует ремоделирование легочных сосудов вследствие воздействия уремических токсинов, что вызывает воспаление и эндотелиальную дисфункцию [40]. Вследствие чего до 70 % пациентов с ХБП имеют сопутствующую посткапиллярную либо комбинированную пост-/прекапиллярную ЛГ, что коррелирует с высоким риском смертности в данной группе [35, 44].

Нередко фенотип пациента с патологией левых камер сердца и имеющейся ЛГ может быть представлен дополнительно и различной сопутствующей патологией в виде системных заболеваний соединительной ткани, патологии легких, ВИЧ-инфекции, заболеваний печени с развитием портальной гипертензии, хронической тромбоэмболической ЛГ, болезнями накопления и т.д. [40]. Перечисленные заболевания могут вносить изменения в гемодинамический вариант ЛГ, характеризуясь добавлением прекапиллярного компонента к посткапиллярному [40]. Поэтому команда по принятию тактики лечения у

коморбидного пациента с ППС и ЛГ не ограничивается врачом-кардиологом, сердечно-сосудистым / рентгенэндоваскулярным хирургом, врачом лучевой диагностики экспертного центра по проблеме ЛГ. Часто требуется консультация и наблюдение ревматолога, пульмонолога, инфекциониста и др. смежных специалистов.

1.4.4 Ассоциация дооперационной легочной гипертензии с периоперационным прогнозом пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца

Наличие тяжелой ЛГ до хирургической коррекции ППС ассоциируется с повышенным риском периоперационной летальности, ухудшением краткосрочной и долгосрочной выживаемости пациентов после операции по сравнению с пациентами с нормальным или умеренно повышенным уровнем рСДЛА.

Крупное австралийское исследование подтверждает серьезное влияние ЛГ на пациентов со значимой МР даже при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ. Установлено, что даже «пограничная» ЛГ (рСДЛА 30,00–39,99 мм рт. ст.) связана с повышенным риском смерти от всех причин по сравнению с пациентами с нормальным рСДЛА по данным ЭхоКГ. Это проявлялось как в краткосрочной перспективе – с увеличением годовой смертности на 14 %, так и в долгосрочной, – с увеличением риска смерти от всех причин на 20 %. При наличии рСДЛА 40,00 мм рт. ст. и более отмечалось от 1,20 до 2,86-кратное скорректированное повышение риска отдаленной смерти от всех причин (в зависимости от тяжести ЛГ) по сравнению с пациентами без ЛГ [209].

Противоположные данные получены в проспективном наблюдательном исследовании, где тяжесть ЛГ не оказывала значимого влияния на ранние послеоперационные исходы или внутрибольничную летальность после коррекции МК ревматического генеза [173]. В данном исследовании включенные 152 пациента

были разделены на три группы в зависимости от дооперационного уровня рСДЛА по данным ЭхоКГ: отсутствие/легкая ЛГ (< 45 мм рт. ст.), умеренная ЛГ (45–59 мм рт. ст.) и тяжелая ЛГ (\geq 60 мм рт. ст.). Внутрибольничная общая летальность составила 3,3 % (n=5), без статистически значимых различий между группами тяжелой (4,8 %), умеренной (3,2 %) и отсутствия/легкой ЛГ (0 %) (p=0,518). Срок пребывания в отделении интенсивной терапии был значительно дольше у пациентов с тяжелой ЛГ (p=0,042). Значимых различий в летальности в зависимости от преобладающего поражения клапана (митральный стеноз или регургитация) между группами ЛГ не наблюдалось (p=0,625, p=0,172). Частота повторных госпитализаций в течение 30 дней составила 12,5 %, без значимых различий между категориями ЛГ (p=0,194) [173].

В исследовании Yang В. и соавт. при анализе когорты 317 пациентов с МС, перенесших коррекцию порока в период с 1992 по 2014 го, не было выявлено существенных различий по возрасту или сопутствующим заболеваниям в зависимости от дооперационной тяжести ЛГ. В группе с тяжелой ЛГ (рСДЛА > 60 мм рт. ст.) чаще проводилось протезирование МК (81 %; p=0,04), чаще была характерна регургитация на ТК (31 %; p=0,003), требующая коррекции (46 %; p<0,001), имела место дисфункция ПЖ (17 %; p=0,02). При тяжелой ЛГ 30-дневная смертность составила 9 %, без существенных различий между группами. Десятилетняя и 12-летняя выживаемость была значительно хуже в группе со средней тяжести ЛГ (рСДЛА от 45 до 59 мм рт. ст.) и тяжелой ЛГ (58 % и 51 % соответственно) по сравнению с группой без ЛГ и легкой ЛГ (рСДЛА от 35 до 44 мм рт. ст.) (83 % и 79 % соответственно) при ОШ 2,98 (95 % ДИ, 1,55–5,75; p=0,001) [253].

Еще одно ретроспективное исследование (2013–2020 г.) оценивало влияние тяжелой дооперационной ЛГ на раннюю летальность у 79 пациентов, перенесших протезирование МК. Пациентов разделили на 2 группы согласно уровню рСДЛА по данным ЭхоКГ до операции (рСДЛА \geq 50 (n=53) и рСДЛА < 50 мм рт. ст. (n=25)). В группе с тяжелой ЛГ (рСДЛА > 50 мм рт. ст.) были пациенты более старшего возраста (62,6 \pm 12,5 года vs 54,9 \pm 11,8 лет, p=0,011), значимо чаще встречались ТР

($p < 0,001$), потребовалось переливание крови ($p < 0,001$) и длительное пребывание в отделении интенсивной терапии ($p < 0,001$), СИПАП терапия ($p = 0,043$), повторная интубация ($p = 0,048$), наблюдалась острая почечная недостаточность ($p = 0,028$) и более высокий уровень летальности ($p = 0,026$). Низкая емкость легких, потребность в СИПАП и плохое общее состояние входят в число причин более длительного пребывания пациентов с тяжелой ЛГ в отделении интенсивной терапии. В группе с рСДЛА < 50 мм рт. ст. летальные исходы отсутствовали в раннем послеоперационном периоде, тогда как в группе с рСДЛА > 50 мм рт. ст. летальность составила 16,9 % ($p = 0,026$). Наиболее частыми причинами смерти являлись: повторная интубация (15,1 %, $p = 0,048$), пневмония и сепсис, которые коррелируют с длительной интубацией. Кроме того, повышенная потребность в инотропной поддержке у этих пациентов после интубации и острая почечная недостаточность (24,5 %, $p = 0,028$) ассоциировались с неблагоприятными исходами [249].

В рамках ретроспективного анализа 171 пациента с МР и дооперационной ЛГ, подвергающихся протезированию МК по данным ROC анализа продемонстрировано, что величина рСДЛА > 65 мм рт. ст. обладает наибольшей специфичностью и чувствительностью к риску периоперационной смерти у пациентов с МР (площадь под кривой AUC 0,782; $p < 0,001$) [132].

Таким образом, показано, что выживаемость после коррекции порока МК обратно пропорциональна предоперационному ДЛА. Операция на МК может быть выполнена с приемлемой 30-дневной смертностью для пациентов с МС и ЛГ средней и тяжелой степени, но долгосрочная выживаемость снижается при ЛГ средней и тяжелой степени. У пациентов с патологией МК раннее направление на хирургическое вмешательство до значительного повышения давления в легочной артерии и ухудшения функции ПЖ может улучшить показатели выживаемости [249]. Поскольку для лечения ЛГ при патологии левых камер сердца не одобрено специфической медикаментозной терапии, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, может ли более раннее вмешательство на МК улучшить исходы у пациентов с ППС на ранних стадиях ЛГ или даже до ее развития.

1.4.5 Факторы, влияющие на сохранение легочной гипертензии после коррекции приобретенных пороков клапанов сердца

У ряда пациентов после хирургической коррекции ППС, несмотря на эффективно проведенное вмешательство, отсутствие дисфункции протеза и остаточной клапанной патологии, а также отсутствие дисфункции ЛЖ, может сохраняться ЛГ как в раннем, так и отдаленном периоде после операции [176, 222, 224].

Выполненное хирургической коррекции ППС эффективно снимает посткапиллярный компонент ЛГ. Однако у ряда пациентов может сохраняться повышенное сопротивление малого круга (прекапиллярный компонент) в послеоперационном периоде, неблагоприятно влияя на гемодинамические параметры, вплоть до развития дисфункции ПЖ [173, 209]. Присутствие и идентификация прекапиллярного компонента дополнительно к посткапиллярной ЛГ после операции имеет решающее значение, поскольку это может влиять на прогноз и принципы лечения пациентов [40, 44, 120, 223, 271]. ЛГ у пациентов с прооперированными клапанами часто обозначают термином «резидуальная ЛГ», что объясняется необратимыми изменениями в легочных артериях и артериолах, вызванными отсроченной операцией [222]. Несмотря на улучшения в сроках выполнения операций на клапанах, длительно существующая ЛГ после хирургии остается частой проблемой.

Ранее проводились попытки идентификации факторов, вовлеченные в сохранение ЛГ после коррекции порока МК. Так, в рамках ретроспективного исследования были собраны данные о 111 пациентах, перенесших протезирование МК в течение 3-летнего периода [207]. Критерием для определения ЛГ был уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ > 40 мм рт. ст. Через 12,6 мес. наблюдения у 42,3 % пациентов сохранялась ЛГ после коррекции порока. ЛГ чаще наблюдалась у пожилых пациентов и женщин, у пациентов с тяжелой степенью ЛГ до операции и значительной ТР. При многофакторном анализе значимая ТР (ОШ 1,739; $p=0,01$) и

более тяжелая степень ЛГ до операции (ОШ 1,761; $p=0,03$) были связаны с сохранением ЛГ после коррекции порока МК. Хирургическими факторами, связанными с сохранением ЛГ после коррекции порока МК, были размер протеза и аннулопластика ТК. Таким образом коррекцию порока следует планировать до развития ЛГ и нарастания недостаточности ТК. Меньший размер протеза также является фактором риска сохранения ЛГ после коррекции порока, поэтому по возможности желательно использовать протезы большего размера [207].

Сохранение ЛГ очевидно отражается на неблагоприятном прогнозе пациентов после перенесенной коррекции порока МК. Так, в рамках ретроспективного анализа проведен отбор пациентов, перенесших коррекцию МК по поводу тяжелой МР в 2011–2016 гг. Верификация ЛГ проводилась по данным КПОС согласно критериям (срДЛА 25 и выше мм рт. ст.). Послеоперационное рсДЛА оценивали по данным ЭхоКГ через 42–365 суток после коррекции порока [179]. Долгосрочную выживаемость в среднем за 3,9 года наблюдения оценивали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с учетом демографических характеристик, особенностей хирургического вмешательства и коморбидности. У 85 % из включенных пациентов дооперационно имела место ЛГ. Отмечено, что повышение срДЛА на 10 мм рт. ст. ассоциировалось с 1,38-кратным увеличением риска смерти (95 % ДИ 1,13–1,68) после операции. С повышенным уровнем летальности также имели корреляцию такие показатели, как повышенное предоперационно ЛСС, транспульмональный градиент и давление в правом предсердии (ПП). Среди 231 пациента наличие признаков ЛГ после коррекции порока МК (при критерии рсДЛА ≥ 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ) ассоциировалось с повышенным риском смерти (ОШ 2,02; 95 % ДИ 1,17–3,47), однако при скорректированном ОШ значимость утрачивалась (ОШ 1,55; 95 % ДИ 0,85–2,85) [179]. Вероятно, это связано с использованием самой нижней границы уровня рсДЛА, который может демонстрировать только среднюю вероятность наличия ЛГ по данным ЭхоКГ и не учет дополнительных признаков ЛГ по данным ЭхоКГ.

Проанализированы данные долгосрочного наблюдения 222 пациентов с сохраняющейся ЛГ после коррекции пороков левых камер сердца, успешно скорректированными эндоваскулярно или с помощью срединной стернотомии как минимум год назад [245]. Основным критерием было сохранение ЛГ после операции по данным ЭхоКГ с рСДЛА 50 мм рт. ст. и более. ЛГ подтверждена по данным КПОС согласно критериям (срДЛА более 20 мм рт. ст.). Медиана срДЛА составила 37 [32; 44] мм рт. ст., а ДЗЛА – 23 [18; 26] мм рт. ст.. Большинство пациентов классифицировали как имеющих комбинированную пост-/прекапиллярную или изолированную посткапиллярную ЛГ. Выявлено, что сохранение ЛГ после коррекции порока левых камер сердца связана с хроническим повышением конечно-диастолического давления ЛЖ и наличием посткапиллярного компонента ЛГ, тогда как только у 4 % таких пациентов верифицировалась прекапиллярная ЛГ после успешной коррекции порока. После медианы наблюдения 4,5 года зарегистрирован 91 летальный исход, что соответствует в 4,21 раза более высокой летальности по сравнению с возрастно-согласованной популяцией. Факторами риска летальности являлись мужской пол, пожилой возраст, сахарный диабет, функциональный класс III по ВОЗ и повышенное ЛСС (по данным КПОС и по данным ЭхоКГ). Более высокое ЛСС ассоциировалось с наличием СД и меньшими остаточными площадями АК и МК, которые, в свою очередь, коррелировали с номинальным размером протеза. Оптимальным порогом для ЛСС, в том числе при его измерении по ЭхоКГ являлось значение 4,3 Ед Вуда, ассоциирующееся со смертностью от всех причин [245].

Предикторами смертности по данным однофакторного анализа в отдаленном периоде после коррекции ППС явились: возраст (каждые 10 лет) ОШ 1,65; 95 % ДИ 1,24–2,19, $p=0,0006$; мужской пол ОШ 1,72; 95 % ДИ 1,09–2,70, $p=0,018$; СД 2 типа ОШ 2,10; 95 % ДИ 1,39–3,18, $p=0,0005$; III ФК NYHA по сравнению с I или II ОШ 2,08; ДИ 1,38–3,14, $p=0,0005$; дистанция теста - 6 минутной ходьбы (ТШХ) (каждые 50 м) ОШ 0,83; ДИ 0,75–0,93, $p=0,0008$; рСДЛА (каждые 10 мм рт. ст.) ОШ 1,17; ДИ 1,04–1,33, $p=0,01$; ЛСС (каждая 1 Ед Вуда) ОШ 1,23; ДИ 1,06–1,42, $p=0,007$; TAPSE (каждые 0,5 см) ОШ 0,71; ДИ 0,53–0,97, $p=0,031$ [245].

Выживаемость не была связана с гемодинамическим типом ЛГ, а также с характером ответа на вазореактивный тест силденафилом во время КПОС. Сосудистое сопротивление легочного круга является ключевым детерминантом летальности при ППС и ЛГ, и связано с наличием СД и остаточной эффективной площадью скорректированного клапана [245].

Важно отметить, что несмотря на пул проведенных работ, до сих пор не разработан алгоритм дооперационной подготовки пациента с ППС, направленный на компенсацию или модификацию факторов, ассоциированных с неблагоприятной периоперационной динамикой ЛГ и правожелудочковой недостаточностью.

1.4.6 Подходы к ведению пациентов с легочной гипертензией после хирургической коррекции приобретенного порока сердца

До хирургического лечения ППС (до устранения патологии левых камер сердца, как причины посткапиллярного компонента ЛГ) у пациентов с ЛГ рекомендовано использование стандартной терапии согласно алгоритмам лечения СН [32, 35, 39, 43, 44, 78, 148, 149].

Тяжесть нарушений гемодинамики малого круга и дезадаптивное ремоделирование правых камер сердца повышают периоперационные риски осложнений, в связи с чем решение о пользе/риске хирургического вмешательства у таких пациентов с ППС и ЛГ должны быть тщательно взвешено и обсуждено мультидисциплинарной командой [223]. Вазореактивность легочного артериального сосудистого русла и «обратимость» ЛГ, оцененная с помощью острой фармакологической пробы во время КПОС (с использованием оксид азота/кислорода), играет важную роль в определении дальнейшей тактики. Отсутствие положительной динамики среднего ДЛА и ЛСС, снижение сердечного выброса отражает «необратимость» ЛГ и может быть ассоциировано с неблагоприятным исходом кардиохирургического вмешательства [44, 181].

У пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной формой ЛГ, признаками выраженного повышения ЛСС и наличием ЭхоКГ признаков недостаточности ПЖ в раннем послеоперационном периоде может быть использована ингаляция оксида азота. Это подтверждено данными выполненного метаанализа, демонстрирующего сокращение сроков проведения искусственной вентиляции легких и продолжительности лечения в отделении интенсивной терапии при ингаляции оксид азота у пациентов с ЛГ после операции на сердце [32, 43, 194].

В современных национальных клинических рекомендациях назначение специфических вазодилататоров, применяемых при легочной артериальной гипертензии, пациентам с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца противопоказано с учетом высокого риска развития отека легких [35, 80]. Однако экспертами Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества рекомендовано рассмотреть возможность индивидуального подхода к выбору терапии пациентов с патологией левых камер сердца, имеющих комбинированную пост-/прекапиллярную ЛГ с выраженным прекапиллярным компонентом в виде повышения ЛСС 5 Ед Вуда и более. В этом случае препаратом выбора для таких пациентов является ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 – силденафил (зарегистрированной на территории Российской Федерации) [35, 149]. Ключевыми факторами, обосновывающими возможность попыток назначения силденафила являются: доказанный при КПОС комбинированный пост-/прекапиллярный компонент ЛГ при устраненном/компенсированном посткапиллярном компоненте ЛГ (после эффективной хирургической коррекции порока) у пациента, получающего максимальную медикаментозную терапию по поводу заболевания левых отделов сердца, находящегося в оптимальном волюмическом статусе и с сохранной систолической функцией ЛЖ. Персонализированный подход к назначению и выбору лечения, принятию решения о назначении специфического препарата должен быть осуществлен только мультидисциплинарной командой высококвалифицированных специалистов в экспертном центре по ЛГ [37, 44].

1.5 Основные ограничения в организации помощи пациентам с приобретенными пороками сердца

Пластика и протезирование клапанов в настоящее время являются рутинными кардиохирургическими процедурами с повышением роста безопасности и долговечности, что отражается в увеличении выживаемости пациентов с ППС [6]. Даже в странах с низким и средним уровнем дохода, доступ к клапанной хирургии увеличивается с каждым днем. Тем не менее, из-за сочетания высоких затрат на имплантируемые устройства и имеющегося кадрового дефицита, сохраняются ограничения в доступности медицинской помощи [6]. Действительно, в то время как в некоторых западноафриканских странах доступен только 1 кардиохирург на 10 миллионов жителей [251], в некоторых европейских странах (например, в Финляндии и Литве) эта доля увеличивается до 1 на 200 [150].

За последнее десятилетие быстро увеличилась доступность транскатетерных вмешательств для пациентов с ППС, что позволило успешно лечить данную патологию у пожилых, хрупких пациентов с высоким хирургическим риском [6, 148, 165]. Кроме того, возможность выполнения нескольких последовательных и транскатетерных процедур вызывает реальное изменение парадигмы для лечения пациентов со смешанными заболеваниями клапанов, которые больше не обязаны проходить кардиохирургию [6, 165].

Оптимальная тактика ведения пациентов с ППС строится на соблюдении следующих основных принципов [6]:

1. Раннее выявление заболевания;
2. Регулярное наблюдение за состоянием пациента со своевременным определением срока хирургического вмешательства;
3. Принятие решения о тактике ведения пациента мультидисциплинарной «клапанной кардиокомандой»;
4. Проведение вмешательства на клапанном аппарате в кардиохирургическом центре, имеющим полный спектр терапевтических

и хирургических методов лечения и оптимальные результаты качества оказания медицинской помощи.

5. Последующее длительное (пожизненное) наблюдение пациента специалистом, имеющим опыт ведения пациентов с ППС [6].

Растущее число пациентов с ППС и широкий спектр доступных в настоящее время вариантов лечения требуют специального управления и стандартизации процедур для своевременного направления пациентов к хирургу или интервенционному кардиологу до развития у него необратимых изменений в малом круге кровообращения или неблагоприятных клинических событий [6, 148]. Часто пациенты с ППС бессимптомны в начале формирования порока, и прогрессирование заболевания может быть не замечено врачами без специальных компетенций. «Недостаточное» лечение и позднее обращение за квалифицированной медицинской помощью для пациентов с ППС продемонстрировано в исследовании Euro Valvular Heart Disease II Survey, которое представляет собой международное, проспективное, пролонгированное многоцентровое наблюдательное исследование, проведенное в 222 центрах, в том числе в одном центре Российской Федерации (Санкт-Петербург). Данное исследование направлено непосредственно на изучение клинических характеристик, современных подходов к ведению и исходов пациентов с ревматическим митральным пороком сердца. Среди включенных пациентов, 470 имели тяжелый ревматический митральный порок и 332 – предыдущее вмешательство на МК ревматического генеза [105]. Среди включенных в анализ пациентов с рекомендацией класса I для вмешательства – оно было выполнено только у 70 %. Соблюдение рекомендаций было выше у пациентов с нативными клапанными пороками по сравнению с теми, у кого было предыдущее вмешательство. Общая летальность составила 1,5 % в стационаре и 3,5 % через 6 месяцев наблюдения. В исследовании Dziadzko V. и соавт. последовательно регистрирующем всех пациентов с умеренной и тяжелой МН по данным ЭхоКГ было показано, что только 15 % были направлены на операцию, несмотря на наличие показаний к вмешательству [199]. Аналогичные результаты

продемонстрировано во французском исследовании, в котором среди более чем 107 тысяч пациентов, поступивших с диагнозом МН, только 8 % были направлены на вмешательство в течение года [6, 128].

Кроме того, существует неравенство в оказании помощи пациентам с ППС в зависимости от расы, возраста, пола и места проживания. Примером такого неравенства является доступность транскатетерной имплантации АК (TAVI), по-прежнему различающаяся не только между странами, но и внутри одной страны. [6, 150, 266].

По мере того, как оценка и ведение пациента с ППС становится все более сложной, становится очевидным необходимость создания специализированных центров, где концентрируются такие пациенты – «Клинические центры для пациентов с ППС» [6, 44, 148]. Для обеспечения надлежащего лечения стационарных и амбулаторных пациентов или последующего наблюдения после процедуры в клапанном центре задействовано несколько высококвалифицированных специалистов, формирующих Valvular Heart Team (Клапанную команду): клинические и интервенционные кардиологи, кардиохирурги, специалисты по визуализации с опытом в области интервенционной визуализации, сердечно-сосудистые анестезиологи, сердечно-сосудистые медсестры, и, при необходимости, электрофизиологи и специалисты по инфекционным заболеваниям и/или медицинской микробиологии [151]. Междисциплинарный подход рекомендуется для всех типов ППС и был официально одобрен несколькими научными обществами [6, 148]. Использование «клапанной кардиокоманды» особенно целесообразно при ведении коморбидных пациентов высокого риска, в том числе пациентов с ППС и ЛГ с возможностью привлечения эксперта центра ЛГ. Ведение пациентов с пороками МК специалистами клапанной кардиокоманды особенно ценно. В отличие от стеноза АК, для которого как этиология, так и лечение практически едины для всех пациентов (протезирование АК механическим или биологическим протезом), для пациентов с поражением МК требуется индивидуализация в принятии решения [6, 91, 148]. В настоящее время хорошо известно, что пластика МК является лечением

первого выбора при первичном его поражении и связана с лучшими результатами ближайшего и отдаленного периода, чем протезирование [270]. Однако эффективность пластических процедур, даже после поправки на характеристики пациентов, варьирует по странам, центрам и даже среди хирургов одного учреждения [6, 227]. Принятие решения о тактике ведения пациента с пороком МК важно реализовать в центре, где есть возможность выполнения не только пластических процедур, но и протезирования, транскатетерных технологий (в частности использование системы Mitraclip) [6]. Такие центры должны иметь возможность у пациентов с поражением клапанов сердца выполнить сочетанные процедуры – коронарное шунтирование, коррекцию нарушений ритма и ряд других.

Пациентоцентричность в работе клапанной кардиокоманды также занимает ключевую роль. В особенности, это касается выбора типа протеза и принятия решения о проведении хирургического вмешательства в условиях ожидаемых высоких периоперационных рисков у коморбидного пациента с ППС [6].

1.6 Возможности и ограничения послеоперационной реабилитации пациентов с приобретенными пороками сердца

Во всем мире ежегодно совершенствуются методы диагностики и лечения, и, как следствие, увеличивается выживаемость пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [89]. Методы вторичной профилактики, а именно нефармакологические вмешательства, следует рассматривать как ключевое звено не только с точки зрения увеличения продолжительности жизни, но и качества жизни пациентов. Одной из составляющей в ведении пациентов после хирургического вмешательства является индивидуально разработанная программа вторичной профилактики/реабилитации после выполнения хирургического вмешательства на клапанах сердца [6, 8, 89].

Для России актуальной проблемой в реализации кардиореабилитации является неготовность большинства медицинских учреждений кардиохирургического профиля к выполнению программ реабилитации. Имеются сложности с внедрением рекомендаций в клиническую практику, страдает амбулаторный этап реабилитации: нехватка медицинских работников, лимитированное время приема специалистов, недостаточное финансирование [6,8]. Учитывая кадровые ограничения реабилитационных служб во всех странах, отсутствие четких рекомендаций по немедикаментозному ведению таких пациентов, целесообразно планирование программы реабилитации в клиниках, выполняющих хирургическую коррекцию и имеющих наибольший опыт в наблюдении таких пациентов [6, 8, 58, 86].

Существуют следующие ограничения в послеоперационной реабилитации пациентов с пороками клапанов сердца [6]:

1. Не определены четкие сроки начала стационарной реабилитации, характера физических тренировок и их интенсивности в условиях неосложненного послеоперационного периода у пациентов, перенесших коррекцию ППС. И факторы, от которых зависит характер послеоперационной реабилитации.

2. Национальные и зарубежные рекомендации не представляют детально алгоритмы и структуру программы послеоперационной реабилитации пациентов после хирургической коррекции ППС [32, 43, 91, 92, 148].

3. Имеющийся подход к послеоперационной стандартной реабилитации пациентов после коррекции пороков сердца основывается на алгоритмах, разработанных для пациентов, перенесших коронарное шунтирование [10]. Тогда как пациенты с ИБС, подвергающиеся коронарному шунтированию, являются принципиально отличающейся когортой кардиохирургических больных по характеру ремоделирования сердца и гемодинамике от пациентов с пороками клапанов сердца [4, 86, 87, 90].

В стационаре после коррекции порока чаще всего пациенты подвергаются стандартной программе послеоперационной реабилитации [89]. Идеальный

алгоритм стандартной программы стационарной послеоперационной реабилитации всех пациентов после операции на сердце представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Программа стандартной послеоперационной реабилитации пациента после операции на сердце

В ряде случаев даже эти меры не предпринимаются во всех кардиохирургических стационарах Российской Федерации [5, 7]. Комплексные реабилитационные программы под руководством опытных специалистов как в стационаре, так и особенно на амбулаторном этапе обычно не реализуются для кардиохирургических пациентов с ППС. Амбулаторный этап чаще всего ограничивается наблюдением у терапевта/кардиолога по месту жительства с динамической оценкой анализов крови и проведением ЭхоКГ без подбора домашних тренировок для пациента [89]. Это неблагоприятно отражается на прогнозе пациентов [5, 7, 24, 170].

Первый месяц после операции является принципиально важным с позиции ранней активизации пациента. Положительный эффект, отражающийся в улучшении функционального статуса пациентов и безопасность ранних физических тренировок, начатых хотя бы в первый месяц после операции, продемонстрированы результатами исследований на примере пациентов после хирургической коррекции пороков левых камер сердца [58, 90, 110, 131, 134, 138, 177]. Однако ни в национальных, ни в зарубежных публикациях по направлению послеоперационной реабилитации пациентов с ППС нет единообразия сроков начала физической аэробной реабилитации, типа нагрузок и характера физических

упражнений, а также единообразия когорты пациентов, перенесших хирургическую коррекцию ППС (клапанное поражение различной локализации, генеза, сочетанные вмешательства на коронарных артериях) [58, 90, 134, 138, 177].

До сих пор существует большое количество «белых пятен» в оценке эффективности программы кардиореабилитации для пациентов с ППС. Необходимо формирование многочисленных исследований, оценивающих эффективность и безопасность таких программ, важность формирования индивидуально ориентированных программ с учетом существующего фенотипа пациента [6]. Важно оценивать не только классические эффекты любого вмешательства (смертельные исходы, повторные госпитализации), но и такие клинические исходы как сохранение (возникновение) ФП, СН, выпота в перикард и плевральную полость, типичные послеоперационные осложнения [6]. Кроме того, критерием эффективности таких программ должны стать социальные факторы, в том числе длительность временной нетрудоспособности и отсутствие инвалидности, а также качество жизни пациента [6, 101].

Таким образом, в последние десятилетия наблюдается отчетливый рост числа пациентов с ППС. Меняется фенотип пациента с ППС, что связано с демографическими, социально-экономическими изменениями в популяции населения различных стран [6]. Сохраняется выраженная гетерогенность основных характеристик ППС в различных странах мира, что также объясняется расовыми, этническими и социально-экономическими характеристиками населения. Несмотря на описанные тенденции, отражающие актуальность данной темы, вопросы ведения пациентов с ППС не являются приоритетными в современной кардиологии [6].

Изменение фенотипа пациента влечет за собой иную картину миокардиального ремоделирования и выраженности нарушений не только внутрисердечной гемодинамики, но и гемодинамики малого круга кровообращения. Данные факторы напрямую ассоциируются с тяжестью как дооперационного состояния пациента, так и послеоперационными исходами пациентов с ППС. Принципиально важно продолжать активный поиск факторов,

модификация которых еще на дооперационном этапе может способствовать более благоприятному течению заболевания и снизить периоперационные риски. К таким факторам относится компенсация и лечение коморбидных состояний, в том числе ожирения и его висцеральных проявлений. Краеугольным камнем также является дооперационная компенсация проявлений легочной гипертензии, которая может носить многофакторный характер и иметь связь не только с тяжестью порока сердца. Важно обратить внимание еще на этапе подготовке к операции на возможность достижения нормосистолии, стабилизации проявлений метаболического синдрома и ХБП, заболеваний щитовидной железы. При наличии тяжелой ЛГ до операции и принятии решения о хирургической коррекции ППС, следует подвергать хирургии пациента в стенах экспертного клапанного центра, специалисты которого готовы на раннем послеоперационном этапе компенсировать явления правожелудочковой СН, сохраняющиеся даже несмотря на успешную коррекцию порока левых камер сердца.

Проблема формирования оптимальной программы ведения пациентов с ППС далека от разрешения. Принятие решения о выборе тактики ведения пациента важно осуществлять силами мультидисциплинарной клапанной кардиокоманды, формирование которой способствует детальному обсуждению сложных пациентов и принятию объективных решений эффективным образом [6]. В то же время остается решение вопроса о принципах формирования программы вторичной профилактики после проведения хирургической коррекции ППС. Существующие современные подходы к программам послеоперационной реабилитации для пациентов, подвергаемых кардиохирургическим вмешательствам ориентированы, прежде всего, на пациентов с ишемической болезнью сердца после перенесенного коронарного шунтирования. Подчеркивается важность персонифицированного подхода к «меняющемуся фенотипу» пациентов с ППС [6].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов. Дизайн исследования

Исследование выполнено на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) в период с 2012 по 2024 годы в соответствии стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» в рамках фундаментальной темы «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (№ 0419-2022-0002, № госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022), в рамках темы поискового научного исследования «Управление рисками, ассоциированными с коморбидностью, у пациентов с болезнями системы кровообращения на основе применения инновационных лечебно-диагностических и реабилитационных медицинских технологий» (№0419-2023-0001, № госрегистрации 123033000027-3 от 30.03.2023), при поддержке грантов: Фонда содействиям инновациям «УМНИК-2019» «Разработка технологии комплексной трехэтапной программы реабилитации с использованием дистанционных телемедицинских технологий для пациентов после операции по коррекции приобретенных пороков клапанов сердца»; «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»; № 2022/6 «Эпикардальное и висцеральное ожирение как фактор,

определяющий ремоделирование миокарда пациентов, подвергающихся хирургической коррекции приобретенного порока митрального клапана», гранта Российского научного фонда «Эпикардальное и висцеральное ожирение как фактор, влияющий на ремоделирование миокарда и сосудов легких после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца» (№ 24-75 10-31, № государственной регистрации 124082000008-9).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (заседание № 7 от 09.09.2022). До хирургической коррекции порока все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и возможность использования их истории заболевания и данных проведенных обследований.

Для реализации поставленных задач в исследование включено 1697 пациентов с пороками клапанов сердца (1629 пациентов – регистровое исследование и 224 – в рамках подисследований) (рисунок 3).

Включенные в исследование 1697 пациентов с пороками клапанов сердца, подвергающиеся кардиохирургической коррекции с проведением срединной стернотомии в условиях ИК, представлены в равнозначном количестве мужчинами (n=840) и женщинами (n=857) с медианой возраста 61,0 [51,8; 68,0] лет. Характер поражения клапанов сердца у включенных пациентов представлен в таблице 1.

**Пациенты с пороками клапанов сердца,
подлежащие хирургической коррекции в условиях искусственного кровообращения (n=1697)**

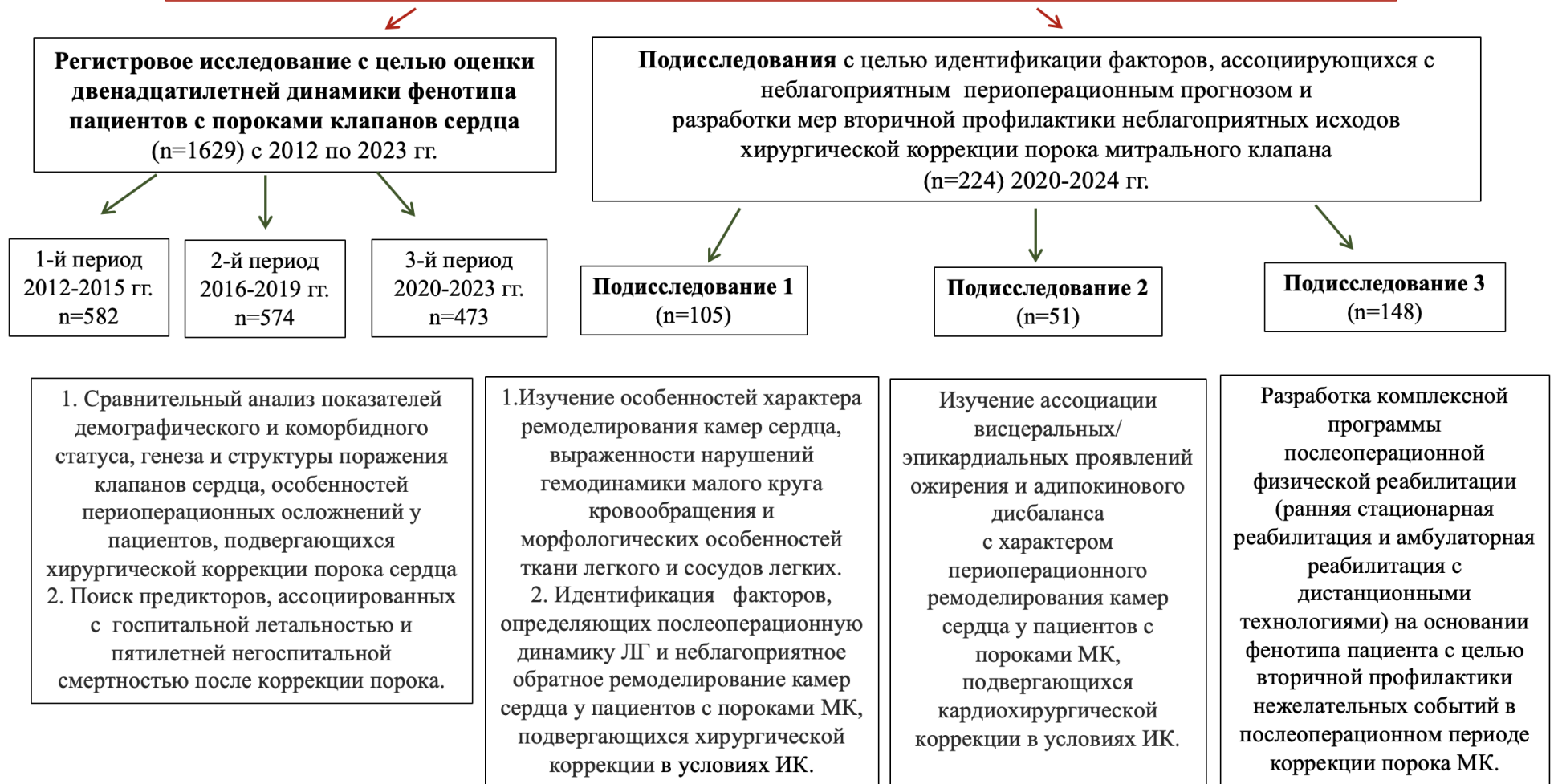


Рисунок 3 – Общий дизайн исследования

Таблица 1 – Характер поражения и генез пороков клапанов сердца у включенных в исследование пациентов, n (%)

Показатель	Пациенты с пороками клапанов сердца (n=1697)
Тип поражение клапанов сердца	
Изолированный митральный порок	405 (23,8)
Изолированный аортальный порок	603 (35,5)
Изолированный порок трикуспидального клапана	57 (3,4)
Порок митрального и аортального клапанов	174 (10,3)
Порок митрального и трикуспидального клапанов	328 (19,3)
Порок аортального и трикуспидального клапанов	23 (1,4)
Порок митрального, аортального и трикуспидального клапанов	123 (7,2)
Генез порока клапанов сердца	
Дегенеративный	783 (46,1)
Соединительнотканная дисплазия	229 (13,5)
Инфекционный эндокардит	194 (11,4)
Ревматическая болезнь сердца	491 (28,9)

Показания к хирургической коррекции порока клапанов сердца определялись клапанной кардиокомандой, состоящей из кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга и специалиста по лучевой диагностике. Решение принималось в соответствии с действующими национальными и международными стандартами [32, 43, 92, 146].

2.2 Регистровое исследование для оценки динамики фенотипа пациентов с пороками клапанов сердца (2012–2023 гг.)

С 2012 года в наблюдательный регистр проспективного типа проводилось включение пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца с показаниями к хирургической коррекции порока. Наблюдение за пациентами осуществлялось с момента поступления в стационар, регистрировались данные периоперационного периода, а также клинические исходы в ходе динамического наблюдения пациента после операции [21].

В рамках данной части исследования проводился анализ двенадцатилетней динамики показателей демографического и коморбидного статуса, генеза поражения клапанов сердца, особенностей периоперационных осложнений у пациентов, подвергаемых хирургической коррекции пороков клапанов сердца [21]. Медиана наблюдения составила 6,5 [1,0; 12,0] лет. В дальнейшем, это позволило сформировать представление о современном фенотипе пациентов с пороками клапанов сердца и идентифицировать возможные модифицируемые факторы риска неблагоприятных исходов после хирургии пороков сердца, что лежит в основе первой задачи диссертационного исследования.

Критерием включения в регистровую часть исследования был факт проведения хирургической коррекции порока клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения с проведением срединной стернотомии пациентам мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет на базе кардиохирургического отделения № 1 НИИ КПССЗ.

В регистровую часть исследования включено 1629 пациента с медианой возраста 62,0 [55,0; 68,0] года, из них 50,8 % женщин (n=827), направленных на хирургическую коррекцию порока клапанов сердца в период с 2012 по 2023 гг.

Сравнительный анализ комплекса характеристик проводился при выделении трех временных периодов: с 2012 по 2015 гг. (1-й период), с 2016 по 2019 гг. (2-й период) и с 2020 по 2023 гг. (3-й период), соответственно [21]. В 1-й период

хирургическая коррекция порока проведена у 582 пациентов, во 2-й период – 574 и в 3-й период – 473 человека (см. рисунок 3).

Помимо оценки динамики демографического (пол, возраст) и коморбидного статуса пациентов, характера поражения клапанного аппарата с этиологической составляющей, послеоперационных осложнений и госпитальной летальности, также был проведен поиск предикторов, ассоциированных с пятилетней негоспитальной смертью пациентов, подвергаемых хирургической коррекции пороков сердца.

Для более детального изучения современного фенотипа пациента с пороками клапанов сердца, идентификации факторов, ассоциирующихся с неблагоприятным периоперационным ремоделированием камер сердца и нарушениями гемодинамики малого круга кровообращения, а также для разработки эффективных мер вторичной профилактики неблагоприятных исходов хирургической коррекции порока были проведены три подисследования.

2.3 Подисследования для выявления факторов неблагоприятного периоперационного течения заболевания и разработки эффективных мер вторичной профилактики неблагоприятных исходов хирургической коррекции порока митрального клапана

Раздел 2 представлен тремя подисследованиями с едиными основными критериями включения и исключения для пациентов. В три подисследования в период с 2020 по 2024 год в рамках проспективного анализа были включены 224 пациента с медианой возраста 61,5 [51,3; 67,0] года, которым проводилась хирургическая коррекция порока МК в условиях ИК с проведением срединной стернотомии. Из них было равнозначное количество мужчин (n=121; 54 %) и женщин (n=103; 45,9 %) (рисунок 3).

Основными критериями включения в три подисследования явились:

• планируемое кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения в виде изолированной коррекции порока МК или в сочетании с коррекцией порока трикуспидального клапана/аортального клапана у пациентов с ППС, ассоциированным с ревматической болезнью сердца или соединительнотканной дисплазией, или дегенеративным поражением [51, 86, 89];

- возраст пациента от 35 до 75 лет;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Основными **критериями исключения** в три подисследования явились:

- ППС вследствие инфекционного эндокардита;
- гемодинамически значимое поражение коронарных или периферических артерий, требующее реваскуляризации;

- аневризма сердца и сосудов;
- тяжелые сопутствующие заболевания, существенно влияющие на качество исследования (онкологическое заболевание, острое нарушение мозгового кровообращения или хроническая ишемия головного мозга с грубым неврологическим дефицитом, психические заболевания; нарушение функции печени по шкале Чайлд-Пью более 9 баллов, класс С; потребность в гемодиализе и пр.) [51, 86, 89];

- заболевания опорно-двигательного аппарата, острый тромбоз, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбой или кардиопульмонального теста;

- острые состояния в течение 6 месяцев до операции (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочной артерии);

- ХСН 2 стадии и сниженная (менее 40 %) фракция выброса ЛЖ;
- нарушения ритма и проводимости сердца: стойкая синусовая тахикардия (>120 ударов/мин), фибрилляция или трепетание предсердий (тахисистолический вариант), имплантация электрокардиостимулятора.

- дыхательная недостаточность II-III ст [51, 86, 89].
- беременность и лактация.

2.3.1 Изучение периоперационной динамики легочной гипертензии у пациентов с пороком митрального клапана (подисследование 1)

Проведение подисследования 1 направлено на изучение особенностей характера ремоделирования камер сердца, выраженности нарушений гемодинамики малого круга кровообращения и морфологических особенностей ткани легкого и сосудов легких, а также изучение факторов, определяющих периоперационную динамику ЛГ и неблагоприятное обратное ремоделирование камер сердца у пациентов с пороками МК, подвергающихся хирургической коррекции, что лежит в основе 2, 3, 4 и 5 задач диссертационного исследования.

В подисследование включены 105 пациентов с приобретенным пороком МК с медианой возраста 60,0 [51,0; 66,0] лет (из них 55,24 % мужчин), которым проводилась хирургическая коррекция порока в период с 2020 по 2024 гг. [33, 51].

Дополнительным **критерием исключения** в данное исследование явилось:

- наличие заболевания легких по причине собственного вклада в течение ЛГ (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальное заболевание легких) [33, 51].

У большинства из включенных в подисследование 1 пациентов преобладала недостаточность МК (n=53; 50,5 %), тогда как стеноз МК имел место у 27,6 % (n=29), а комбинированный порок МК характеризовал 21,9 % пациентов (n=23). Сочетанный порок был у 53,3 % пациентов (n=56): поражение МК и ТК у 36,2 % (n=38), а МК и АК у 17,14 % (n=18). Ревматическая болезнь сердца в качестве генеза порока наблюдалась у 47,65 % пациентов (n=50), тогда как ССТД имел место у 44,7 % (n=47 пациентов), дегенеративное поражение клапанов в качестве генеза порока выступало наиболее редкой причиной (7,6 %; n=8).

Медикаментозная терапия у пациентов подисследования 1 была представлена β -блокаторами у 68,6 % пациентов (n=72), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (46,6 %, n=49), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) (15,2 %, n=16), антагонистами минералкортикоидных

рецепторов (АМКР) (48,6 %, n=51), петлевыми диуретиками (48,6 %, n=51), дигидроперидиновыми антагонистами кальция (ДАК) (n=7; 6,7 %), статинами (n=42; 40 %), амиодароном (n=12; 11,4 %), дигоксином (n=3; 2,9 %), варфарином (n=12; 11,4 %), прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК) (n=41; 39,0 %), ацетилсалициловой кислотой (n=13; 12,4 %), ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГЛТ-2) (n=12; 11,4 %) .

Детальная характеристика включенных пациентов и дизайн подисследования 1 представлены в главе 4 результатов диссертационного исследования.

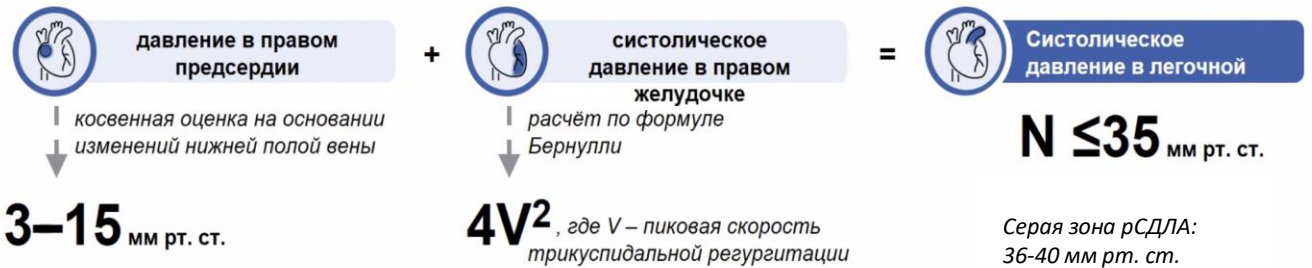
До хирургического лечения всем пациентам проводилась оценка демографического, коморбидного, клинико-функционального статуса с проведением теста-6-минутной ходьбы, оценка особенностей ремоделирования сердца согласно трансторакальной ЭхоКГ, оценка уровня маркеров миокардиального напряжения, оценка качества жизни (SF-36). Данные исследования повторялись на 7 сутки после операции, через медиану 24 дня и через год после операции. Также для оценки функционального статуса выполнялся кардиопульмональный нагрузочный тест спустя 7 дней, 24 дня и год после операции.

До хирургической коррекции порока МК у 64 (60,9 %) пациентов имелась высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ. Критериями, определяющими высокую вероятность ЛГ согласно данным ЭхоКГ, являлись скорость трикуспидальной регургитации 2,9 м/с и выше (рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше), и наличие дополнительных признаков ЛГ (рисунок 4) [51].

В зависимости от наличия высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ пациенты до операции разделялись на две группы: с высокой вероятностью ЛГ (n=64) и отсутствием ЛГ согласно результатам ЭхоКГ (n=41) [51].

Определение систолического давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ

Систолическое давление в легочной артерии рассчитывается по специальной формуле:



Диаметр НПВ, см	Спадение НПВ, %	Давление в ПП, мм рт. ст.
<2,1	>50	3
<2,1	<50	8
≥2,1	>50	8
≥2,1	<50	15

$$\text{СДЛА} = 4 \times V_{\text{ТР}}^2 + \text{ДПП}$$

Дополнительные эхокардиографические признаки ЛГ

Желудочки	Лёгочная артерия	НПВ и ПП
Соотношение диаметров правого/левого желудочков на уровне базальных сегментов >1,0	Время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ <105 м/с и/или среднесистолическая выемка (зазубрина)	Диаметр НПВ >21 мм в сочетании с уменьшением спадения на вдохе (<50% при форсированном вдохе или <20% при спокойном вдохе)
Уплотнение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентricности ЛЖ >1,1 в систолу или в систолу и диастолу)	Скорость потока регургитации на ЛК в начале диастолы >2,2 м/с	Площадь правого предсердия >18 см ² (измеряется в конце систолы)
Отношение TAPSE/рСДЛА <0,55 мм/мм рт. ст.	Диаметр лёгочного ствола > диаметра корня Ао диаметр лёгочного ствола >25 мм	

Рисунок 4 – Определение вероятности легочной гипертензии по данным ЭхоКГ [35]

У 45 пациентов из 64 пациентов, имеющих высокую вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ до операции, для подтверждения ЛГ выполнялась КПОС с оценкой вазореактивности легочных сосудов. Катетеризация правых отделов сердца у

пациентов с ЛГ выполнялась также через 1 год после операции с оценкой регресса ЛГ и ее типа при условии сохранения ЛГ [33, 51].

На момент коррекции порока интраоперационно у 26 пациентов с подтвержденной ЛГ по данным КПОС и 12 пациентов с пороком МК без ЛГ проведена биопсия ткани легкого из переднего (S3) или медиального сегмента (SV) правого легкого с дальнейшей микроскопией готовых гистологических препаратов для оценки изменения паренхимы легкого и микрососудистого русла [33, 51].

2.3.2 Изучение ассоциации висцерального, в том числе эпикардального, ожирения с особенностями периоперационного ремоделирования камер сердца у пациентов после коррекции митрального порока (подисследование 2)

Подисследование 2 посвящено изучению ассоциации ожирения (его висцеральных/эпикардальных проявлений, дисбаланса адипокинового статуса, экспрессии генов адипокинов и иммуноблотинга белков адипокинов из жировой ткани) с характером периоперационного ремоделирования камер сердца у пациентов с пороками МК, подвергающихся кардиохирургической коррекции в условиях ИК, что легло в основу решения задачи 6 диссертационного исследования.

В подисследование 2 в период с октября 2022 по 2024 год включен 51 пациент с пороком МК, подвергающиеся хирургической коррекции порока. Среди включенных в исследование пациентов имело место равнозначное количество женщин (51 %) и мужчин (49 %) с медианой возраста 65,0 [53,0; 67,8] лет [2, 3, 65].

Дополнительным **критерием исключения** в исследование являлось:

- наличие абсолютных противопоказаний к проведению мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Поражение МК по типу его недостаточности характеризовало 58,8 % пациентов, только у 3,9 % больных имело место поражение МК по типу стеноза,

тогда как комбинация недостаточности и стеноза МК наблюдалось у 37,3 % пациентов. ССТД был наиболее частой этиологической причиной порока (43,1 %), РБС имела место у 39,2 % пациентов, тогда как поражение клапана на фоне дегенеративных процессов наблюдалось в 17,6 % случаев. Сочетанный порок в виде поражения МК и АК наблюдался у 15,7 % пациентов, тогда как порок МК и ТК имел место у 21,6 %. Трехклапанное поражение (МК+АК+ТК), требующее хирургической коррекции, было только у одного пациента (1,96 %) [2, 3, 65].

Характер принимаемой медикаментозной терапии у пациентов в подисследовании 2 представлен в виде: β -блокаторов у 76,5 % пациентов (n=39), ИАПФ (31,4 %, n=16), БРА (25,5 %, n=13), АМКР (52,9 %, n=27), петлевых диуретиков (68,6 %, n=35), дАК (n=2; 3,9 %), статины (n=27; 52,9 %), антиаритмические препараты (n=3; 5,9 %), варфарин (n=15; 29,4 %), ПОАК (n=10; 19,6 %), ИНГЛТ-2 принимали 13 человек (25,5 %). Ни один пациент из включенных в данную часть исследования не принимал целенаправленно препараты, снижающие вес (семаглутид, орлистат, а также метформин).

Подробная характеристика пациентов и дизайн подисследовании 2 представлены в главе 5 результатов исследования.

Для оценки выраженности висцерального ожирения и площади подкожной жировой ткани проводилась МСКТ органов брюшной полости, а для определения объема эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) выполнялась МСКТ с синхронизацией с электрокардиографией (ЭКГ) [2, 3, 65].

Трансторакальная ЭхоКГ с детальной оценкой структурно-функциональных нарушений как левых, так и правых камер сердца проводилась всем пациентам до операции, в динамике спустя 7 дней, медиану 24 дня и год после операции.

До операции пациентам проводилось определение в крови уровня маркеров миокардиального напряжения (N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2)) и фиброза миокарда (галектина-3), противовоспалительного адипокина крови (адипонектин) и провоспалительных адипокинов (лептин и резистин) [2, 3].

Полученные в ходе оперативного вмешательства биоптаты жира массой 100 мг послужили источником подкожной и эпикардальной жировой ткани человека. Осуществлено определение генной экспрессии и иммуноблоттинг белков адипокинов из жировой ткани [3].

Ввиду исключения из дальнейшего динамического наблюдения двух пациентов (по причине летального исхода на стационарном этапе и реоперации) дальнейшая оценка послеоперационной динамики обратного ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ в зависимости от проявления висцерального/эпикардального ожирения проведена у 49 пациентов.

2.3.3 Разработка программы послеоперационной реабилитации пациентов после коррекции митрального порока (подисследование 3)

Подисследование 3 проведено для разработки комплексной программы послеоперационной физической реабилитации на основании фенотипа пациента, включающего особенности раннего послеоперационного ремоделирования сердца и нарушений гемодинамики малого круга кровообращения, функциональный статус, наличие сопутствующей пороку кардиологической и/или коморбидной патологии с целью вторичной профилактики нежелательных событий в послеоперационном периоде коррекции порока МК, что лежит в основе задачи 7 диссертационного исследования.

Данное подисследование включает 148 пациентов с медианой возраста 60,5 [48,5; 68,0] лет, (57,4 % мужчины), подвергающихся хирургической коррекции порока МК.

Для разработки персонализированной программы послеоперационной реабилитации подисследование 3 осуществлено в два этапа:

Этап I. Разработка программы стационарной ранней физической послеоперационной реабилитации с тредмил тренировками (включено 100

пациентов за период с 2020 по 2023 гг. → анализу подвергнуто 80 пациентов по причине выбывания 20 пациентов) [86].

Этап II. Разработка программы комплексной послеоперационной физической реабилитации: ранняя реабилитация с тренировками на тредмиле (I и II стационарные этапы реабилитации) и амбулаторная реабилитация с использованием дистанционных технологий (III этап реабилитации) (включено 68 пациентов за период с 2023 по 2024 гг.) [4].

2.3.3.1 Разработка программы ранней стационарной реабилитации пациентов после хирургической коррекции порока митрального клапана (этап I)

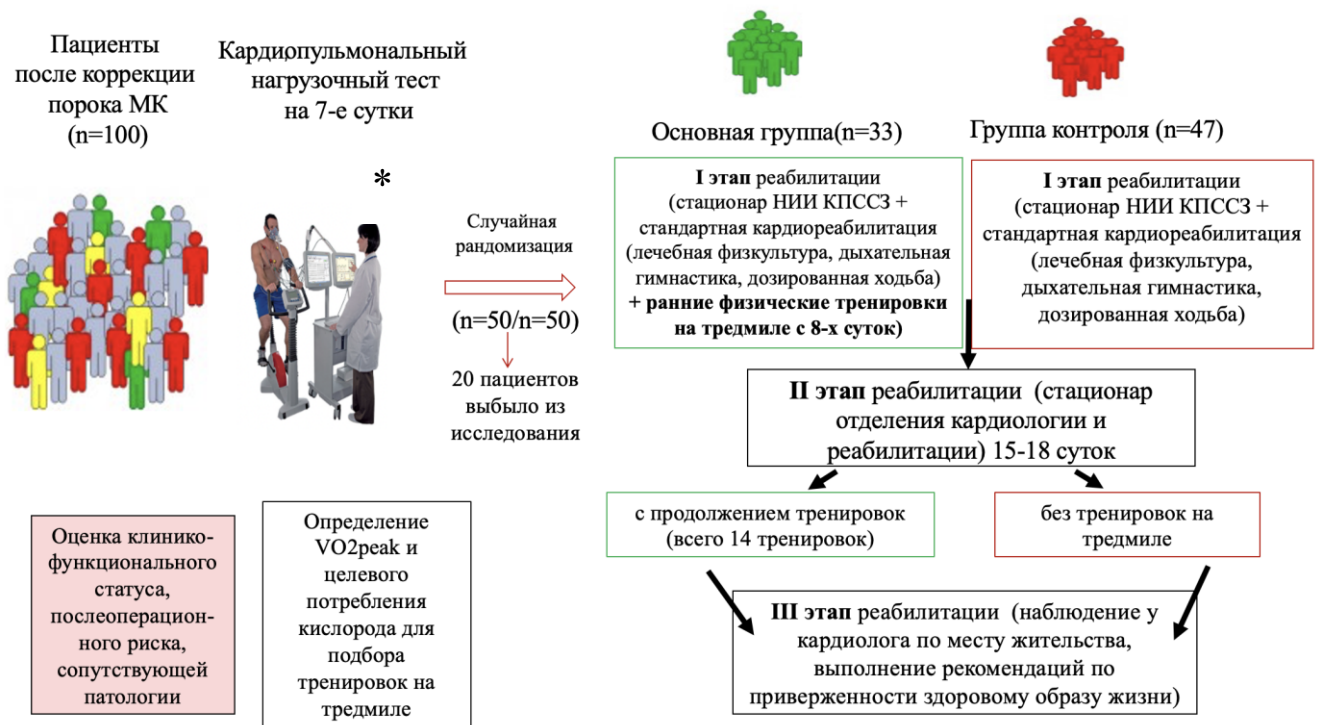
На данном этапе в подисследование 3 в течение 2020–2023 гг. было включено 100 пациентов после хирургической коррекции порока МК, проведенной в условиях ИК.

Дополнительными критериями исключения являлись состояния, препятствующие как выполнению кардиопульмонального нагрузочного теста, так и тренировкам на тредмиле в раннем стационарном периоде:

- стойко повышенное артериальное давление (систолическое давление >180 мм рт. ст. или диастолическое > 120 мм рт. ст.) [86];
- гипертермия в послеоперационном периоде;
- нарушения ритма и проводимости сердца: частая желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени, блокада левой ножки пучка Гиса [86].

Для случайной рандомизации пациентов использовался метод конвертов. В связи с низкой комплаентностью к физическим тренировкам и/или отказом от динамического наблюдения только 80 пациентов с медианой возраста 60,8 [47,5; 69,0] лет подвергнуты итоговому анализу (из них 58,8 % мужского пола) [4, 22, 86].

Дизайн Этапа I подисследования 3 представлен на рисунке 5.



* – https://mttechnica.ru/medical1302.html?srsItd=AfmBOooXPyE_MswNssiQvB12_3lBr0eeO6ypVubMhbCDOs1yxvM8OFj

Рисунок 5 – Разработка программы ранней стационарной реабилитации с тредмил тренировками [4]

Характер поражения клапанного аппарата и генез порока у включенных в Этап 1 подисследования 3 пациентов (n=80) представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика поражения клапанного аппарата сердца у пациентов программы ранней стационарной реабилитации, n (%)

Характер поражения клапанного аппарата	Пациенты (n=80)
Стеноз МК	25 (31,25)
Недостаточность МК	24 (30,0)
Стеноз/недостаточность МК + недостаточность ТК	18 (22,5)
Митрально-аортальный порок	13 (16,25)
Этиология порока	
Ревматическая болезнь сердца	42 (55,0)
Синдром соединительнотканной дисплазии	36 (45,0)
Дегенеративные изменения АК и вторичная митральная недостаточность	7 (8,75)

После кардиохирургического вмешательства проводилась стандартная медикаментозная терапия ХСН и антикоагулянтная терапия, стандартные реабилитационные мероприятия. Стандартная послеоперационная реабилитация включала в себя: раннюю мобилизацию (с первых часов после операции), занятия лечебной физкультурой (ЛФК) со 2-х суток после операции с элементами дыхательной гимнастики, массаж, физиотерапию, занятия дозированной ходьбой с постепенным расширением двигательного режима [22, 86]. Психологом осуществлялась консультирование и психологическая поддержка пациента [86]. Проводилось обучение пациента в рамках школы здоровья, направленное на увеличение приверженности здоровому образу жизни (двигательная активность, питание, отказ от вредных привычек), рекомендованной терапии, обучение контролю международного нормализованного отношения (при приеме варфарина) и самоконтролю артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС).

После стандартного клиничко-лабораторно-инструментального обследования, оценки внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ, начиная с 7-х суток

после кардиохирургической коррекции порока всем включенным в исследование пациентам проводилось нагрузочное тестирование в виде кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ) (спировелоэргометр Schiller, Германия). По результатам КПНТ оценивался функциональный статус пациента и подбор персонализированной программы ранней реабилитации с физическими аэробными тренировками (рисунок 5) [22, 86].

Исходно включенные в исследование пациенты (n=100) после проведенного КПНТ методом случайной рандомизации (метод конвертов) были разделены на две группы: группа контроля (n=50) и основная группа (n=50). В группе контроля два пациента в связи с отказом от прохождения второго этапа стационарной реабилитации, и один пациент в связи с отказом от динамического наблюдения после выписки из стационара ввиду отдаленного от центра места проживания были исключены из исследования [22, 86]. В основной группе пять пациентов в связи с низкой комплаентностью к физическим тренировкам, 5 пациентов в связи с отказом от прохождения второго этапа реабилитации, 4 пациента в связи с невозможностью перевода на второй этап реабилитации ввиду выписки из стационара как контактного по COVID-19, три пациента ввиду отказа от динамического наблюдения после выписки из стационара были исключены из исследования. Таким образом, только 80 пациентов были подвергнуты анализу [22, 86].

Пациентам группы контроля (n=47) с первых суток после операции начата стандартная программа кардиореабилитации (со 2-х суток ЛФК с элементами дыхательной гимнастики и дозированная ходьба). Больным основной группы (n=33) на фоне стандартной медикаментозной терапии и стандартной кардиологической реабилитации, начиная с 8-х суток после операции инициировались физические тренировки на тредмиле с персонализированным выбором программы тренировок с учетом результатов КПНТ (рисунок 5) [22, 86].

Характер тренировок на тредмиле подразумевал нагрузку умеренной интенсивности с индивидуальным расчетом скорости/угла наклона беговой дорожки при проведении тренировок (значение целевого потребления кислорода 60 % от VO_{2peak} , тренировочный пульс, не превышающий 75 % от макс. ЧСС при

КПНТ, воспринимаемое напряжение по шкале Борга, не превышающее 13 баллов по 20-балльной шкале) [22, 86]. Данная интенсивность нагрузки была выбрана в соответствии с рекомендациями по физическим тренировкам пациентам с ХСН [147], и на основании рекомендаций по реабилитации пациентов после операции коронарного шунтирования (КШ) [10], собственного опыта ранней реабилитации пациентов после планового КШ, проведенного в условиях ИК [73, 87].

Тренировка включала три этапа: подготовительный (5 мин), основной (5–30 мин) и заключительный (5 мин). В рамках подготовительной и заключительной стадий пациенты ходили по беговой дорожке со скоростью 1,5 км/ч на протяжении пяти минут. На основании результатов КПНТ с учетом VO_{2peak} персонализированно рассчитывали мощность основного периода тренировки. Интенсивность физической нагрузки во время тренировки составляла 60 % от VO_{2peak} . Целевое потребление кислорода рассчитывали, как $VO_{2dest} = VO_{2peak} \times 0,6$ [22, 86, 87].

Расчет скорости тредмила проводили с помощью формулы (1) [87]:

$$U = \frac{0,06 \cdot (VO_{2dest} - 3,5)}{0,1 + 0,018 \cdot \alpha}, \quad (1)$$

где U – скорость тредмила, определенная в км/ч;

α – угол наклона дорожки в градусах;

VO_{2dest} – целевое потребление кислорода в мл/кг/мин.

Для избежания быстрого темпа ходьбы пациента и бега во время тренировки, что является крайне нежелательным в раннем послеоперационном периоде проводилась коррекция угла наклона тредмила. Угол наклона тредмила определялся, исходя из полученных значений целевого потребления кислорода. Увеличение угла наклона тредмила проводится в случае полученной величины целевого потребления кислорода выше 10,2 мл/кг/мин. В условиях увеличения значения целевого потребления кислорода на 1 мл/кг/мин – угол наклона тредмила повышается на 1°. Таким образом, при значении $VO_{2dest} \leq 10,2$ мл/кг/мин, угол наклона α будет равен 0°, при VO_{2dest} в пределах 10,3–11,3 – угол равен 1°, при

VO_{2dest} 11,4–12,4 – угол = 2° , при VO_{2dest} 12,5–13,5 – угол = 3° , при VO_{2dest} 13,6–14,6 – угол = 4° , а при VO_{2dest} 14,7–15,7 мл/кг/мин, угол наклона α будет равен 5° .

Тренировки на тредмиле проводили в первой половине дня: не ранее чем через 1,5 ч после еды и не ранее чем через час после предыдущих реабилитационных мероприятий. Тренировки проводились под контролем непрерывной записи ЭКГ и оценки динамики ЧСС и сатурации артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии. Время основного периода тренировки увеличивалось ежедневно на 3 минуты в зависимости от состояния пациента. Продолжительность тренировок составила 14 дней [4, 22, 86].

На 7-е сут. пациенты обеих групп значимо не отличались по характеру принимаемой медикаментозной терапии: 100 % пациентов в основной группе и группе контроля принимали варфарин под контролем значений международного нормализованного отношения, 29 (87,9 %) пациентов основной группы и 43 (91 %) пациента группы контроля получали терапию β -блокаторами ($p=0,38$) [22]. Терапию ивабрадином получал 1 (3 %) пациент в основной группе и 2 (4,25 %) человека в группе контроля ($p=0,5$), ИАПФ или БРА – 27 (81,8 %) и 41 (87,2 %) пациентов основной и контрольной группы соответственно ($p=0,25$). Терапию статинами по поводу имеющегося незначимого атеросклероза коронарных/периферических артерий – 14 (42,5 %) пациентов основной и 23 (48,9 %) контрольной группы ($p=0,3$). У 7 человек (21,21 %) основной группы и у 9 (19,14 %) группы контроля после операции были назначены ИНГЛТ2 [4, 22, 86]. Пероральную диуретическую терапию принимали 100 % пациентов: $n=44$ (55 %) принимали петлевые диуретики-торасемид, $n=56$ (70 %) принимали антагонисты альдостерона. Основными поводами для приема диуретической терапии до 7-х суток являлись: наличие СНсФВЛЖ на фоне ФП и/или сохранения невыраженной ЛГ по данным ЭхоКГ (рСДЛА менее 50 мм рт. ст.), терапия послеоперационного гидроторакса и/или гидроперикарда. Дальнейшая титрация дозы диуретиков и решение вопроса об их отмене проводилось при переводе пациента в отделение кардиологии и реабилитации на второй послеоперационный этап реабилитации [4].

Медиана пребывания пациента в стационаре после операции составила 10 [8; 13] сут. После выписки из стационара всех пациентов основной и контрольной групп переводили на II этап восстановительного лечения в отделение кардиологии и реабилитации (продолжительность этапа 15–18 суток) [86]. В рамках данного периода больные основной группы продолжали тренировки на тредмиле (минимум 14 тренировок), выполняли лечебную гимнастику с элементами дыхательных упражнений, дозированную ходьбу, также реабилитация включала массаж, занятия с психологом, посещение школы здоровья. В группе контроля выполнялись вышеописанные манипуляции за исключением тренировок на тредмиле [86].

Через 14 дней тренировок (24,0 [22,0; 28,0] сутки после операции) всем пациентам основной группы и через 24 суток после операции в группе контроля повторно проводилась КПНТ и трансторакальная двумерная ЭхоКГ. Также на 7-е сутки и на 24-е после хирургического лечения порока МК проводилось анкетирование пациентов с использованием опросников для оценки КЖ (SF-36) и уровня тревоги и депрессии (госпитальная шкала HADS) [22, 86].

У всех пациентов, включенных в исследование, третий этап реабилитации проходил в амбулаторных условиях; кардиологом были даны рекомендации по домашним тренировкам, диете и образу жизни [86]. Ежемесячно пациенты посещали школы здоровья в очном и онлайн формате [24, 88].

2.3.3.2 Разработка программы комплексной послеоперационной физической реабилитации у пациентов после хирургической коррекции порока митрального клапана с использованием дистанционных технологий (этап II)

В данный этап подисследования 3 за период с 2023 по 2024 год включено 68 пациентов, перенесших хирургическую коррекцию порока МК в условиях ИК с медианой возраста 59,0 [45,0; 68,75] лет. Генезом порока МК у 44,1 % (n=30) пациентов был ССТД, у 42,64 % (n=29) – РБС, тогда как у 13,2 % (n=9) –

дегенеративное поражение. Изолированный порок МК имел место у 63,2 % (n=43) пациентов, митрально-аортальный у 16,2 % (n=11), а митрально-трикуспидальный порок у 20,6 % (n=14) пациентов [89].

Комплексная послеоперационная реабилитация кратко представлена следующей последовательностью: в рамках первого стационарного этапа применялись ранние физические тренировки на тредмиле согласно вышеописанной методике с их продолжением в рамках второго стационарного этапа реабилитации. В рамках третьего послеоперационного амбулаторного этапа реабилитации пациентам было предложено выполнение программы реабилитации (дозированной ходьбы и лечебной гимнастики) в домашних условиях с использованием разработанного мобильного приложения «Дистанционной реабилитации пациентов, перенесших операцию на сердце» [4, 25, 49, 50, 89]. Также в рамках амбулаторного этапа реабилитации предложено использование устройств дистанционного контроля за эффективностью и безопасностью проводимых тренировок (умные часы и запись трехканальной ЭКГ с помощью ECG Dongle) (рисунок 6) [4].

Дополнительным **критерием включения** в данный этап подисследования 3 являлось:

- наличие у пациента смартфона с операционной системой Android для установки мобильного приложения для дистанционной реабилитации и устройств дистанционного наблюдения.

Дополнительным **критерием исключения** являлось:

- исходное нежелание пациента участвовать в программе дистанционной реабилитации.

Разработка программы комплексной послеоперационной реабилитации:

До операции, на 6-е сутки после операции, перед выпиской из стационара (после II этапа реабилитации), через 4 месяца после операции и через год всем пациентам проведен тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) с оценкой уровня одышки по 10-балльной шкале Борга и под контролем пульсоксиметрии.

Минимум на 7-е сутки после операции пациентам был выполнен КПНТ с целью определения параметров VO_2 peak и толерантности к физической нагрузке (ТФН).

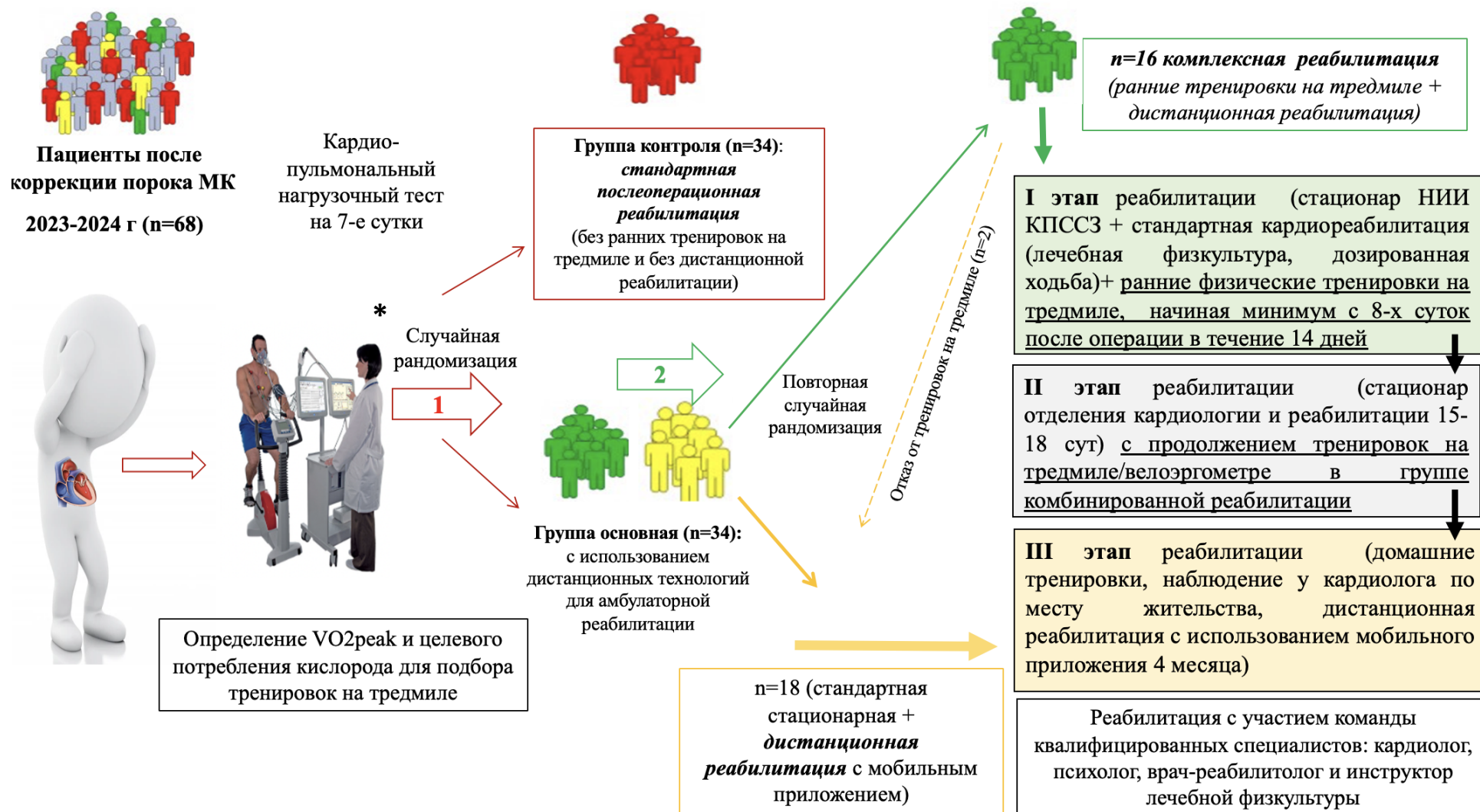
После выполнения КПНТ методом случайной рандомизации (метод конвертов) пациентов распределяли на две группы по 34 человека: основную группу и группу контроля в зависимости от подхода к реабилитации.

Повторно вышеописанным методом случайной рандомизации в основной группе было выделено две подгруппы пациентов в зависимости от используемых компонентов реабилитации: подгруппа 1 (комплексная реабилитация с включением ранних физических тренировок на тредмиле на стационарном этапе и дистанционной реабилитацией на амбулаторном этапе), и подгруппа 2 (дистанционной реабилитации без использования ранних тренировок на тредмиле на стационарном этапе) [89]. Однако ввиду нежелания у 2-х пациентов выполнять ранние физические тренировки на тредмиле в рамках первого стационарного этапа, данные пациенты были переведены из подгруппы 1 в подгруппу 2. Таким образом, в подгруппе 1 (комплексная реабилитация) было 16 пациентов, в подгруппе 2 (дистанционная реабилитация) – 18 пациентов (рисунок 6) [4, 89].

Пациентам подгруппы комплексной реабилитации ($n=16$) в раннем послеоперационном периоде, начиная минимум с 8-х суток после коррекции клапанной патологии, выполнялась ранняя физическая стационарная реабилитация в виде ежедневных тредмил-тренировок, продолжительностью 14 дней, с продолжением их выполнения в рамках второго стационарного этапа реабилитации [89]. Методика ранних тренировок на стационарном этапе описана выше в подразделе 2.3.3.1.

Во время выполнения КПНТ и последующих тренировок в рамках ранней реабилитации не было зарегистрировано осложнений. Не наблюдалось нарастания СН и коронарной недостаточности, нарушений ритма/проводимости сердца, нарушений гемодинамики. Клинически переносимость нагрузок пациентами была удовлетворительной [89].

Этапность комплексной программы послеоперационной реабилитации представлена на рисунке 6.



* – https://mttechnica.ru/medical1302.html?srsltid=AfmBOooxXPye_MswNssiQvB12_31Br0eeO6ypVubMhbCDOs1yxvM8OFj

Рисунок 6 – Трехэтапная комплексная персонифицированная программа реабилитации пациентов после хирургической коррекции порока митрального клапана [4]

Пациентам на 5-й день после коррекции порока на личный смартфон устанавливалось приложение по дистанционной реабилитации, позволяющее разработать персонализированную программу физической реабилитации и осуществлять контроль ее выполнения [89]. Приложение состояло из 5 разделов: дозированная ходьба, лечебная гимнастика, диета, психология и чат. Раздел «Дозированная ходьба» предназначен для расчета оптимального расстояния, которое пациент должен пройти за один раз и в течение своего обычного дня для улучшения физического состояния. Раздел «Лечебная физическая культура» включал восстанавливающие упражнения для разных систем организма после операции. Раздел «Диета» состоял из набора диетических комплексов в зависимости от типа операции и сопутствующих заболеваний. Раздел «Чат» предназначен для дистанционного общения пациента со специалистами (кардиолог, врач/инструктор по реабилитации/ЛФК, психолог) через сервер медицинского учреждения [4, 49, 50, 89].

После установки приложения и до момента выписки из стационара с каждым пациентом проводилось три занятия общей продолжительностью 5-6 академических часов. Первое занятие включало ознакомление пациента с приложением и его основными разделами, а также заполнение кардиологом в приложении анкетных данных пациента (индекс массы тела, вредные привычки, результаты лабораторных и инструментальных обследований, факторы риска) [89]. Второе занятие проводилось инструктором/врачом по реабилитации/ЛФК и включало обучение пациента системе восстановительных упражнений, дыхательной гимнастике, оценке своего физического состояния по шкале Борга. На третьем занятии с пациентом проводилась лекция по снижению послеоперационных факторов риска. Дополнительно осуществлялась проверка навыков работы пациента с приложением, разбор ошибок и ответы на вопросы [4, 49, 50, 89]. Разделы приложения и контроль за выполнением пациентами тренировок представлены на рисунке 7.

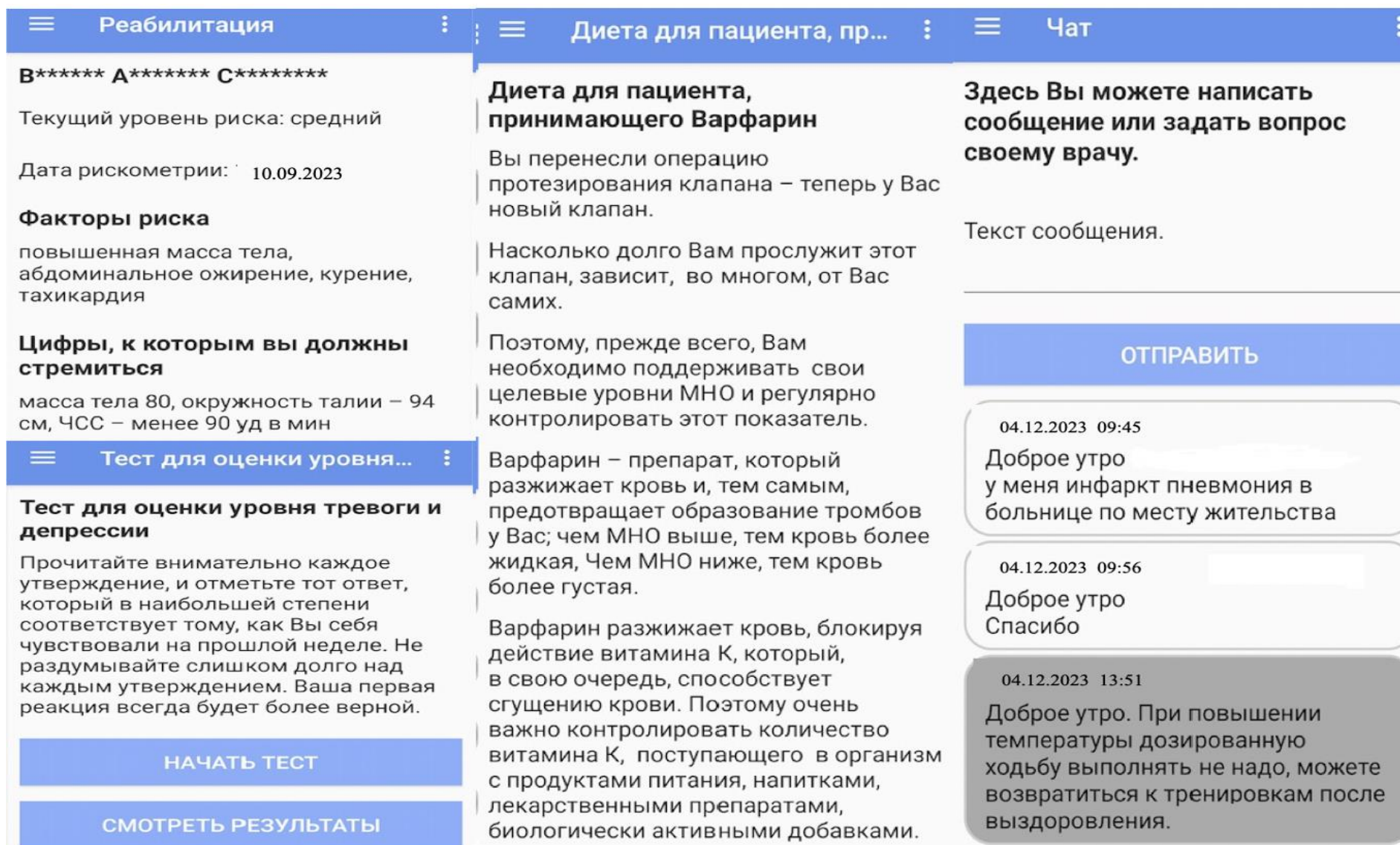


Рисунок 7 – Разделы мобильного приложения для дистанционной реабилитации (часть 1) [49, 50]

Анкетная часть	Клинико-anamnestическая часть	Лабораторные данные	Инструментальные данные	Рискометрия	Тренировки	Дозированная ходьба	Психология	Чат	Перечень тренировок
----------------	-------------------------------	---------------------	-------------------------	-------------	------------	---------------------	------------	-----	---------------------

Календарь ходьбы

Добавить дни

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
		03.06.2023 Шаги - план: 500 Шаги (разовое) - план: 150 Шаги - факт: 33 Шаги (разовое) - факт: --	04.06.2023 Шаги - план: 500 Шаги (разовое) - план: 150 Шаги - факт: 42 Шаги (разовое) - факт: 100	05.06.2023 Шаги - план: 500 Шаги (разовое) - план: 150 Шаги - факт: 58 Шаги (разовое) - факт: 200	06.06.2023 Шаги - план: 500 Шаги (разовое) - план: 150 Шаги - факт: 4 Шаги (разовое) - факт: --	07.06.2023 Шаги - план: 500 Шаги (разовое) - план: 150 Шаги - факт: -- Шаги (разовое) - факт: --
08.06.2023 Шаги - план: -- Шаги (разовое) - план: -- Шаги - факт: -- Шаги (разовое) - факт: --	09.06.2023 Шаги - план: 500 Шаги (разовое) - план: 150 Шаги - факт: 105 Шаги (разовое) - факт: 140	10.06.2023 Шаги - план: 500 Шаги (разовое) - план: 150 Шаги - факт: 215 Шаги (разовое) - факт: 170	11.06.2023 Шаги - план: 500 Шаги (разовое) - план: 150 Шаги - факт: 66 Шаги (разовое) - факт: 600	12.06.2023 Шаги - план: 500 Шаги (разовое) - план: 150 Шаги - факт: 344 Шаги (разовое) - факт: 329	13.06.2023 Шаги - план: -- Шаги (разовое) - план: -- Шаги - факт: -- Шаги (разовое) - факт: --	14.06.2023 Шаги - план: -- Шаги (разовое) - план: -- Шаги - факт: -- Шаги (разовое) - факт: --

Контроль за выполнением тренировок

20.07.2023	21.07.2023	22.07.2023	23.07.2023
1) Выполнено: 14/14	1) Выполнено: 14/14	1) Выполнено: 14/14	1) Выполнено: 0/0
2) Выполнено: 14/14	2) Выполнено: 0/14		

Рисунок 7 – Разделы мобильного приложения для дистанционной реабилитации (часть 2)

После завершения этапа ранней реабилитации с помощью мобильного приложения был составлен индивидуальный план реабилитации в амбулаторных условиях, продолжительностью 4 месяца, который включал ЛФК и дозированную ходьбу с освоением режима двигательной активности в соответствии с освоенной программой при завершении второго этапа реабилитации (рисунок 7) [4, 89].

Характер физических тренировок и рекомендации по диете в рамках реабилитационных мероприятий подбирались персонализированно для каждого пациента на основании результатов инструментального обследования (исключение ишемии, нарушений ритма и проводимости сердца по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, оценка структурно-функционального состояния сердца по данным ЭхоКГ), послеоперационной ТФН (определялась пройденная дистанция в ТШХ, количество освоенных ступеней в течение КПНТ (Вт)), реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку (динамика ЧСС, артериального давления, насыщения артериальной крови кислородом, значение VO_{2peak}), характере сопутствующей патологии, конституциональных особенностей пациента [4, 49, 50, 89].

За основу при подборе реабилитационных программ были взяты рекомендации по физическим тренировкам пациентам с ХСН [147], рекомендации по реабилитации пациентов после операции КШ [10].

Рискометрия проводилась с использованием принятых критериев (AACVPR Stratification of Risk for Cardiac Events during Exercise Participation) [111]. Пациенты только низкого и среднего риска участвовали в программах физических тренировок. Пример рискометрии пациентки представлен на рисунке 8.

Данные из последних осмотров		
Наличие клиники стенокардии:	Нет	Риск отсутствует
Одышка:	Да	Высокий риск
АД рабочее систолическое:	120	Риск отсутствует
ЧСС в покое:	75	Риск отсутствует
Перебои в работе сердца:	не ощущает	Высокий риск
Инструментальные данные		
ТФН с клиникой стенокардии, ишемии, нарушениями ритма:	50 Вт	Высокий риск
ТШХ:	302 м	Низкий риск
ФК по NYHA:	2	Низкий риск
ЭКГ		
Ишемия:	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет	Риск отсутствует или неопределен
Нарушения ритма:	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет	Риск отсутствует или неопределен
ЭхоКГ		
ФВ:	65 %	Низкий риск
Аневризма:	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет	Риск отсутствует или неопределен
ВЭМ		
Снижение САД:	<input type="text"/>	Риск отсутствует или неопределен
Симптомы при 25-50 Вт:	выраженная усталость больного, отказ больного от дальнейшего выполнения пробы	Высокий риск
Рискометрия		
Риск:	средний	

Рисунок 8 – Рискометрия при определении персонифицированной программы амбулаторной реабилитации с использованием мобильного приложения для пациентов после хирургической коррекции порока митрального клапана

Тренировки с использованием мобильного приложения были рекомендованы 5 раз в неделю в течение 4-х месяцев. Оценка динамики физической активности, реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку (ЧСС, насыщение крови кислородом) осуществлялась при использовании фитнес-браслета (SunWind SW 30) в дневное время. Безопасность тренировок контролировалась записью 6-канальной ЭКГ с помощью кардиофлешки ECG Dongle, которую выполнял пациент в домашних условиях до и после каждой тренировки. Отчеты фитнес-браслета и записи ЭКГ ежедневно анализировались врачом.

При необходимости пациент с врачом связывался при использовании чата в разработанном мобильного приложения. Через 4 месяца использования мобильного приложения проводилась оценка приверженности пациента использованию дистанционных технологий в рамках третьего (амбулаторного) этапа реабилитации. Через год после операции проводилась оценка приверженности пациентов физической активности в зависимости от программы послеоперационной реабилитации [4].

На протяжении периода участия пациента в программе дистанционной реабилитации (до начала физических тренировок, в течение тренировки и после ее окончания) пациент в специальные графы мобильного приложения вводил результаты измерения артериального давления, ЧСС и уровня усталости/одышки по шкале Борга. Ежедневно анализировалась динамика вводимых пациентом параметров, возможные жалобы пациента и вопросы в чате, после чего при необходимости проводилась коррекция рекомендаций по характеру физических тренировок и диете.

В подгруппе дистанционной реабилитации (n=18) на стационарном этапе реабилитация не включала ранних тредмил-тренировок, ограничиваясь респираторной реабилитацией, ЛФК и дозированной ходьбой [4, 89]. По завершению стационарного этапа, так же, как и пациентам группы комплексной реабилитации, выполнялась установка мобильного приложения с разработкой индивидуального плана на 4 мес., выдавался фитнес-браслет и кардиофлешка ECG Dongle для контроля безопасности тренировок. В группе контроля (n=34)

использовали только стандартные методы кардиореабилитации, включающие раннюю мобилизацию, респираторную реабилитацию, занятия ЛФК и дозированной ходьбой с постепенным расширением двигательной активности [4, 89]. Группа контроля наблюдалась у кардиолога по месту жительства в рамках третьего амбулаторного этапа реабилитации, были даны рекомендации по соблюдению здорового образа жизни и выполнению ежедневных физических нагрузок [4, 89].

По завершению второго стационарного этапа реабилитации (через 24 дня) всем пациентам проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование, ТШХ, КПНТ, трансторакальная ЭхоКГ [4, 89]. Через 4 месяца оценивалась приверженность пациентов к рекомендованной программе дистанционной реабилитации и использованию мобильного приложения. Через 4 месяца [89] и 1 год после операции проводилась оценка динамики функционального статуса пациентов (ТШХ, КПНТ), характера обратного ремоделирования сердца (двумерная ЭхоКГ), безопасности проводимых тренировок на амбулаторном этапе [4].

На момент установки приложения до выписки из стационара и через 4 месяца и 1 год участия в группе комплексной реабилитации проводилась оценка динамики уровня маркеров миокардиального напряжения (NT-proBNP, sST2) сыворотки крови методом иммуноферментного анализа. Анализ отдаленной эффективности программы комплексной реабилитации через год после операции был оценен у 16 пациентов основной группы в сравнении с 23 пациентами контрольной группы [4].

2.4 Методы обследования

2.4.1 Трансторакальная эхокардиография

В течение 24–72 часов до операции всем пациентам трех подисследований выполнялась трансторакальная ЭхоКГ на приборе экспертного класса (General Electric Healthcare, Vivid E9, США) с оценкой параметров стандартного протокола.

Из дополнительных параметров по данным двумерной ЭхоКГ с помощью датчика M5S-D определялись [51, 65].

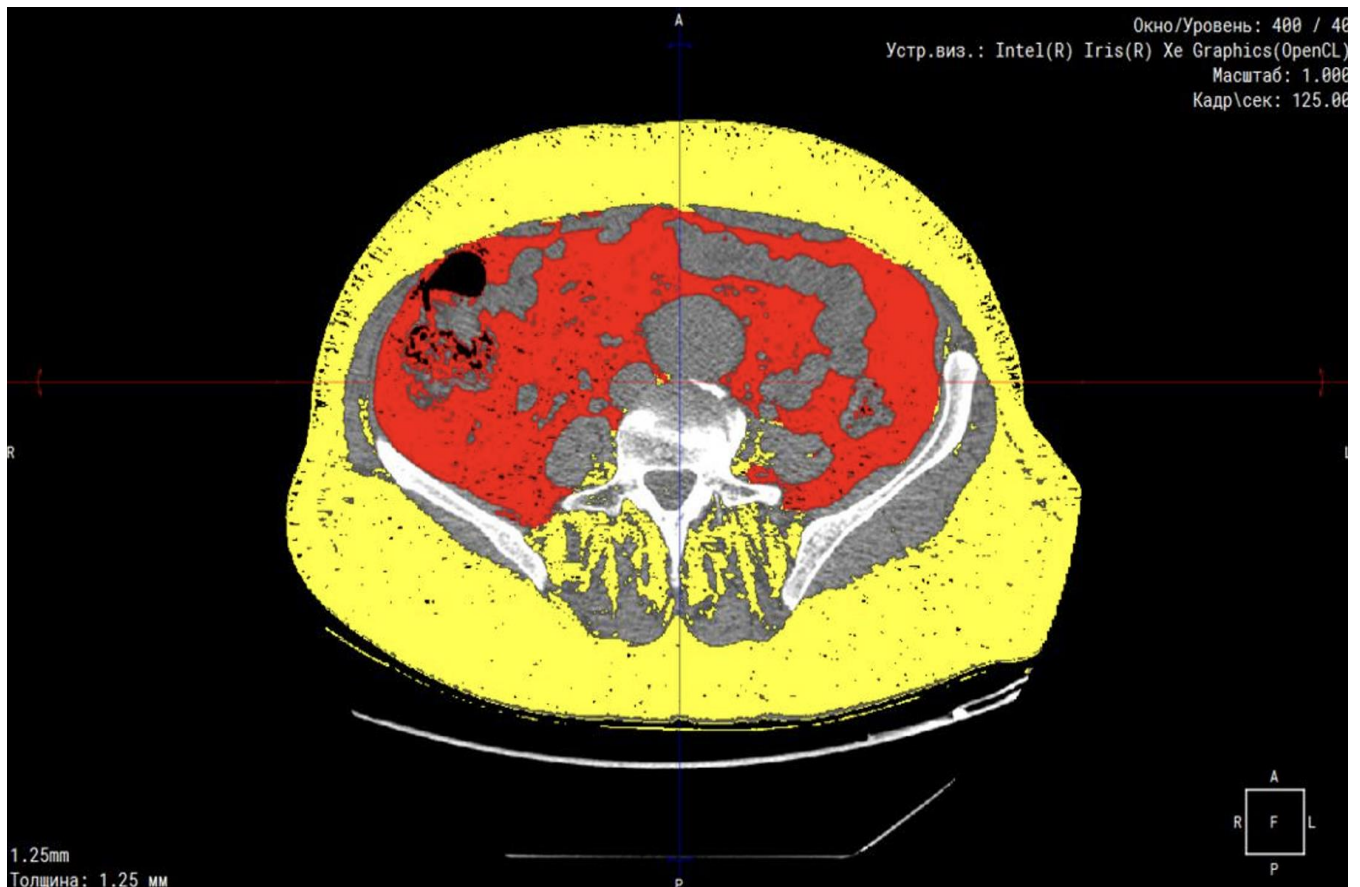
1. Глобальная продольная деформация ЛЖ (ГПД ЛЖ) и ГПЖ свободной стенки ПЖ методом speckle-tracking. При наличии синусового ритма оценка ГПД ЛЖ осуществлялась в 17 сегментах ЛЖ в двумерном режиме strain из четырехкамерной апикальной позиции и двухкамерной апикальной позиций по длинной оси ЛЖ. При анализе ГПД ПЖ оценивалась деформация базального, среднего и апикального сегментов свободной стенки ПЖ и межжелудочковой перегородки в четырехкамерной позиции. При условии наличия ФП результат оценки ГПД ЛЖ и ГПД свободной стенки ПЖ отражался в виде среднего значения из пяти измерений в циклах с относительно одинаковой продолжительностью, не отличающихся друг от друга более, чем на 10 уд/мин [65].

2. Параметры, отражающие систолическую функцию ПЖ: систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и фракционное изменение площади (ФИП ПЖ). Кроме того, проводилась оценка сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА, представленное отношением TAPSE к рСДЛА [51, 65].

Трехмерная ЭхоКГ проводилась для оценки фракции выброса ПЖ, а также конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (КДО и КСО) ПЖ с использованием датчика 4V-D. С целью последующей обработки изображения переносились на рабочую станцию EchoPac PC (General Electric Healthcare, США). ЭхоКГ повторно проводилась на 7-е, 24 сутки и через год после операции [65].

2.4.2 Мультиспиральная компьютерная томография

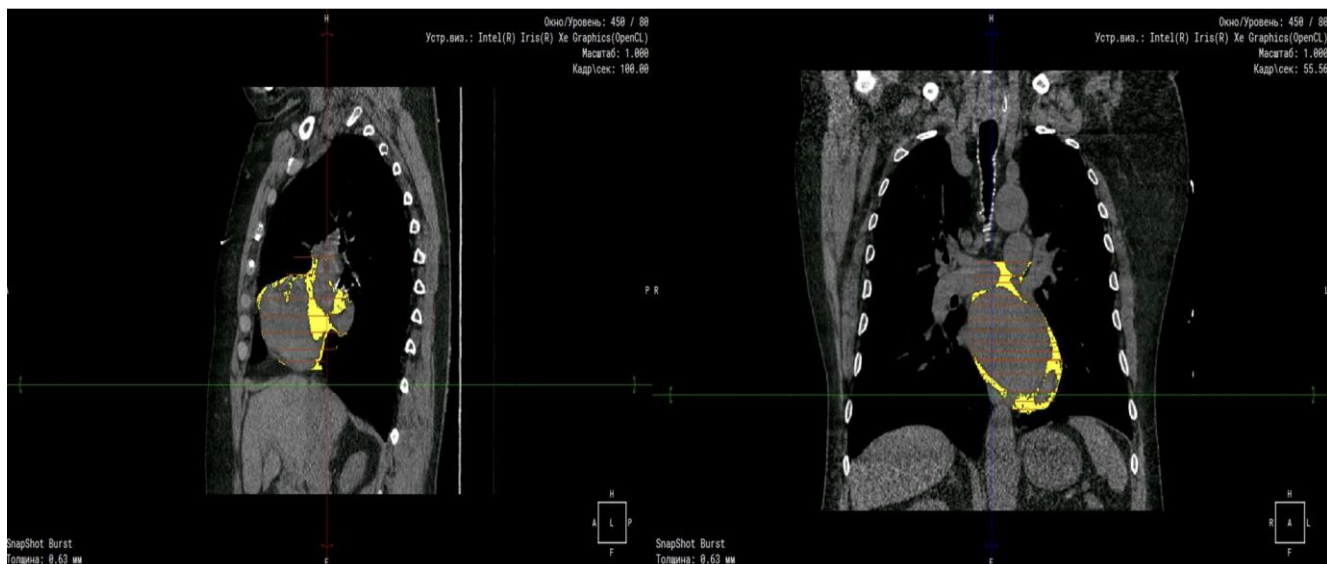
51 пациенту из подисследования 2 для измерения висцеральной и подкожной жировой ткани проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости на уровне третьего-пятого поясничных позвонков на 64-срезовой томографе Siemens Somatom (Siemens, Германия) (рисунок 9) [2, 65].



красный цвет – висцеральная жировая ткань,
желтый цвет – подкожная жировая ткань

Рисунок 9 – Оценка площади висцеральной и подкожной жировой ткани по данным МСКТ органов брюшной полости

Для оценки объема ЭЖТ 51-му пациенту проводилась МСКТ сердца (компьютерный томограф 64-срезовой Siemens Somatom, Германия) с синхронизацией записи ЭКГ (рисунок 10) [2, 65].



желтый цвет – эпикардальная жировая ткань

Рисунок 10 – Оценка объема эпикардальной жировой ткани с помощью мультиспиральной компьютерной томографии сердца

2.4.3 Тест 6-минутной ходьбы

Для оценки функционального состояния пациентов до коррекции порока был проведен ТШХ в коридоре с разметкой 30 м [51]. Тест проводился в утреннее время, не менее, чем через 2 часа после завтрака. Пациенту предлагалось пройти максимальную дистанцию в течение шести минут в комфортном для пациента режиме ходьбы. До и по завершению теста оценивалась ЧСС, уровень одышки по 10 – балльной шкале Борга (0 – отсутствие одышки, 3 – умеренная одышка, 5 – тяжелая одышка, 10 – максимальная степень одышки) и сатурация артериальной крови кислородом с помощью пульсоксиметра. Функциональный класс оценивался по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

2.4.4 Кардиопульмональное нагрузочное тестирование

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование проводилось на электромагнитном велоэргометре SCHILLER CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro с газоанализатором Ganshorn Power Cube с системой дыхания с помощью вдоха (breath-by-breath) для записи данных обмена газов более 10 интервалов.

КПНТ проводилось всем пациентам подисследования 1 и 3 на 7-е сутки после коррекции порока сердца, а также спустя медиану 24 дня после операции, через 4 месяца (Этап 2 подисследование 3) и через год.

Алгоритм проведения КПНТ состоял из трех этапов: 1 этап – 3 минуты покоя, 2 этап – нагрузка с педалированием со скоростью 60 оборотов в минуту с нарастанием нагрузки от минимальной (25 Ватт) до максимально переносимой (увеличение нагрузки каждые 3 минуты на 25 Вт), этап 5-минутного отдыха. Критериями для прекращения теста являлись: головокружение, боль в грудной клетке или выраженная одышка при субмаксимальной ЧСС, также ЭКГ критерии прекращения пробы (ишемия, частые наджелудочковые/желудочковые нарушения ритма сердца). Определение VO_{2peak} осуществлялось в последние 30 секунд пиковой нагрузки. Отношение величины VO_{2peak} к ЧСС отражало величину кислородного пульса (O_2 пульс). Анаэробный порог (АП) определялся методом наклона кривой (*V slope method*) на основании компьютерного регрессионного анализа, выстраивающего зависимость между количеством выделяемого углекислого газа (VCO_2) и потреблением кислорода (VO_2).

Полученная величина VO_{2peak} в дальнейшем использовалась для определения целевого потребления кислорода и подбора индивидуальной программы ранней послеоперационной реабилитации.

2.4.5 Катетеризация правых камер сердца

У 45 пациентов из 64 пациентов подисследования 1, имеющих высокую вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ до операции, для подтверждения ЛГ выполнялась КПОС, по данным которой верифицировались критерии ЛГ согласно современным рекомендациям [33, 35, 51]. КПОС выполнялась на аппарате General Electric Optima, США. С помощью катетера Сван-Ганца оценивались следующие манометрические показатели: давление в ПП, ПЖ и ЛА, ДЗЛА. Проводилась оксиметрическая оценка смешанной венозной крови кислородом (SvO₂). Далее рассчитывался сердечный выброс (СВ) непрямым методом Фика, ударный объем и ЛСС.

Критерием для верификации изолированной посткапиллярной ЛГ являлись значения срДЛА > 20 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст. и ЛСС ≤ 2 Ед Вуда [35].

Критерием для комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ являлись значения срДЛА > 20 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст. и ЛСС > 2 Ед Вуда [35].

У 5 пациентов проведение КПОС не подтвердило наличие ЛГ, ранее подозреваемой по ЭхоКГ. Из 40 пациентов изолированная посткапиллярная форма ЛГ диагностирована у 15 больных с пороком МК (37,5 %), комбинированная пост-/прекапиллярная – у 25 пациентов (62,5 %) до операции [33].

В течение КПОС пациентам выполнялся вазореактивный тест с ингаляцией 20 мкг – 2 мл (1 ампула) илопроста в течение 5 минут, с последующей повторной оценкой динамики срДЛА, СВ и ЛСС.

КПОС проводилась повторно через год после операции с целью идентификации регресса ЛГ или сохранения ЛГ с верификацией ее типа [33].

2.4.6 Оценка качества жизни (опросник SF-36) и эмоционального состояния (опросник HADS) пациента

Для оценки качества жизни с использованием опросника SF-36 проводилась оценка дооперационного состояния пациентов и динамики качества жизни (КЖ) в течение года после операции [22, 30].

Результаты анкетирования у каждого пациента представлены в виде восьми шкал: 1 – Физическое функционирование (Physical Functioning – PF); 2 – Ролевое (физическое) функционирование (Role – Physical Functioning – RP); 3 – Интенсивность боли (Bodily pain – BP); 4 – Общее здоровье (General Health GH); 5 – Жизнеспособность (Vitality – VT); 6 – Социальное функционирование (Social Functioning – SF); 7 – Эмоциональное функционирование (Role–Emotional – RE); 8 – Психическое здоровье (Mental Health – MH) [30].

Итоговым результатам по 8-и шкалам являются две составляющие здоровья: физический компонент здоровья (Physical health – PH, объединяющий первые 4 шкалы) и психический компонент здоровья (Mental Health (MH), объединяющий последние 4 шкалы) [22, 30].

Уровень по каждой шкале определяется от 0 баллов до 100, где 100 баллов – уровень полного здоровья. Соответственно, наивысшее количество баллов по шкале отражает наилучший уровень здоровья. Результаты анкетирования анализировались с помощью специализированного калькулятора SF-36 (Health Survey Manual and Interpretation Guide). Анкетирование проводилось до операции и в течение года после коррекции порока (7 дней, медиана 24 дня, год) [22, 30].

Уровень эмоционального состояния пациента определялся с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale), результаты которого отражают отсутствие или наличие депрессии и тревоги у пациентов и их выраженность (0–7 баллов– норма, 8–10 баллов–субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и более – клинически выраженная тревога и депрессия) [22, 30].

2.4.7 Лабораторные методы обследования

Выполнялся забор крови натощак с помощью вакуумных пробирок с активатором свертывания крови. Кровь центрифугировали, сыворотка крови хранилась в морозильной камере при температуре 70°C [2, 3].

Были определены концентрации биомаркеров миокардиального напряжения: NT-proBNP (референсные значения: 0–14,75 пмоль/л), sST2 (референсные значения: 0–35 нг/мл), а также концентрацию в сыворотке крови биомаркера фиброза миокарда – галектина 3 (для здоровых лиц средний уровень в норме 1,14 нг/мл) с помощью метода твердофазового иммуноферментного анализа, используя коммерческие наборы. С помощью тест-систем определяли количественно уровень в сыворотке крови: NT-proBNP (Biomedical, Slovakia) и presage ST2 assay (Critical Diagnostics, USA), галектина-3 (тест-система Galectin-3 (Fine Biotech, China) [2, 3].

Уровень маркеров миокардиального напряжения и фиброза миокарда был определен до операции, через 7 дней, медиану 24 сутки \pm 3 дня после операции и спустя год.

У 51 пациента подисследование 2 (подгруппа изучения роли висцерального ожирения при пороках МК) определяли в сыворотке крови концентрацию лептина, адипонектина, резистина с использованием коммерческих наборов методом иммуноферментного анализа с тест-системами фирмы Fine Biotech (China). Концентрация была рассчитана по калибровочной кривой. Референсные значения уровня адипокинов в крови общеприняты: уровень лептина у женщин 3,7–11,1 нг/мл, у мужчин 2–5,6 нг/мл, адипонектина – у женщин 12–30 мг/мл, у мужчин 8–30 мг/л, резистина – 5–9 нг/мл) [2, 3, 74].

2.4.8 Интраоперационная биопсия ткани легкого

В подисследовании 1 у 26 пациентов с подтвержденной ЛГ по данным КПОС и 12 пациентов с пороком МК без ЛГ интраоперационно проведена биопсия ткани легкого из переднего (S 3) или медиального сегмента (S V) правого легкого с дальнейшей микроскопией готовых гистологических препаратов для оценки изменения паренхимы легкого и микрососудистого русла, состояния бронхов, проведением морфометрического исследования сосудов с оценкой: площади сосудистой стенки, просвета сосуда, площади сосудистых оболочек (интимы, меди, адвентиции) [33, 51].

Химическую фиксацию тканей осуществляли в двух сменах 10 % нейтрального забуференного формалина (ЭргоПродакшн) в течение 24 ч при комнатной температуре с заменой через 2 ч. После этого ткани промывали проточной водопроводной водой в течение 2 ч и подвергали дегидратации в этаноле возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95 %, по 1 ч на каждую смену этанола) [33, 51]. На следующем этапе дегидратированные биоптаты пропитывали в трех сменах расплавленного парафина «Гистомикс Экстра» (по 1 ч в каждой при 60 °С, температура плавления парафина 54–56 °С, ЭргоПродакшн) и далее заливали в парафин «Мистер Вакс Экстра» (температура плавления парафина 56–58 °С, ЭргоПродакшн). Полученные парафиновые блоки охлаждали при 4 °С. Гистологическую резку выполняли на ротационном микротоме Microm HM 325 (Thermo Scientific). На каждое стекло помещали 3 гистологических среза толщиной 3 мкм [33, 51].

Прогрессивное окрашивание гематоксилином и эозином выполняли с использованием гематоксилина Гариса (ЭргоПродакшн) и водно-спиртового эозина (ЭргоПродакшн) согласно стандартному протоколу производителя: депарафинизация в ксилоле (3 смены по 5 мин, ЭКОС-1), отмывка в бидистиллированной воде, инкубация в гематоксилине Гариса 10 мин, подсинение в водопроводной воде, инкубация в эозине 2 мин, обезвоживание в 95 % этаноле (3

смены по 5 мин), просветление срезов в ксилоле (3 мин). После этого срезы заключали в монтирующую среду на основе заменителя ксилола (DiaPath) под покровное стекло (ЭргоПродакшн) [33, 51].

С готовых микропрепаратов получали цифровые копии путем сканирования на слайд сканера Leica Aperio AT2 («Leica Biosystems», Германия) с использованием стандартных настроек. Полученные слайды анализировали с помощью программного обеспечения SlideViewer [33, 51].

Измерения площади гиперплазии интимы, площади и толщины сосудистых оболочек, наибольшей толщины интимы в месте гиперплазии, периметра и просвета сосудов выполняли с использованием программы ImageJ (National Institutes of Health) [33, 51].

2.4.9 Интраоперационная биопсия жировой ткани (подкожной жировой ткани и эпикардальной жировой ткани) (подисследование 2)

Экспрессия генов адипонектина и лептина в жировой ткани. Полученные в ходе оперативного вмешательства биоптаты жира массой 100 мг послужили источником подкожной и эпикардальной жировой ткани человека [3]. С целью выделения рибонуклеиновой кислоты (РНК) из биопататов ЭЖТ и ПЖТ (каждый количеством 50 штук) проведена гомогенизация полученных образцов на приборе FaszPrep-24 5G (MP Biomedicals, США) с использованием матрикса для лизиса «D» (каталожный номер 116913500) и реагента TRIzol (каталожный номер 15596018) [3]. Следуя стандартному протоколу гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции проводилось дальнейшее выделение. Спектрофотометр Qubit 4 Fluorometr (Invitrogen, США) с реагентами Qubit RNA IQ Assay Kit (Invitrogen, США) использовались для подтверждения целостности выделенной РНК. Следующим этапом до проведения анализа геной экспрессии выделенная РНК в пробирках замораживалась при температуре 80 °С [3].

Для определения генной экспрессии осуществлена разработка олигонуклеотидных праймеров 2 генов интереса лептина (*LEP*) и адипонектина (*ADIPOQ*), а также двух референсных генов «домашнего хозяйства» (*GAPDH* и *B2M*). В таблице 3 представлены нуклеотидные последовательности синтезируемых праймеров для определения относительной генной экспрессии [3].

Таблица 3 – Используемые нуклеотидные последовательности праймеров для определения относительной генной экспрессии

Ген	Нуклеотидная последовательность 5'– 3'	
	Прямой праймер (Forward)	Обратный праймер (Reverse)
<i>GAPDH</i>	AGCCACATCGCTCAGACAC	GCCCAATACGACCAAATCC
<i>B2M</i>	TCCATCCGACATTGAAGTTG	CGGCAGGCATACTCATCTT
<i>LEP</i>	TGTCCAAGCTGTGCCCATCC	GGTGGAGCCCAGGAATGAAGT
<i>ADIPOQ</i>	GCAGTCTGTGGTTCTGATTCCA	AACAGCTCCCAGCAACAGCAT

Разработку праймеров осуществляли в программе Primer-BLAST («National Institutes of Health», США). Проверку сконструированных праймеров осуществляли в программах PCR Primer Stats («Sequence Manipulation Suite», Канада) и Multiple Primer Analyzer («Thermo Scientific Web Tools», США). Синтез олигонуклеотидных праймеров производился компанией ЗАО «Евроген» (Россия) [3].

Синтез молекул комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) на матрице РНК осуществляли с помощью реакции обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) на термоциклере Veriti («Applied Biosystems», США) с использованием набора реактивов ОТ-М-MuLV-RH с праймерами (кат. номер R01-250, «Евроген», Россия), согласно инструкции производителя. Концентрацию и качество полученной кДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop™ 2000 («Thermo Fisher Scientific», США). Синтезированную кДНК хранили при температуре – 20 °С до начала дальнейших экспериментов. Измерение экспрессии генов *LEP* и *ADIPOQ* проводили с помощью количественной полимеразной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 Touch («Bio-Rad», США) [3]. Результаты ПЦР-

исследования оценивали по кривым амплификации относительно пяти стандартов с двукратным разведением и считали достоверными при значениях коэффициента детерминации (R^2) не менее 0,98 и эффективности (E) от 90 % до 110 %, а также отсутствии реакции в отрицательном контроле (реакционная смесь без матрицы кДНК). Расчет экспрессии осуществлялся с помощью количественного анализа уровней транскриптов методом ΔC_t (Уровень экспрессии гена интереса = $2^{Ct_{\text{среднее геометрическое референсных генов}} - Ct_{\text{Ген интереса}}}$), который учитывал уровень экспрессии референсных генов «домашнего хозяйства» (*GAPDH* и *B2M*), считающихся постоянными, и выражали в виде условных единиц (таблица) [3].

Выделение белка из жировой ткани. Проведен иммуноблоттинг с нормализацией на общий белок и полуколичественным анализом экспрессии адипокинов (адипонектина, висфатина, оментина и резистина) в ЭЖТ (n=24) и подкожной жировой ткани (ПЖТ, n=32) у пациентов с эпикардальным или висцеральным ожирением и без него.

Для анализа белка образцы ЭЖТ и ПЖТ пациентов с ожирением и без него промывали стерильным физиологическим раствором хлорида натрия (Hematek) и гомогенизировали (FastPrep-24 5G, MP Biomedicals; пробирки Lysing Matrix S, 116925050-CF, MP Biomedicals) в буфере T-PER (78510, Thermo Fisher Scientific) с добавлением коктейля ингибиторов протеаз и фосфатаз Halt (78444, Thermo Fisher Scientific) согласно инструкции производителя. После первичного центрифугирования при $14\,000 \times g$ (Microfuge 20R, Beckman Coulter) в течение 10 минут надосадов дополнительно центрифугировали при $200\,000 \times g$ (Optima MAX-XP, Beckman Coulter) в течение 1 часа для осаждения нерастворимых белков внеклеточного матрикса. Количественное определение общего белка проводили с использованием набора BCA Protein Assay Kit (23227, Thermo Fisher Scientific) и спектрофотометра Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific) согласно инструкции производителя.

Иммуноблоттинг: равные количества белка (по 20 мкг на образец) смешивали с загрузочным буфером OrangeMark (K-023, AppScience Products) в соотношении 6:1, денатурировали при 99°C в течение 5 минут, после чего вносили в 10-луночный

12 % Bis-Tris гель толщиной 1,5 мм собственного изготовления. В качестве маркера молекулярной массы использовали Chameleon Duo Pre-stained Protein Ladder (928-60000, LI-COR Biosciences). Разделение белков проводили методом электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (SDS-PAGE) при 250 В течение 1 часа с использованием буфера для электрофоретического разделения белков G-RUN MES (K-021, AppScience Products), антиоксиданта G-NOOOX (K-027, AppScience Products) и вертикальной системы для электрофореза WIX-easyPRO4 Mini Easy (10110001, WIX Technologies). Перенос белков осуществляли с использованием нитроцеллюлозных мембран (IB23001, Thermo Fisher Scientific) и прибора iBlot 2 Gel Transfer Device (Thermo Fisher Scientific) согласно инструкции производителя в стандартном режиме переноса для белков от 30 до 150 кДа (P0 – 20 В в течение 1 минуты, 23 В в течение 4 минут, 25 В в течение 2 минут). Нитроцеллюлозные мембраны инкубировали в растворе Block'n'Boost! (K-028, AppScience Products) в течение 1 часа для блокирования неспецифического связывания.

Мембраны инкубировали с моноклональными кроличьими антителами к адипонектину (A23473, ABclonal Technology, разведение 1:1000), висфатину (A22044, ABclonal Technology, разведение 1:2000), оментину (ab252927, Abcam, разведение 1:1000) и моноклональными мышинными антителами к резистину (NBP3-07244, Novus Biologicals, разведение 1:100). В качестве вторичных антител использовали конъюгированные с флюорофорами IRDye 800CW или IRDye 680RD антитела козы против мыши (926-32210 или 926-68070 соответственно, LI-COR Biosciences) или антитела козы против кролика (926-32211 или 926-68071, LI-COR Biosciences) в разведении 1:1000. Все инкубации с антителами проводили в растворе Block'n'Boost! с использованием карточек iBind Flex Cards (SLF2010, Thermo Fisher Scientific) и устройства iBind Flex Western Device (Thermo Fisher Scientific) согласно инструкциям производителя. Флюоресцентную детекцию выполняли с использованием системы визуализации Odyssey XF (LI-COR Biosciences) на каналах 700 нм (возбуждение – 685 нм, испускание – 730 нм) и 800 нм (возбуждение – 785 нм, испускание – 830 нм).

После флюоресцентной детекции проводили нормализацию на общий белок с использованием 0,1 % раствора Fast Green FCF (F8130, Solarbio Life Sciences), растворённого в 30 % метаноле (8.05.00186, ChemExpress) и 7 % уксусной кислоте (61–75, ЭКОС-1). Окрашивание нитроцеллюлозной мембраны 0,1 % Fast Green FCF проводили в течение 10 минут, затем мембрану обесцвечивали в растворе 30 % метанола и 7 % уксусной кислоты в течение ещё 10 минут, после чего дважды (в течение 2 минут) промывали в деионизированной воде. Визуализацию общего белка проводили с помощью системы визуализации Odyssey XF на канале 600 нм (возбуждение – 520 нм, испускание – 600 нм). Денситометрический анализ выполняли с помощью программы ImageJ (версия 1.53t, National Institutes of Health) с использованием стандартного алгоритма: последовательный выбор специфичных белковых полос и построение денситометрических графиков с измерением площади пиков и с последующей корректировкой интенсивности специфичного сигнала от антител относительно уровня общего белка, перенесённого на нитроцеллюлозную мембрану. Протокол денситометрии в ImageJ выглядел следующим образом: выбор первой белковой дорожки – выбор следующей белковой дорожки – построение всех пиков – измерение площади пиков. Корректирующий коэффициент для каждого образца рассчитывали посредством деления наибольшей суммы площадей пиков общего белка на соответствующую сумму для каждой иной белковой дорожки на нитроцеллюлозной мембране. Далее площадь пика специфичного сигнала от антител для каждого образца умножали на соответствующий корректирующий коэффициент для нормализации интенсивности окрашивания по общему белку. Нормализованные на общий белок значения использовались для статистического анализа.

2.4.10 Статистический анализ

Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (№ АХХR003E608729FAN10 от 31.10.2010). Также статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия, 2020 г.). Расчет мощности выборки определен по формуле Лера на основании данных пилотного исследования.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка.

В условиях отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (n (%)).

Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия между двумя зависимыми переменными (при динамическом наблюдении) осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой

корреляции Спирмена. Для оценки связи между количественными и качественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции тау (τ) Кендалла.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). Метод линейного регрессионного анализа представлен в виде В-коэффициента и уровня статистической значимости p .

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Хорошее или среднее качество модели подразумевало значение площади под ROC-кривой (AUC) $> 0,6$ при $p < 0,05$. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

В качестве показателя вклада комплекса факторов в характер динамики ЛГ в течение года после операции использовались значения рангов значимости предикторов (при использовании деревьев классификации было выбрано дискриминантное одномерное ветвление и оценивалась значимость предикторов в процессе классификации). Для каждой из анализируемых независимых переменных устанавливался ранг ее значимости по 100 – балльной шкале (0 соответствовал низкой значимости, а 100 – высокой).

С целью выделения фенотипов пациентов с пороком МК и ЛГ, подвергающихся кардиохирургической коррекции порока, и характеризующихся благоприятным или менее благоприятным течением среди пациентов с наличием ЛГ ($n=64$) (рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше по данным ЭхоКГ с дополнительными признаками, определяющими высокую вероятность ЛГ) проведена кластеризация методом k -средних по бинарным переменным: ФП/ТП, АГ, ХБП 3А–4ст, РБС,

ССТД, дегенеративные изменения, недостаточность МК, комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ, избыточная масса тела/ожирение (рисунок 11).

Порядковые номера пациентов в базе данных	Номер случая	Кластер	Расстояние
C_6	6	3	0,22
C_16	16	2	0,18
C_17	17	3	0,33
C_20	20	3	0,22
C_22	22	3	0,27
C_23	23	1	0,39
C_27	27	1	0,42
C_28	28	3	0,24
C_29	29	1	0,50
C_30	30	3	0,41
C_34	34	3	0,27
C_37	37	1	0,41
C_43	43	1	0,40
C_46	46	2	0,38
C_47	47	3	0,34
C_49	49	1	0,39
C_50	50	1	0,51
C_51	51	1	0,43
C_52	52	2	0,25
C_53	53	2	0,34
C_54	54	2	0,18
C_59	59	3	0,29
C_60	60	3	0,24
C_61	61	2	0,18
C_64	64	2	0,38
C_66	66	3	0,34
C_67	67	1	0,39
C_69	69	1	0,41
C_74	74	2	0,41
C_77	77	1	0,44
C_78	78	1	0,44
C_85	85	1	0,37
C_87	87	3	0,42
C_97	97	3	0,38

Рисунок 11 – Распределение пациентов с приобретенным пороком митрального клапана и легочной гипертензией по кластерам (подисследование 1)

Наиболее оптимальная кластеризация наблюдается при разделении на три кластера. На рисунке представлены порядковые номера пациентов, относящиеся к тому или иному кластеру, а также расстояние между кластерами.

В выше представленных анализах критическим уровнем статистической значимости являлась величина $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ДИНАМИКА ФЕНОТИПА ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА С ПОКАЗАНИЯМИ К ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ 12-ЛЕТНЕГО ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

3.1 Динамика фенотипа пациентов с клапанной болезнью сердца различного генеза, подвергающихся кардиохирургической коррекции в период с 2012 по 2023 год

За последнее десятилетие зарубежными исследователями описаны изменения фенотипа пациента, поступающего в кардиохирургический стационар с целью коррекции приобретенной патологии клапанов сердца. Это отражается в демографических характеристиках пациента, генезе порока, полиморбидности и особенностях ремоделирования миокарда [21]. В свою очередь, меняющийся портрет пациента отражается в изменении тяжести пациента на момент верификации диагноза и прогноза и влечет за собой изменения в тактике ведения – выборе типа вмешательства, способа анестезиологического пособия, реабилитации [21, 76, 123, 267]. Учитывая известные данные о географических и социально-экономических различиях в течении ряда острых и хронических заболеваний, актуальна оценка динамики фенотипа российского пациента с ППС [104, 269].

В связи с этим, первой задачей диссертационного исследования явилась оценка двенадцатилетней динамики фенотипа пациентов с ППС, имеющих показания к кардиохирургической коррекции порока в условиях ИК.

В регистровое наблюдательное исследование включено 1629 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет; медиана возраста 62,0 [55,0; 68,0] года, направленных на хирургическую коррекцию ППС в период с 2012 по 2023 гг. в НИИ КПССЗ, Кемерово. Данная группа пациентов была представлена 827 женщинами (50,8 %) и 802 мужчинами (49,2 %) ($p > 0,05$) [21].

При оценке структуры поражения клапанного аппарата сердца из всей когорты у 623 пациентов (38,2 %) имел место изолированный порок АК, занимая первое место по распространенности среди всех пороков сердца. На втором месте преобладал изолированный порок МК (n=332; 20,4 %) [21]. Сочетанный порок МК и ТК выявлен у 19,3 % больных (n=314). У 9,6 % (n=157) выявлен сочетанный порок МК и АК. Трехклапанное поражение (сочетание порока МК, АК и ТК) наблюдалось в 7,6 % (n=123) случаях. Изолированный порок ТК – у 3,5 % (n=57) пациентов; реже всех встречался сочетанный порок АК и ТК – 1,4 % (n=23) [21].

Генез клапанной болезни сердца за 12 лет наблюдения представлен в основном дегенеративным поражением (n=697, 42,8 %) и РБС (n=444, 27,3 %). В то же время у 194 пациентов (11,9 %) имел место инфекционный эндокардит (ИЭ), тогда как у 188 пациентов (11,5 %) поражение клапанов сердца связано с ССТД.

Далее проведен анализ двенадцатилетней динамики показателей демографического и коморбидного статуса, генеза поражения клапанов сердца [21]. Сравнительный анализ данных характеристик проводился при разделении двенадцатилетнего наблюдения на три периода: период с 2012 по 2015 гг. (1-й период), с 2016 по 2019 гг. (2-й период) и с 2020 по 2023 гг. (3-й период), соответственно [21]. В 1-й период хирургическая коррекция порока проведена у 582 пациентов, во 2-й – у 574 и в 3-й – у 473 человек.

Дизайн регистрового исследования представлен на рисунке 12.

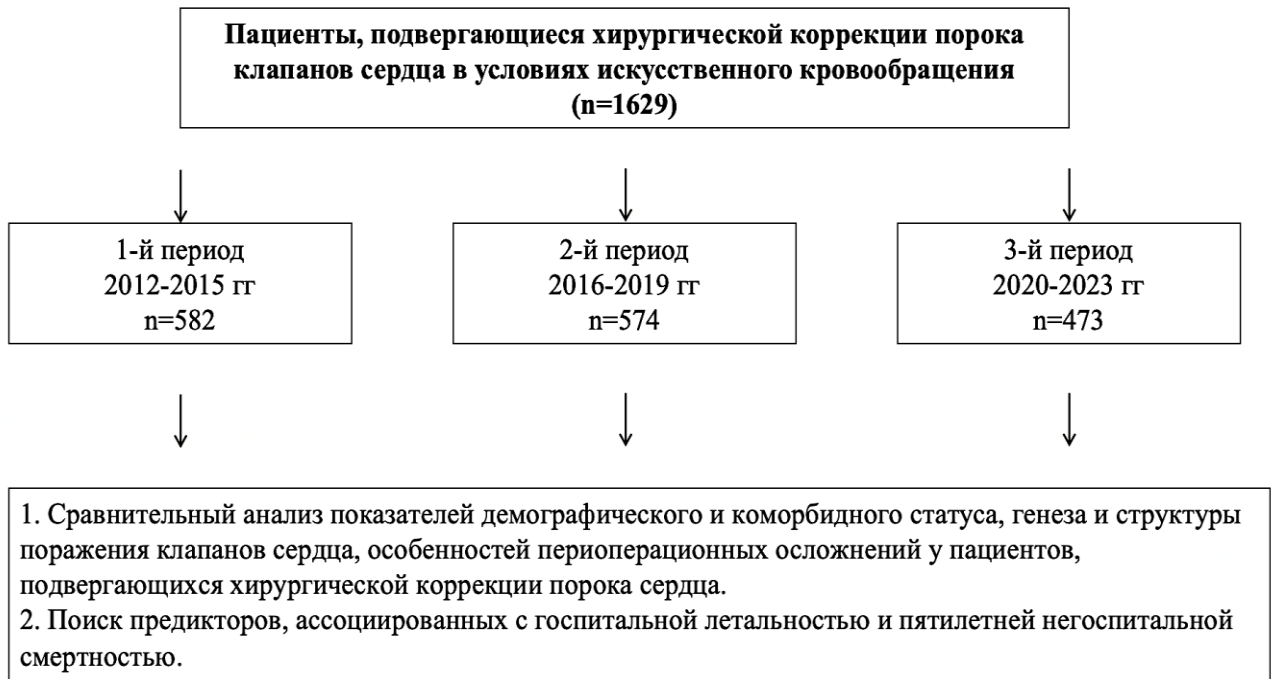


Рисунок 12 – Дизайн регистрового исследования пациентов с пороками клапанов сердца, подвергающихся кардиохирургической коррекции

В течение 12-летнего периода наблюдения отмечено значимое увеличение медианы возраста пациентов – с 60 лет до 65 лет; увеличилась доля пациентов с изолированным пороком АК; снизилась доля изолированного порока ТК. Кроме того, пациентов с поражением ТК и в рамках сочетанного порока стало значимо меньше (36,8 % в 1-й период и 28,8 % пациентов в 3-й период) [21].

Среди причин развития ППС во все анализируемые периоды первое место занимал дегенеративный генез пороков. Доля пациентов с дегенеративным поражением клапанов за 12-летний период возросла с 40,8 % до 53,0 % [21]. Второй по распространенности причиной развития ППС во все периоды наблюдения была РБС. При этом выявлено значимое уменьшение доли пациентов с РБС с 33,5 % до 24,1 % наблюдения. В качестве причины развития ППС в первый анализируемый период ИЭ занимал третье место; доля его уменьшилась с 17,4 % (1-й период) до 7 % (3-й период). Уже со второго периода наблюдения на третье место среди генеза ППС вышел ССТД (таблица 4) [21].

Таблица 4 – Характеристики пациентов с приобретенными пороками сердца за период наблюдения с 2012 по 2023 годы

Показатель	Первый период (2012 – 2015 гг.) n=582	Второй период (2016 – 2019 гг.) n=574	Третий период (2020 – 2023 гг.) n=473	p-уровень значимости различий между периодами
Пол, мужчины, n (%)	279 (47,9)	281 (49,0)	242 (51,2)	0,57
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	60 [50; 66]	63 [56; 68]	65 [58; 70]	p<0,001 p _{1/2} <0,0001 p _{1/3} <0,0001 p _{2/3} =0,017
Пораженные клапаны, n (%)				
Изолированный порок МК	135 (23,2)	107 (18,6)	90 (19,0)	0,08
Изолированный порок АК	222 (38,1)	203 (35,4)	198 (41,9)	p=0,029 p _{1/2} =0,13 p _{1/3} =0,08 p _{2/3} =0,02
Изолированный порок ТК	30 (5,2)	15 (2,6)	12 (2,5)	p=0,025 p _{1/2} =0,06 p _{1/3} =0,041 p _{2/3} =0,56
Порок МК и АК	58 (10)	53 (9,2)	46 (9,7)	0,64
Порок МК и ТК	92 (15,8)	136 (23,7)	86 (18,2)	p=0,002 p _{1/2} =0,002 p _{1/3} =0,31 p _{2/3} =0,09
Порок АК и ТК	11 (1,9)	7 (1,2)	5 (1,1)	0,46
Порок МК, АК и ТК	34 (5,8)	53 (9,2)	36 (7,6)	0,09

Продолжение таблицы 4

Показатель	Первый период (2012 – 2015 гг.) n=582	Второй период (2016 – 2019 гг.) n=574	Третий период (2020 – 2023 гг.) n=473	р-уровень значимости различий между периодами
Генез порока, n (%)				
Дегенеративный	238 (40,8)	285 (49,6)	251 (53,0)	p=0,002 p _{1/2} =0,006 p _{1/3} =0,004 p _{2/3} =0,09
Синдром соединительноткан- ной дисплазии	48 (8,2)	76 (13,2)	75 (15,9)	p<0,001 p _{1/2} =0,02 p _{1/3} <0,001 p _{2/3} =0,09
Инфекционный эндокардит	101 (17,4)	60 (10,5)	33 (7,0)	p<0,001 p _{1/2} =0,001 p _{1/3} <0,0001 p _{2/3} =0,049
Ревматическая болезнь сердца	195 (33,5)	153 (26,6)	114 (24,1)	p=0,003 p _{1/2} =0,01 p _{1/3} =0,01 p _{2/3} =0,3

Закономерно изменился и возраст пациентов с ППС различного генеза. Наибольший прирост выявлен в группе пациентов с ППС на фоне ССТД – с увеличением медианы возраста на 7 лет [21]. У пациентов с дегенеративным генезом порока за двенадцатилетний период анализа отмечено увеличение медианы возраста на 5 лет. Менее выраженная, но значимая динамика возраста характерна для пациентов с РБС. Во все периоды наблюдения пациенты с дегенеративным

генезом порока были значимо старше пациентов, имеющих другой генез ППС, тогда пациенты с ИЭ – самыми молодыми (рисунок 13) [21].

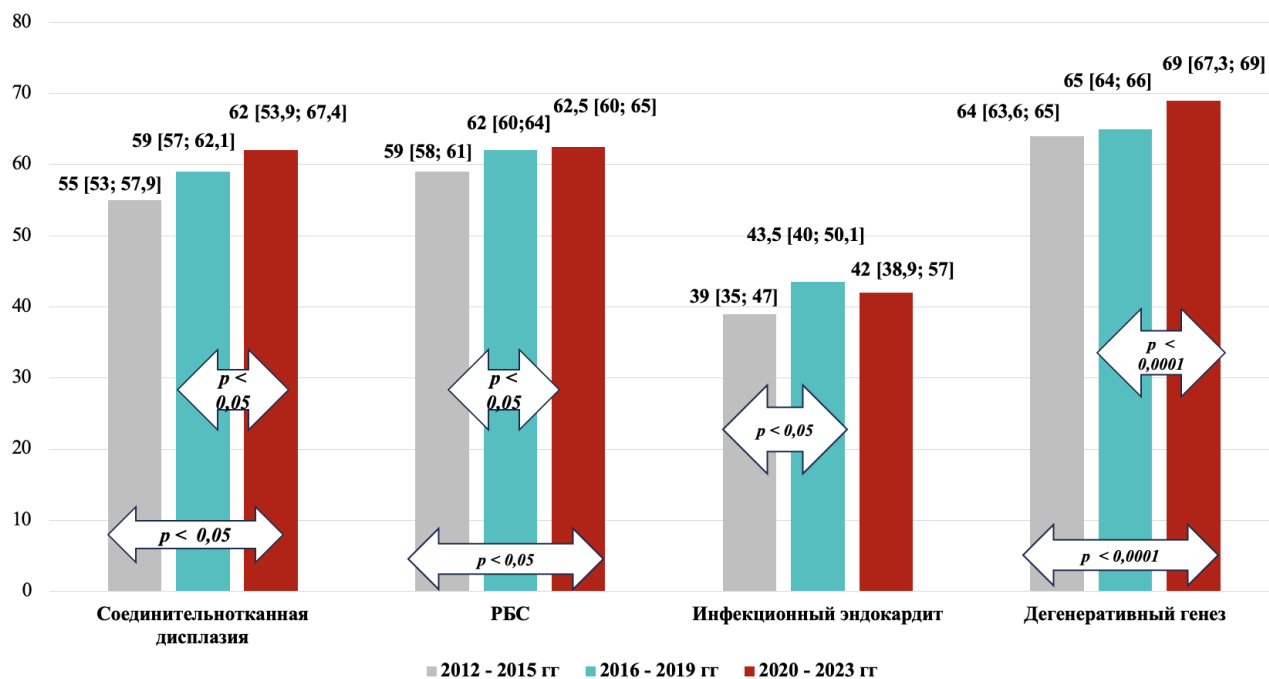


Рисунок 13 – Динамика медианы возраста пациентов на момент верификации диагноза с учетом генеза приобретенного порока в периоды с 2012 по 2023 год

Анализ тяжести коморбидного фона позволил прийти к выводу о том, что на момент хирургической коррекции порока снизилась доля лиц с постоянной формой ФП: с 17,5 % (1-й период) до 10,6 % к третьему периоду наблюдения ($p < 0,0001$) [21].

В первый период оценки ожирение (критерий – ИМТ ≥ 30 кг/м²) выявлено у 24,2 % пациентов, к третьему периоду доля пациентов с ожирением значимо возросла до 38,1 %. Также в динамике наблюдалось значимое увеличение доли пациентов с АГ и СД 2-го типа (таблица 5) [21].

Кроме того, в 12-летнем периоде анализу подверглась частота выявления ЛГ у пациентов с ППС до хирургической коррекции. Среди всех пациентов высокая дооперационная вероятность ЛГ, согласно данным трансторакальной ЭхоКГ, выявлена у 12,9 % ($n=210$). При этом значимой динамики частоты выявления ЛГ в зависимости от периода наблюдения отмечено не было. Так, частота встречаемости

ЛГ в 1-ый период наблюдения составила 11,9 % (n=69), во 2-ой период – 13,4 % (n=77) и в последние 4 года наблюдения – 13,74 % (n=65) (p=0,65).

Таблица 5 – Сердечно-сосудистая и коморбидная патология пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца, n (%)

Показатель	Первый период (с 2012 – 2015 гг.) (n=582)	Второй период (с 2016 – 2019 гг.) (n=574)	Третий период (с 2020 – 2023 гг.) (n=473)	p-уровень значимости различий между периодами
Артериальная гипертензия	371 (63,8)	421 (73,3)	375 (79,3)	p<0,001 p _{1/2} <0,001 p _{1/3} <0,001 p _{2/3} =0,025
Инфаркт миокарда в анамнезе	60 (10,3)	63 (11,0)	60 (12,7)	0,46
Ожирение	141 (24,2)	187 (32,6)	180 (38,1)	p<0,001 p _{1/2} =0,003 p _{1/3} <0,001 p _{2/3} =0,047
Сахарный диабет 2 типа	69 (11,9)	77 (13,4)	96 (20,3)	p=0,001 p _{1/2} =0,56 p _{1/3} <0,001 p _{2/3} =0,006
Онкологические заболевания	16 (2,7)	7 (1,2)	14 (3,6)	0,29
ОНМК в анамнезе	48 (8,2)	42 (7,3)	38 (8,0)	0,82
Заболевания бронхолегочной системы	93 (16,0)	104 (18,1)	86 (18,2)	0,54

При оценке динамики показателей госпитальной летальности пациентов, подвергаемых хирургической коррекции ППС, не отмечено различий между периодами в частоте госпитальных смертей, в том числе по кардиальной причине. Оценивая динамику показателей постгоспитальной 5-летней смертности, наибольший показатель выявлен в первом периоде наблюдения (10 %) при сравнении со вторым (3 %). В третьем периоде постгоспитальной смертности не зарегистрировано, что обусловлено, прежде всего, меньшим периодом наблюдения пациентов (таблица 6).

Таблица 6 – Частота наступления и тип летального исхода в зависимости от периода наблюдения у пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца, подвергающихся хирургической коррекции, n (%)

Показатель	Первый период (с 2012 – 2015 гг.) (n=582)	Второй период (с 2016 – 2019 гг.) (n=574)	Третий период (с 2020 – 2023 гг.) (n=473)	р-уровень значимости различий между периодами
Госпитальная смерть	23 (4,0)	14 (2,4)	15 (3,2)	0,34
Госпитальная кардиальная смерть	12 (2,1)	9 (1,6)	11 (2,32)	0,66
Негоспитальная смерть в течение года после операции	21 (3,6)	9 (1,6)	0	p=0,002 p _{1/2} =0,029 p _{2/3} =0,012 p _{1/3} <0,001
Негоспитальная смерть в течение трех лет после операции	38 (6,5)	17 (3,0)	0	p<0,001 p _{1/2} = 0,004 p _{2/3} <0,001 p _{1/3} <0,001
Негоспитальная смерть в течение пяти лет после операции	58 (10)	17 (3,0)	0	p<0,001 p _{1/2} <0,001 p _{2/3} <0,001 p _{1/3} <0,001

Разработана прогностическая модель для определения вероятности наступления кардиальной смерти в послеоперационном госпитальном периоде в зависимости от следующих предикторов: возраста, ИЭ, ЛГ до операции, кровотечений, инфекционных осложнений и прогрессирования почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде методом бинарной логистической регрессии.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (2) и (3):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \% \quad (2)$$

$$z = -12,028 + 0,110X_{\text{Возраст}} + 1,619X_{\text{ИЭ}} + 1,911X_{\text{ЛГ}} + 1,958X_{\text{кровотечения}} + 1,887X_{\text{прогрессирование почечной недостаточности}} + 2,166X_{\text{инфекционные осложнения}} \quad (3)$$

где P – оценка вероятности наличия госпитальной смерти,

z – показатель степени логистической функции,

$X_{\text{ИЭ}}$ – (1 – генез порока, связанный с инфекционным эндокардитом; 0 – порок неинфекционного генеза),

$X_{\text{ЛГ}}$ – (1 – наличие высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ, 0 – наличие низкой или средней вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ).

$X_{\text{кровотечения}}$ – (1 – наличие кровотечений в послеоперационном периоде, 0 – отсутствие кровотечений в послеоперационном периоде),

$X_{\text{прогрессирование почечной недостаточности}}$ – (1 – наличие прогрессирования почечной недостаточности, 0 – отсутствие прогрессирования почечной недостаточности в послеоперационном периоде),

$X_{\text{инфекционные осложнения}}$ – (1 – наличие инфекционных осложнений, 0 – отсутствие инфекционных осложнений в госпитальном послеоперационном периоде).

Данная прогностическая модель является статистически значимой ($p=0,001$). Коэффициент детерминации псевдо R^2 Найджелкерка составил 27,5 %. Соответственно, в модели учтено 27,5 % факторов, оказывающих влияние на вероятность наступления кардиальной госпитальной смерти.

Увеличение возраста на 1 год ассоциировалось с увеличением шансов летального исхода на 11,7 %. Наличие ЛГ до операции ассоциировалось с увеличением шансов наступления смерти в 6,758 раз. Наличие ИЭ в качестве генеза ППС ассоциировалось с увеличением шансов наступления смерти в 5,047 раз. Факт наличия инфекционных послеоперационных осложнений, прогрессирования почечной недостаточности и наличия кровотечений ассоциировались с

увеличением шансов кардиальной смерти в госпитальном периоде в 8,72 раза, 6,599 раза и 7,087 раз, соответственно (таблица 7).

Согласно данным ROC-анализа совокупность факторов, представленных в многофакторной модели, является статистически значимым предиктором наличия госпитальной кардиальной смерти (угол наклона под ROC кривой (AUC) = 0,894; 95 % ДИ 0,819–0,968, $p < 0,001$).

Значение порога классификации в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,018. То есть при значении функции 0,018 и выше прогнозировалась высокая вероятность наступления смерти, при значениях ниже 0,018 – низкая. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 90,3 % и 80,5 %, соответственно.

Таблица 7 – Связь предикторов модели с шансами наступления кардиальной смерти в послеоперационном госпитальном периоде

Предиктор	ОШ; 95 % ДИ	p
Возраст, годы	1,117; 1,057–1,179	<0,001
Инфекционный эндокардит: Наличие	5,047; 1,647–15,472	0,005
Наличие ЛГ по данным ЭхоКГ до операции	6,758; 3,059–14,924	<0,001
Кровотечения: Наличие	7,087; 2,282–21,999	0,001
Прогрессирование почечной недостаточности: Наличие	6,599; 1,835–23,736	0,004
Инфекционные осложнения: Наличие	8,720; 1,857–40,936	0,006

При отдельно проведенном ROC-анализе отмечено, что возраст является статистически значимым предиктором госпитальной кардиальной смерти (AUC = 0,733; 95 % ДИ 0,633–0,834, $p < 0,001$). Пороговое значение возраста в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 65 лет. Наличие кардиальной смерти в госпитальном периоде прогнозировалось при значении возраста выше данной величины или равном ей.

Для определения вероятности наступления смерти в течение 5 лет постгоспитального периода у пациентов после хирургической коррекции ППС различного генеза разработана прогностическая модель, включающая такие факторы, как: генез ППС, связанный с РБС, наличие ЛГ до операции и недостаточность ТК в совокупности с пороком клапанов левых камер сердца методом бинарной логистической регрессии.

Используя уравнение (2) и уравнение (4):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \% \quad (2)$$

$$z = -3,263 - 0,685X_{\text{РБС}} + 0,624X_{\text{ЛГ}} + 0,742X_{\text{недостаточность ТК}}, \quad (4)$$

где P – оценка вероятности наступления негоспитальной смерти в течение 5 лет после хирургической коррекции ППС различного генеза,

z – показатель степени логистической функции,

$X_{\text{РБС}}$ – (1 – генез порока, связанный с ревматической болезнью сердца; 0 – неревматический генез порока),

$X_{\text{ЛГ}}$ – (1 – наличие высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ, 0 – наличие низкой или средней вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ),

$X_{\text{недостаточность ТК}}$ – (1 – наличие недостаточности ТК, 0 – отсутствие недостаточности ТК, требующей хирургической коррекции).

При наличии ревматического генеза ППС шансы наступления смерти уменьшались в 1,984 раза, тогда как наличие высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ до операции и наличие недостаточности ТК в дополнении к пороку клапанов левых камер сердца, требующих хирургической коррекции, ассоциируются с увеличением шансов наступления смерти в рамках 5-летнего негоспитального периода после коррекции ППС в 1,867 и 2,100 раза, соответственно (таблица 8).

Оценка вероятности наличия совокупности факторов (ревматический генез порока, ЛГ и недостаточность ТК) является статистически значимым предиктором наступления смерти в течение 5 лет после коррекции ППС (AUC = 0,650; 95 % ДИ 0,581–0,719, $p < 0,001$). Значение порога классификации в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,038. То есть при

значении функции 0,038 и выше прогнозировалась высокая вероятность наступления смерти, при значениях ниже 0,038 – низкая. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 61,3 % и 65,6 %, соответственно.

Таблица 8 – Связи предикторов многофакторной модели с шансами наступления негоспитальной смерти в течение пяти лет после операции

Предиктор	ОШ; 95 % ДИ	p
Ревматический генез ППС: Наличие	0,504; 0,278–0,912	0,024
Наличие ЛГ по данным ЭхоКГ до операции	1,867; 1,051–3,317	0,033
Недостаточность ТК, требующая хирургической коррекции: Наличие	2,100; 1,296–3,401	0,003

Таким образом, за двенадцатилетний период наблюдения на 5 лет увеличилась медиана возраста пациентов на момент выполнения хирургического вмешательства при ППС; все чаще главной причиной ППС выступает дегенеративный генез клапанного поражения, а также расширяется коморбидность пациента за счет таких состояний, как ожирение, АГ и СД 2 типа [21].

Выявлено, что риски госпитальной летальности зависят от совокупности факторов, включающих не только возраст пациента и характер послеоперационных осложнений, но и факт наличия ЛГ до хирургической коррекции порока. Более того, отмечено, что риски наступления смерти после коррекции порока в течение пяти лет обусловлены не только генезом клапанного поражения, но и также фактом наличия ЛГ до операции и наличием недостаточности ТК, требующей хирургической коррекции.

Важно отметить, что за 12 лет наблюдения из всех случаев (n=210) наличия ЛГ по данным ЭхоКГ среди пациентов с ППС у 86,2 % был именно пороком МК неинфекционного генеза. Поэтому в последующем в рамках настоящего исследования когорта пациентов с пороком МК является основной с позиции изучения связи ЛГ, а также коморбидной патологии с характером течения периоперационного периода.

3.2 Динамика фенотипа пациентов с пороком митрального клапана неинфекционного генеза в период 2012–2023 гг.

При анализе отдельной когорты пациентов с пороком МК сердца неинфекционного генеза (n=834) отмечено, что за последние 4 года наблюдения пациенты с поражением МК все чаще являются представителями мужского пола с генезом клапанной болезни сердца, связанным с дегенеративным поражением или ССТД. Генезом митрального порока все реже является РБС, что характерно в целом и для общей когорты пациентов с ППС согласно 12-летнему анализу наблюдения (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика портрета пациентов с пороком митрального клапана неинфекционного генеза за 12 лет наблюдения, n (%)

Показатель	Первый период (с 2012 – 2015 гг.) (n=263)	Второй период (с 2016 – 2019 гг.) (n=314)	Третий период (с 2020 – 2023 гг.) (n=257)	р-уровень значимости различий между периодами
Пол мужской	99 (37,6)	134 (42,7)	133 (51,8)	p=0,002 p _{1/2} =0,07 p _{2/3} =0,054 p _{1/3} =0,004
Генез порока митрального клапана				
РБС	167 (63,5)	134 (42,7)	104 (40,5)	p<0,001 p _{1/2} <0,001 p _{2/3} =0,28 p _{1/3} <0,001
Дегенеративный генез	28 (10,6)	77 (24,5)	53 (20,6)	p<0,001 p _{1/2} <0,001 p _{2/3} =0,14 p _{1/3} =0,003
ССТД	37 (14,1)	65 (20,7)	71 (27,6)	p=0,001 p _{1/2} =0,055 p _{2/3} =0,051 p _{1/3} <0,001

Продолжение таблицы 9

Показатель	Первый период (с 2012 – 2015 гг.) (n=263)	Второй период (с 2016 – 2019 гг.) (n=314)	Третий период (с 2020 – 2023 гг.) (n=257)	p-уровень значимости различий между периодами
Сопутствующая сердечно-сосудистая и коморбидная патология				
АГ	167 (63,5)	233 (74,2)	191 (74,3)	p=0,003 p _{1/2} =0,016 p _{2/3} =0,81 p _{1/3} =0,016
СД 2 типа	27 (10,3)	36 (11,5)	44 (17,1)	p=0,027 p _{1/2} =0,69 p _{2/3} =0,065 p _{1/3} =0,043
Ожирение	61 (23,2)	106 (33,8)	108 (42,0)	p=0,001 p _{1/2} =0,011 p _{2/3} =0,042 p _{1/3} <0,001
ЛГ	56 (21,3)	66 (21,0)	59 (23,0)	0,839

Как и общая группа ППС, так и отдельно когорта пациентов с пороком МК неинфекционного генеза в период наблюдения с 2020–2023 годы значимо чаще характеризовались наличием ожирения, АГ и СД 2 типа при сравнении с первым периодом наблюдения (2012–2015 гг.).

Оценив частоту встречаемости ЛГ именно при поражении МК неинфекционного генеза, ее наличие выявлено у 21,7 % пациентов. При этом структура ЛГ среди пациентов с ППС МК за все три периода наблюдения остается неизменной.

При анализе структуры смертности после хирургической коррекции порока МК различий в частоте госпитальных смертей в зависимости от периода коррекции порока выявлено не было (таблица 10). Однако у пациентов, прооперированных в 1-й и 2-й периоды наблюдения, значимо чаще наблюдались случаи постгоспитальной смерти в течение года и трех лет после операции по сравнению с пациентами с пороками МК, прооперированными в течение третьего периода.

Таблица 10 – Динамика наступления послеоперационных смертей у пациентов с приобретенными пороками митрального клапана неинфекционного генеза за 12 лет наблюдения, n (%)

Показатель	Первый период (с 2012 – 2015 гг.) (n=263)	Второй период (с 2016 – 2019 гг.) (n=314)	Третий период (с 2020 – 2023 гг.) (n=257)	p
Послеоперационные летальные исходы и их структура				
Госпитальная смерть	8 (3,0)	7 (2,2)	9 (3,5)	0,498
Госпитальная кардиальная смерть	3 (1,1)	5 (1,6)	7 (2,7)	0,37
Негоспитальная смерть в течение года после операции	9 (3,4)	8 (2,5)	0 (0,0)	p=0,004 p _{1/2} =0,53 p _{2/3} =0,020 p _{1/3} =0,008
Негоспитальная смерть в течение трех лет после операции	16 (6,1)	13 (4,1)	0 (0,0)	p=0,001 p _{1/2} =0,39 p _{2/3} =0,002 p _{1/3} <0,001
Негоспитальная смерть в течение пяти лет после операции	25 (9,5)	13 (4,1)	–	p _{1/2} =0,01

Анализ частоты негоспитальной смерти в течение пяти лет наблюдения после коррекции порока МК, выполненной в период с 2012 по 2015 гг., отражал наиболее частые случаи наступления смертей по сравнению с пациентами, прооперированными в период с 2016 по 2019 гг. В то время как в третий период наблюдения (2020–2023 гг.) негоспитальная смерть отсутствовала вовсе в течение первых трех лет наблюдения. Данная тенденция характерна в целом для общей

когорты наблюдаемых пациентов с ППС настоящего диссертационного исследования. Оценка частоты негоспитальной смерти в течение пяти лет после хирургического вмешательства в группе из третьего периода наблюдения не могла быть осуществлена у большинства пациентов с пороком МК, ввиду проведения хирургического вмешательства не более 4-х лет назад.

По данным однофакторного регрессионного анализа выявлено, что увеличение возраста пациента на момент коррекции порока МК на 1 год ассоциируется с увеличением шансов наступления смерти в течение 5 лет после операции на 7 % (ОШ 1,070; 95 % ДИ 1,026–1,116), $p=0,001$. Тогда как факт наличия ЛГ по данным ЭхоКГ до коррекции порока ассоциируется с повышением шансов смерти в 2,164 раза (95 % ДИ 1,096–4,275), $p=0,042$, а наличие относительной недостаточности ТК в 2,055 раза (95 % ДИ 1,048–4,031), $p=0,033$.

Таким образом, дооперационное наличие ЛГ и недостаточности ТК являются важными факторами риска развития госпитальной летальности у пациентов с ППС и ассоциируются с более, чем двукратным повышением риска постгоспитальной 5-летней смертности у пациентов после коррекции порока МК неинфекционного генеза.

3.3 Оценка распространенности недостаточности трикуспидального клапана неинфекционного генеза в рамках сочетанных двухклапанных и трехклапанных пороков сердца

В современных условиях при пороках МК только у 17,2 % встречается умеренная недостаточность ТК, а у 8,5 % – тяжелая степень недостаточности ТК [193]. У ряда пациентов наличие вторичной недостаточности ТК (ВНТК) на фоне пороков клапанов левых камер сердца является отражением несвоевременного обращения пациента за медицинской помощью, когда присутствует уже необратимая дисфункция ПЖ и увеличивается хирургический риск. Однако

наличие ВНТК на фоне пороков левых камер сердца может повышать риск смерти и вне зависимости от уровня давления в легочной артерии, сократительной способности как левого, так и ПЖ [103].

Поэтому представляется крайне важным изучение фенотипа пациентов с ВНТК на фоне пороков клапанов левых камер сердца, а также идентификация факторов, ассоциирующиеся с наличием ВНТК с показаниями к хирургической коррекции.

Пациенты со ВНТК, развившейся на фоне пороков левых камер сердца, являются типичными больными кардиохирургических клиник [75]. При этом, недооценка ТН по-прежнему представляет собой одну из основных проблем и объясняется несколькими факторами. Во-первых, тяжесть ВНТК может недооцениваться по данным методов визуализации, поэтому коррекция порока происходит поздно. Во-вторых, до сих пор сохраняется заблуждение о том, что ВНТК полностью разрешается после коррекции порока левых камер сердца [122, 262].

Известно, что пациенты даже с тяжелой степенью ВНТК могут не иметь ярких клинических симптомов, что достаточно часто является причиной позднего обращения за медицинской помощью, несвоевременного принятия решения о сроках и объемах хирургического вмешательства [261]. К сожалению, до сих пор продолжаются дебаты в отношении сроков и способов коррекции ВНТК. Однако очевидно, что выявление у пациентов с пороками левых клапанов сердца ВНТК ассоциируется с худшим долгосрочным прогнозом [103].

В литературе обсуждаются фенотипические особенности формирования ВНТК в зависимости от возраста пациента, пола, ряда сопутствующих заболеваний. Высказывается гипотеза о том, что ВНТК не является шаблонным вариантом патологического процесса, а имеет фенотипические особенности [103, 244, 262].

Поэтому в рамках настоящего исследования проведена оценка особенностей фенотипа пациентов с ВНТК на фоне пороков левых камер сердца, требующих хирургической коррекции.

Из всей когорты наблюдаемых пациентов (n=1629) исключены лица с инфекционным генезом клапанного поражения (n=194), в том числе пациенты с изолированным пороком ТК (n=6). Таким образом, в окончательный анализ вошли 1429 пациентов с пороками МК и АК независимо от наличия или отсутствия ВНТК, поступивших в кардиохирургическую клинику. Показанием к хирургической коррекции ВНТК являлось наличие размера фиброзного кольца ТК более 4 см при имеющейся регургитации 2 степени и выше или наличие регургитации на ТК 3 степени и выше [92].

Среди 1429 пациентов с первичным поражением митрального и/или аортального клапанов ВНТК встречалась у 403 (28,2 %).

В течение 12 лет доля пациентов с ВНТК на фоне пороков левых камер сердца находятся в пределах 23,2–34,8 %. Наибольшая частота выявления ВНТК приходилась на 2-й период (34,8 %) и значимо превышала распространенность недостаточности ТК в 1-ом (23,2 %) и 3-ем периодах наблюдения (26 %) [75].

Наиболее часто ВНТК сочеталась с поражением МК, на втором месте по распространенности имело место трехклапанное поражение, сочетание ВНТК и поражения АК встречалось реже всего. В динамике двенадцатилетнего периода описанная выше закономерность отразилась и на различных вариантах сочетания ВНТК с поражением МК и АК (таблица 11).

Таблица 11 – Двенадцатилетняя динамика поражения трикуспидального клапана в виде его относительной недостаточности у пациентов в рамках сочетанных пороков левых камер сердца неинфекционного генеза, n (%)

Показатель	Первый период (с 2012 по 2015 гг.) n=479	Второй период (с 2016 по 2019 гг.) n=512	Третий период (с 2020 по 2023 гг.) n=438	p
ВНТК у пациентов с пороком клапанов левых камер сердца	111 (23,2)	178 (34,8)	114 (26,0)	$p_{1/3}=0,2$ $p_{2/3}=0,007$ $p_{1/2}<0,001$
ТК +МК	78 (16,3)	128 (25,0)	81 (18,5)	$p_{1/2}=0,002$ $p_{2/3}=0,03$ $p_{1/3}=0,4$
ТК +АК	9 (1,9)	4 (0,8)	5 (1,1)	0,29
ТК+МК+АК	24 (5,0)	46 (9,0)	31 (7,1)	0,051

Далее проведена оценка основных различий пациентов с недостаточностью ТК и без нее. У женщин наиболее часто имела место ВНТК (n=251 (62,3 %)), чем у мужчин (n=152 (37,7 %)) ($p<0,001$). Значимых различий в возрасте между группами с недостаточностью ТК (63,0 [57,0; 68,0]) и без не было (64,0 [58,0; 69,0]) ($p=0,26$). Для пациентов с недостаточностью ТК чаще было характерно ревматическое поражение клапанов сердца, чем генез порока, связанный с дегенеративным поражением и ССТД (таблица 12).

Критерии высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ при ВНТК на фоне пороков клапанов левых отделов сердца верифицировались значимо чаще (21,8 %), чем без недостаточности ТК (10,0 %). Закономерно, у пациентов с ВНТК (n=403) имел место более высокий уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ до коррекции порока 30,0 [26,0; 41,5] мм рт. ст., чем у лиц без недостаточности ТК 28,0 [22,0; 35,0] мм рт. ст., $p<0,001$. Шансы наличия ЛГ в группе лиц с недостаточностью ТК были выше в

2,503 раза, по сравнению с группой отсутствия ВНТК (95 % ДИ 1,833–3,420) ($p<0,001$). Шансы наличия ФП у пациентов с ВНТК были выше в 6,620 раза, по сравнению с лицами с отсутствием недостаточности ТК (95 % ДИ 4,396–9,970) ($p<0,001$) [75].

Таблица 12 – Различия генеза порока и коморбидной патологии у пациентов с пороками клапанов левых камер сердца в зависимости от наличия или отсутствия недостаточности трикуспидального клапана, n (%)

Показатель	Недостаточность ТК		p
	Отсутствие n=1026	Наличие n=403	
Пол мужской	518 (50,5)	152 (37,7)	<0,001
Этиология порока			
РБС	222 (21,6)	216 (53,6)	<0,001
Дегенеративный генез	605 (59,0)	86 (21,3)	<0,001
ССТД	120 (11,7)	65 (16,1)	0,025
Сопутствующие сердечно-сосудистые и коморбидные заболевания			
Легочная гипертензия	103 (10,0)	88 (21,8)	<0,001
Гипертоническая болезнь	801 (78,1)	312(77,4)	0,79
Сахарный диабет	175 (17,1)	52 (12,9)	0,053
Ожирение	305 (29,7)	138 (34,2)	0,09
Постоянная форма ФП	57 (5,55)	88 (21,8)	0,002
Инфаркт миокарда	140 (13,6)	37 (9,2)	0,02
Острое нарушение мозгового кровообращения	70 (6,8)	39 (9,7)	0,07
Заболевание почек	454 (44,2)	156 (38,7)	0,07
Заболевание легких и дыхательных путей	153 (14,9)	76 (18,9)	0,07

Разработана прогностическая модель для определения вероятности наличия ВНТК с показаниями к хирургической коррекции, у пациентов с пороками клапанов левых камер сердца (n=1429) в зависимости от пола, возраста, генеза порока и наличия сопутствующей патологии методом бинарной логистической регрессии. Используя уравнение (2) и (5):

$$P=1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \% \quad (2)$$

$$z = -1,875 - 0,434X_{\text{пол}} + 0,019X_{\text{Возраст}} + 0,490X_{\text{РБС}} - 1,435X_{\text{дегенеративный генез порока}} + \\ + 1,699X_{\text{ФП}} + 0,382X_{\text{заболевания легких}} + 0,275X_{\text{ожирение}} \quad (5)$$

где P – оценка вероятности наличия недостаточности ТК,

z – показатель степени логистической функции,

$X_{\text{пол}}$ – (1 – наличие мужского пола, 0 – наличие женского пола),

$X_{\text{РБС}}$ – (1 – наличие ревматического генеза порока, 0 – неревматический генез приобретенного порока клапанов сердца),

$X_{\text{дегенеративный генез порока}}$ – (1 – наличие дегенеративного генеза порока, 0 – отсутствие дегенеративного генеза порока)

$X_{\text{ФП}}$ – (1 – наличие ФП, 0 – отсутствие ФП)

$X_{\text{заболевания легких}}$ – (1 – наличие заболеваний легких, 0 – заболеваний легких нет).

$X_{\text{ожирение}}$ – (1 – наличие ожирения, 0 – отсутствие ожирения).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 25,0 %.

Принадлежность пациентов к мужскому полу ассоциируется с уменьшением шансов выявления ВНТК в рамках сочетанного порока клапанов левых камер сердца в 1,543 раза. При увеличении возраста на 1 год шансы наличия ВНТК растут на 2 %. При наличии ревматического порока шансы выявления ВНТК увеличивались в 1,633 раза. В то время как дегенеративный генез порока ассоциируется с уменьшением шансов недостаточности ТК в 4,201 раза. Наличие постоянной формы ФП, заболеваний легких и дыхательных путей в анамнезе, а также ожирения ассоциировалось с увеличением шансов наличия ВНТК в 5,468 раз, 1,466 раза и 1,317 раз, соответственно (таблица 13) [75].

Представленная модель учитывает ряд факторов (возраст, женский пол, ревматический генез порока, отсутствие дегенеративного поражения клапанов сердца, наличие ФП, заболевания легких и ожирения), являющихся статистически значимыми предикторами выявления ВНТК, требующей хирургической коррекции,

в рамках сочетанного порока клапанов левых камер сердца (площадь под ROC кривой (AUC) = 0,779; 95 % ДИ 0,750–0,808, $p < 0,001$). Значение порога классификации в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,234. То есть, при значении функции 0,234 и выше прогнозировалась высокая вероятность наличия ВНТК, при значениях ниже 0,234 – низкая. Чувствительность и специфичность прогностической модели составили 79,4 % и 67,3 %, соответственно [75].

Таблица 13 – Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления недостаточности трикуспидального клапана при сочетанных пороках клапанов левых камер сердца

Предиктор	ОШ; 95 % ДИ	p
Пол – мужской: Наличие	0,648; 0,492–0,854	0,002
Возраст, годы	1,020; 1,005–1,035	0,007
Ревматическая болезнь сердца: Наличие	1,633; 1,172–2,275	0,004
Дегенеративный генез порока: Наличие	0,238; 0,167–0,340	<0,001
Постоянная форма ФП: Наличие	5,468; 3,497–8,551	<0,001
Заболевания легких: Наличие	1,466; 1,038–2,071	0,030
Ожирение: Наличие	1,317; 1,001–1,732	0,049

Различий в частоте госпитальных смертей в зависимости от наличия или отсутствия недостаточности ТК в рамках сочетанного порока выявлено не было. Для пациентов с ВНТК в дополнении к пороку клапанов левых камер сердца были характерны более частые случаи негоспитальной смерти в течение первого года, трех и пяти лет наблюдения после операции.

Группу пациентов с поражением ТК в виде его относительной недостаточности чаще характеризовало наличие периоперационных осложнений и нарастания острой СН, острого инфаркта миокарда, длительной инотропной поддержки в раннем послеоперационном периоде, наличие гидроперикарда с его дренированием, а также наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, нарушений проводимости, требующих имплантации электрокардиостимулятора, синдрома полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде наблюдения (таблица 14).

Таблица 14 – Различия в периоперационных осложнениях и частоте смертей после операции в зависимости от наличия или отсутствия недостаточности трикуспидального клапана, n (%)

Показатель	Недостаточность ТК		p
	Отсутствие n=1026	Наличие n=403	
Госпитальная смерть	27 (2,6)	15 (3,7)	0,28
Негоспитальная смерть в течение года после операции	13 (1,3)	12 (3,0)	0,041
Негоспитальная смерть в течение трех лет после операции	27 (2,6)	21 (5,2)	0,016
Негоспитальная смерть в течение пяти лет после операции	40 (3,9)	28 (6,9)	0,016
Периоперационные осложнения	178 (17,4)	101 (25,1)	<0,001
Острая СН	91 (8,9)	52 (12,9)	0,02
Острый инфаркт миокарда	0 (0,0)	5 (1,2)	0,002
Гидроперикард	13 (1,3)	26 (6,5)	<0,001
Дренирование перикарда	22 (2,3)	17 (4,5)	0,03
Длительная инотропная поддержка	114 (11,9)	82 (21,5)	<0,001
Кровотечения	22 (2,1)	11 (2,7)	0,56
Гидроторакс	339 (33,1)	146 (36,3)	0,24
Пневмоторакс	14 (1,4)	7 (1,7)	0,63
Пневмония	76 (7,4)	34 (8,4)	0,66
Пароксизм ФП	46 (4,5)	83 (20,6)	<0,001
Пароксизм ЖТ	0	8 (2,1)	<0,001
Имплантация ЭКС	1 (0,1)	16 (4,0)	<0,001
Диализ	7 (0,7)	2 (0,5)	1,000
Инфекционные осложнения	13 (1,3)	4 (1,0)	0,79
Синдром полиорганной недостаточности	36 (3,6)	26 (6,5)	0,016

Таким образом, доля пациентов, госпитализируемых для хирургической коррекции порока левых отделов сердца и имеющих ВНТК, велика (до 30 %). Фенотип таких пациентов чаще всего представлен лицами женского пола пожилого возраста с такой сопутствующей патологией как ФП и ЛГ. Определены факторы, совокупность которых ассоциируется с наличием ВНТК у пациентов с пороком левых камер сердца. К ним относятся: возраст, женский пол, ревматический генез порока, отсутствие дегенеративного поражения клапанов сердца, наличие ФП, заболевания легких и ожирения [75].

Пациенты с сочетанным пороком клапанов левых камер сердца и ВНТК в раннем послеоперационном периоде на 2,9 % чаще характеризуются развитием синдрома полиорганной недостаточности, на 16 % чаще пароксизмами ФП и на 3,9 % чаще нарушениями проводимости, требующими имплантации ЭКС, чем пациенты без ВНТК. Более того, на протяжении 5 лет наблюдения после операции пациенты с ВНТК на 3 % чаще характеризуются смертельных исходом.

Обсуждая полученные результаты, необходимо подчеркнуть, что анализ двенадцатилетнего периода позволил продемонстрировать изменение фенотипа пациентов с ППС, что проявилось [21]:

1. Увеличением медианы возраста пациентов, нуждающихся в хирургической коррекции ППС на 5 лет;
2. Изменением типа порока и его генеза: все большее преобладание порока АК и увеличение доли пациентов с дегенеративным поражением клапанов [21];
3. Увеличение доли коморбидности при ППС.

При этом, постарение пациентов и полиморбидность характерны как для всей когорты изучаемых в одноцентровом регистровом исследовании больных с ППС, так и для когорты с пороком МК неинфекционного генеза.

Имеющиеся тенденции изменения фенотипа пациентов с ППС важно учитывать для организации эффективной системы управления при организации медицинской помощи пациентам с ППС. Однако нельзя «слепо переносить» данные, полученные в исследованиях, выполненных на когортах пациентов из других странах, в российские клиники. Известно, что течение острых и

хронических заболеваний, в том числе системы кровообращения, отличается в популяциях, проживающих на различных территориях с вариацией климатических условий, особенностями образа жизни пациентов, характером профессиональной деятельности и социально-экономическим статусом [104, 269]. Крайне важно представить национальные особенности динамики фенотипа пациентов с ППС [11, 18, 21].

Выделенные закономерности в изменении фенотипа пациентов с ППС также характерны для ряда зарубежных стран [160, 188, 254]. Так, согласно отчету Американской ассоциации сердца увеличилась заболеваемость ППС в старших возрастных группах на 4,4 % – в группе 65–75 лет и на 11,7 % – у лиц старше 75 лет [160, 188]. Согласно результатам настоящего диссертационного исследования в течение 12 лет медиана возраста пациентов с ППС, госпитализированных для коррекции порока, возросла с 60 до 65 лет ($p < 0,0001$). При этом «постарение» пациентов с ППС наблюдается вне зависимости от генеза порока [21]. Данная тенденция согласуется и с результатами Европейского регистра, по данным которого также продемонстрировано постарение лиц с ППС с 64 до 71 года за период с 2001 по 2017 год [254].

Согласно результатам зарубежных эпидемиологических исследований также существуют убедительные данные о имеющихся географических и социально-экономических различиях в распространенности, генезе и особенностях течения заболевания у пациентов с ППС. Последние данные зарубежного эпидемиологического анализа затрагивают период с 2000 по 2019 гг. и в общей сложности включают пациентов с ППС из 93-х стран. В этот анализ включены 42 страны со средним уровнем дохода населения (страны Южной Америки, ряд стран Африканского континента и Азии) и 51 страна с высоким уровнем дохода (Соединенные Штаты Америки, западная Европа и Австралия) [269]. Так, кальцинированное поражение АК неревматического генеза на 2022 год в США (стране с высоким уровнем дохода) составляет 399,9 случаев, а дегенеративные пороки МК неревматического генеза – 531,1 случай на 100 тысяч населения. Тогда как в Восточной Европе (страны со средним уровнем дохода) данные показатели составляют 266,4 и 259,7 случаев на 100 тысяч населения, соответственно [157].

Действительно, на сегодняшний день поражение АК является ведущим типом ППС и у большинства пациентов основной причиной возраст-ассоциированного порока – АС является дегенеративное и кальцинирующее поражение (81,9 %) [11, 18, 254, 269]. За последние 30 лет кальцинированное поражение клапанов увеличилось в семь раз на территории США [160, 188].

В последние годы в странах Европы пороки МК по распространенности занимают второе место [105]. При этом, до сих пор в развивающихся странах преобладающей причиной ППС остается РБС [105, 267]. Показано, что заболеваемость РБС в два раза выше в странах со средним уровнем дохода по сравнению с высоко экономически развитыми странами. Наиболее социально незащищенные и беднейшие группы населения на региональном и национальном уровнях в принципе не демонстрируют снижение показателей заболеваемости РБС [6, 21, 156].

Важно отметить, что ни в одном из выше представленных исследований не анализировались эпидемиологические особенности ППС в Российской Федерации. В отчете НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ показано, что поражение АК остается ведущим типом ППС и на территории Российской Федерации с проведением протезирования АК в 63,4 % случаев среди всех клапанных протезирований. При этом, с 2021 г. наблюдается уменьшение протезирований МК при ревматических пороках (в 2021 г. – 1766, в 2019 г. – 2069, в 2016 г. – 2467) [11]. Результаты настоящего диссертационного исследования свидетельствуют, что у пациентов в 1,5 раза реже стал встречаться изолированный порок МК в первый период наблюдения по сравнению с третьим [18, 21].

Обсуждая тенденции в изменении генеза пороков, следует заметить, что в Российской Федерации в период с 2017 по 2020 гг. среди взрослых на 41 % реже регистрируются новые случаи РБС [18]. В настоящем диссертационном исследовании встречаемость ревматического генеза ППС за 12-летний период снизилась значительно – с 33,5 до 24,1 % ($p=0,01$) [21]. Данная закономерность наблюдалась и у отдельно выделенной когорты пациентов с пороком МК неинфекционного генеза с 63,5 % до 40,5 % ($p<0,001$)

Факторами, влияющими на динамику фенотипа, являются непосредственное постарение населения и социальные факторы. Высокие темпы урбанизации во всем мире, переход от сельскохозяйственной к промышленной деятельности в экономике услуг являются причиной воздействия на население традиционных и нетрадиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение, АГ, ожирение, СД, загрязнения воздуха и стресс, тесно связанные с кальцинированным ППС [21, 71, 107, 256]. Согласно результатам настоящего диссертационного исследования, как в общей группе пациентов с ППС, так и отдельно в группе с пороками МК неинфекционного генеза к третьему периоду наблюдения выявлено значимое увеличение доли пациентов с ожирением, АГ и СД по сравнению с данными за первый период [21, 76]. Таким образом, постарение пациентов с ППС отражается в обширности полиморбидного статуса, что непосредственно повышает риск развития периоперационных осложнений и новых сердечно-сосудистых событий.

Кардиохирургические вмешательства на клапанах сердца первоначально выполняются с целью продления жизни пациента и улучшения ее качества. Поэтому представляется важным оценка факторов, влияющих на эффективность проводимых вмешательств. Примечательно, что в большинстве зарубежных регистров оценивается современный фенотип совершенно неоднородной когорты пациентов с ППС, имеющих как начальные признаки клапанного поражения, так и уже показания к коррекции порока. В рамках данного диссертационного исследования анализу подвергнута однородная группа пациентов с ППС, которые нуждаются в хирургическом вмешательстве. Этот факт подчеркивает уникальность полученных данных, так как на исходы данной категории пациентов потенциально можно влиять как самим вмешательством, так и методами вторичной профилактики.

Критериями тяжести течения заболевания кардиохирургического пациента с пороком сердца в настоящем исследовании выступили ЛГ и ВНТК, ассоциируясь с неблагоприятными госпитальными и постгоспитальными исходами. Поэтому своевременное выявление данных критериев тяжести порока представляется

крайне важным, в связи с тем, что еще дооперационная модификация факторов, способных утяжелить течение ЛГ, а также своевременная хирургическая коррекция порока левых камер сердца и недостаточности ТК потенциально могут уменьшить степень влияния данного состояния и, вероятно, предотвратить нежелательные события.

На протяжении всего анализируемого периода доля пациентов с ВНТК среди лиц с пороками клапанов левых камер сердца неинфекционного генеза (n=1429) варьировала в пределах 23 до 34 % и была представлена, в основном пациентами с ВНТК, развившейся на фоне порока МК. Фенотип больных с ВНТК представлен пациентами пожилого возраста, преимущественно женского пола, с превалирующим ревматическим генезом первичного порока и присутствием постоянной формы ФП и ЛГ с тенденцией к более частому наличию хронических заболеваний легких и ожирения [75].

Известно, что гендерные различия наблюдаются по всему спектру клапанной патологии, однако механизмы половоспецифичных связей с особенностями течения порока до сих пор остаются неясными. Ранее показано, что у представителей женского пола чаще, чем у мужчин, выявляется и в дальнейшем прогрессирует ТН после успешной коррекции порока. Отмечается, что для женщин характерна большая площадь створок ТК, что также повышает риск развития ТН. В большей степени характерная РБС для женщин, а не свойственное для мужчин дегенеративное поражение, может также объяснять более выраженные дезадаптивные характеристики внутрисердечной гемодинамики [155, 264].

Наконец, важным фактом, представленным в настоящем исследовании, является вклад ФП и ожирения в повышение риска выявления ВНТК на фоне ППС левых камер сердца [75]. Наличие данных состояний непосредственно отражается на более выраженном ремоделировании с повышением жесткости стенки ЛЖ, развитием гипертрофии и фиброза миокарда, диастолической дисфункции [42, 76].

В рамках многофакторной модели в настоящем исследовании также продемонстрирована и ассоциация хронических заболеваний легких с риском возникновения ВНТК, требующей хирургической коррекции [75]. Патология

легких непосредственно может усугублять тяжесть нарушений гемодинамики малого круга кровообращения, выраженность ремоделирования легочного артериального сосудистого русла и отражаться на формировании у пациента с ППС не только посткапиллярной, но и комбинированного типа пост-/прекапиллярной ЛГ. Наличие комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ напрямую связано с последующими выраженными структурно-функциональными изменениями ПЖ в ответ на повышение ЛСС и, как следствие, развитием ВНТК [37].

Идентификация высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ является проявлением не только тяжести имеющегося порока сердца, но и выраженности коморбидной патологии, а также возрастных изменений. В настоящем исследовании пациенты с ППС, имеющие ЛГ по данным ЭхоКГ до операции, в 86,2 % характеризовались наличием именно порока МК неинфекционного генеза. Кроме того, продемонстрировано, что как ЛГ, так и недостаточность ТК является важным фактором, влияющим как на риски госпитальной летальности, так и риски наступления смерти после коррекции ППС в течение пяти лет. Важно отметить, что не у всех пациентов с относительной недостаточностью ТК присутствует ЛГ. Согласно результатам настоящего диссертационного исследования, шансы наличия ЛГ в группе лиц с недостаточностью ТК выше в 2,503 раза, однако у 78,2 % пациентов с ВНТК не было высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ.

Современные исследования показывают, что регресса ЛГ и нормализации ЛСС не происходит примерно у 40 % симптоматических пациентов с тяжелым МС, несмотря на успешные вмешательства на клапане и сохранную функцию ЛЖ [137, 203, 208, 218, 225]. Так, анализ данных австралийского регистра, включающего 10 994 пациентов после протезирования МК, демонстрирует сохранение ЛГ после коррекции порока у 64,1 % (при рСДЛА \geq 40 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ). Тогда как тяжелая ЛГ (рСДЛА \geq 60 мм рт. ст.) после коррекции МК сохраняется у 42,3 %. В течение пятилетнего наблюдения после операции факт сохранения ЛГ закономерно отражался на большей частоте смертей (41,1 %) при сравнении с пациентами после коррекции МК без ЛГ (26,3 %) [208].

Выявление ассоциаций с сопутствующими пороку сердечно-сосудистыми и коморбидными состояниями подразумевает, что хирургическая коррекция ППС левых отделов сердца будет необходимым, но не достаточным условием для нивелирования проявлений дисфункции ПЖ в послеоперационном периоде.

Представляется важным анализ факторов, ассоциирующихся с наличием дооперационной ЛГ и ее тяжестью, а также с характером периоперационной динамики ЛГ и периоперационного ремоделирования камер сердца в условиях эффективной коррекции порока сердца. Это определяет необходимость более детального изучения современного фенотипа пациентов с пороком МК и ЛГ с целью поиска дополнительных маркеров тяжести состояния и прогноза данных пациентов еще на этапе до операции и разработки методов вторичной профилактики нежелательных событий в периоперационном периоде коррекции порока МК, чему и посвящена следующая глава результатов исследования.

ГЛАВА 4 СОВРЕМЕННЫЙ ФЕНОТИП ПАЦИЕНТА С МИТРАЛЬНЫМ ПОРОКОМ И ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ФАКТОРЫ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ВЫСОКОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ДО ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНОГО ПОРОКА

Наиболее часто в клинической практике среди пациентов с ЛГ встречаются лица с патологией левых камер сердца и посткапиллярной ЛГ (группа 2) на фоне СН со сниженной, умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ. В то же время, характер течения ЛГ у пациентов с ППС левых камер сердца и сохраненной ФВ ЛЖ изучен не до конца [51]. В первую очередь, речь идет об уникальной категории кардиохирургических пациентов с ППС и вкладе ЛГ в дооперационную степень тяжести пациента и послеоперационные особенности течения заболевания [33, 51].

По современным представлениям медикаментозные подходы к достижению компенсации правожелудочковой СН у пациентов с ППС и ЛГ основаны на доказательной базе, сформированной на ведении пациентов с левожелудочковой СН, с акцентом на использование преимущественно диуретической терапии [51]. При этом, отсутствуют рандомизированные клинические исследования, демонстрирующие положительный эффект препаратов, доказанных при левожелудочковой СН, на характер ремоделирования и дисфункции именно ПЖ. Кроме того, специфические препараты, доказанные при прекапиллярной ЛГ, не могут применяться у пациентов с ЛГ группы 2, особенно до этапа коррекции посткапиллярного компонента, вызванного патологией левых камер сердца [37, 39, 40, 43, 78].

Меняющийся фенотип пациента с ППС, отражающий более старший возраст и многообразие сопутствующей патологии, оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистое ремоделирование [39]. Это актуализирует подход к персонализации терапии, направленной на компенсацию недостаточности ПЖ, а

также разработке методов профилактики нежелательных периоперационных событий у пациентов с ППС и ЛГ.

Известно, что по данным трансторакальной ЭхоКГ пациентов с МС и МН в 40 % случаев характеризует умеренное повышение рСДЛА (50 мм рт. ст. и более). У лиц с АС умеренная ЛГ выявляется в 29 % случаях. В то время как при аортальной недостаточности до 24 % больных имеют тяжелую ЛГ с уровнем рСДЛА 60 мм рт. ст. и более [40, 125, 225, 271].

Наличие умеренной ЛГ с уровнем рСДЛА 48 мм рт. ст. и выше ассоциируется с увеличением риска повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН, трансплантации сердца и летального исхода в три раза [225]. В свою очередь, выявление тяжелой ЛГ до коррекции ППС связано с повышением риска летального исхода в течение проведения хирургического вмешательства, в интраоперационном, раннем и отдаленном послеоперационных периодах [51, 125, 137, 174, 203]. Эти данные подтверждают результаты главы 3 настоящего исследования, демонстрирующие ассоциацию высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ у пациентов до коррекции ППС с повышением шансов госпитальной смерти, а также повышением шансов смерти в 2,164 раза в течение 5 лет после коррекции именно порока МК.

В связи с этим в рамках подисследования представляется актуальным проведение комплексной оценки статуса пациентов с пороком МК и дооперационной ЛГ, включая изучение ремоделирования сердца и нарушений внутрисердечной гемодинамики, тяжести клинического и функционального статуса для формирования моделей фенотипов и идентификации факторов, определяющих тяжесть ЛГ и прогнозирующих неблагоприятное клиническое течение заболевания после хирургического лечения.

4.1 Общая характеристика пациентов и характер ремоделирования камер сердца до хирургической коррекции митрального порока в зависимости от наличия легочной гипертензии

Из 105 пациентов, включенных в подисследование 1, до проведения хирургической коррекции порока МК у 64 (60,9 %) имела место высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ, тогда как у 41 (39,1 %) пациента ЛГ не было. По принципу наличия или отсутствия высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ пациенты были распределены на две группы (рисунок 14) [51].

Дизайн подисследования 1 представлен на рисунке 14.

Для пациентов с пороком МК и ЛГ (n=64) чаще был характерен ревматический генез порока, имела место сопутствующая недостаточность ТК. В 46,9 % случаев пациенты с ЛГ имели выраженное поражение почек (3А–4 стадии ХБП). При анализе факторов сердечно-сосудистого риска отягощенный анамнез курения был в бóльшей степени свойственен лицам из группы с ЛГ ($p=0,041$) [30, 48, 51]. Персистирующая форма ФП чаще характеризовала пациентов с ЛГ ($p=0,013$) [48].

Особенности течения порока МК и характер поражения клапанного аппарата, сопутствующие кардиологические и коморбидные состояния в зависимости от наличия ЛГ у пациентов с пороком МК на дооперационном этапе представлены в таблице 15.

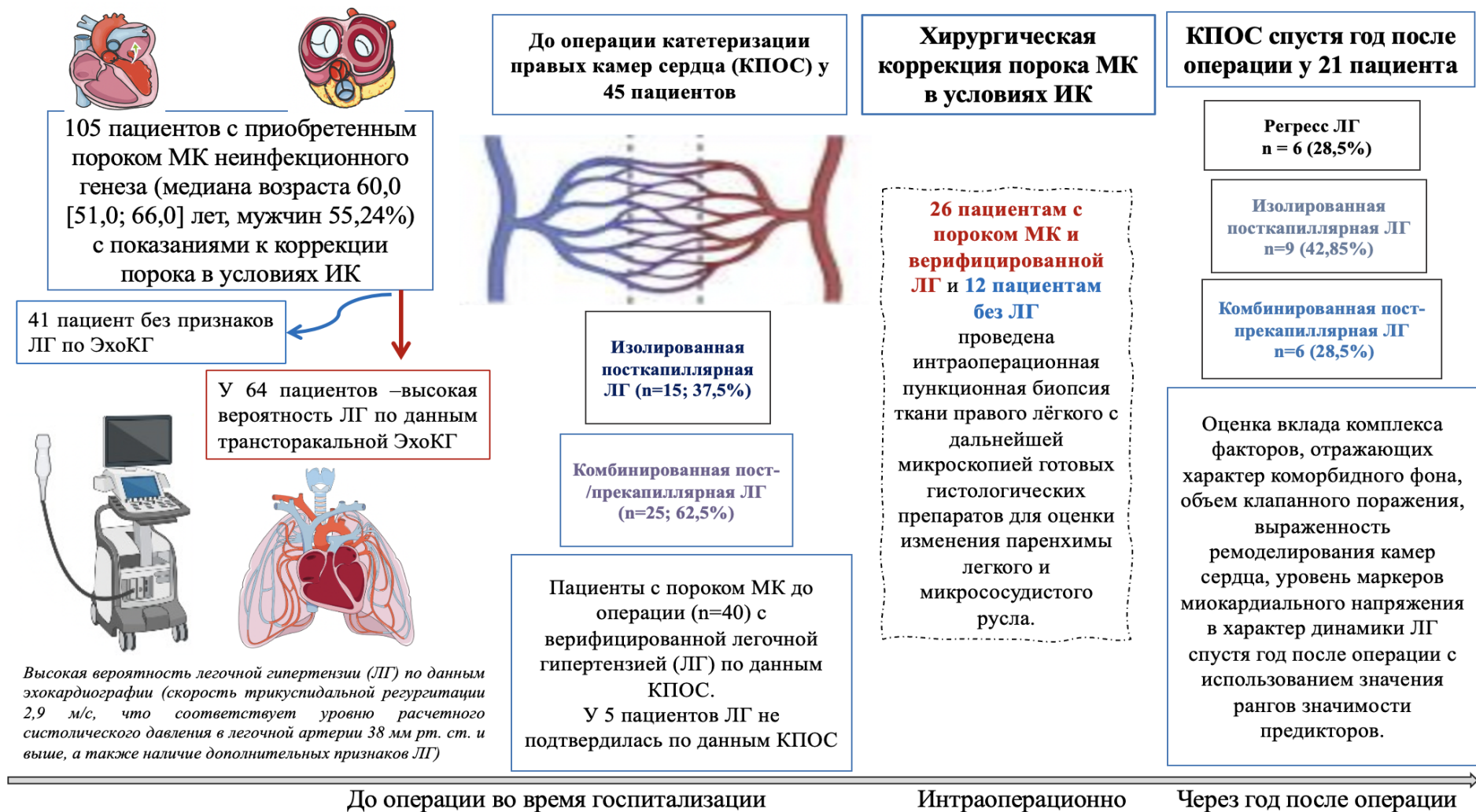


Рисунок 14 – Дизайн подисследования 1 по изучению динамики легочной гипертензии у пациентов с митральным пороком и факторов, с ней ассоциирующихся

Таблица 15 – Исходная характеристика пациентов до коррекции митрального порока в зависимости от наличия легочной гипертензии по данным ЭхоКГ

Показатель	Высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ		p
	Наличие (n=64)	Отсутствие (n=41)	
Пол, мужчины, n (%)	34 (53,1)	24 (58,5)	0,383
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	61,0 [50,0; 67,0]	58,0 [50,0; 66,0]	0,601
Длительность порока МК до его хирургической коррекции, лет Me [Q1; Q3]	2,0 [0,8; 20,0]	6,0 [1,2; 17,0]	0,453
Длительность симптомов ХСН до коррекции порока, месяцы, Me [Q1; Q3]	4,5 [2,0; 105,0]	5,5 [1,5; 66,0]	0,711
Период времени от дебюта симптомов до верификации порока МК, лет, Me [Q1; Q3]	1,0 [0,0; 2,0]	0,75 [0,5; 1,5]	0,127
Период времени от верификации порока МК до его хирургической коррекции, месяцы, Me [Q1; Q3]	1,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 3,0]	0,982
Характер поражения клапанов сердца, n (%)			
Стеноз МК	21 (32,8)	8 (19,5)	0,212
Недостаточность МК	27 (42,2)	26 (63,4)	0,184
Стеноз и недостаточность МК	16 (25,0)	7 (17,1)	0,442
Сочетанный ППС, n (%)			
Недостаточность или стеноз АК	9 (14,1)	9 (22,0)	0,383
Недостаточность ТК (степень 2–4)	35 (54,7)	8 (19,5)	< 0,001

Продолжение таблицы 15

Показатель	Высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ		p
	Наличие (n=64)	Отсутствие (n=41)	
Генез порока МК, n (%)			
Ревматическая болезнь сердца	36 (56,3)	14 (34,1)	0,043
Синдром дисплазии соединительной ткани	21 (32,8)	26 (63,41)	0,011
Дегенеративный генез порока МК	7 (10,9)	1 (2,4)	0,213
Характер сопутствующей кардиологической патологии и коморбидного статуса, n (%)			
Синусовый ритм сердца	26 (40,6)	21 (51,2)	0,344
Фибрилляция предсердий	38 (59,4)	20 (48,8)	0,194
Пароксизмальная форма	3 (4,7)	7 (17,1)	0,031
Персистирующая форма	22 (34,4)	7 (17,1)	0,013
Постоянная форма	13 (20,3)	6 (14,6)	0,102
Желудочковая экстрасистолия (IVa–V градаций по Lown)	15 (23,4)	5 (12,2)	0,604
Артериальная гипертензия	49 (76,5)	28 (68,3)	0,114
Сахарный диабет 2-го типа	13 (20,3)	3 (7,3)	0,180
ХБП стадии 3a–4	30 (46,9)	14 (34,1)	0,004
Индекс массы тела $\geq 25,0$ кг/м ²	39 (60,9)	23 (56,0)	0,861
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	27,0 [24,0; 30,7]	26,7 [23,9; 28,3]	0,260
Курение в анамнезе, n (%)	24 (37,5)	9 (22,0)	0,041
Индекс курения, пачка-лет, Me [Q1; Q3]	0,0 [0,0; 9,5]	0,0 [0,0; 1,0]	0,304

Группа пациентов с пороком МК и высокой вероятностью ЛГ имела более тяжелые функциональные нарушения с меньшей дистанцией в ТШХ (349,0 [259,0; 394,0] метров) по сравнению с пациентами без ЛГ до операции (390,0 [350,0; 488,0] метров $p=0,03$). Пациентов с ЛГ чаще характеризовало наличие III ФК ХСН (NYHA) и стадии ХСН 2 (рисунок 15) [30, 51].

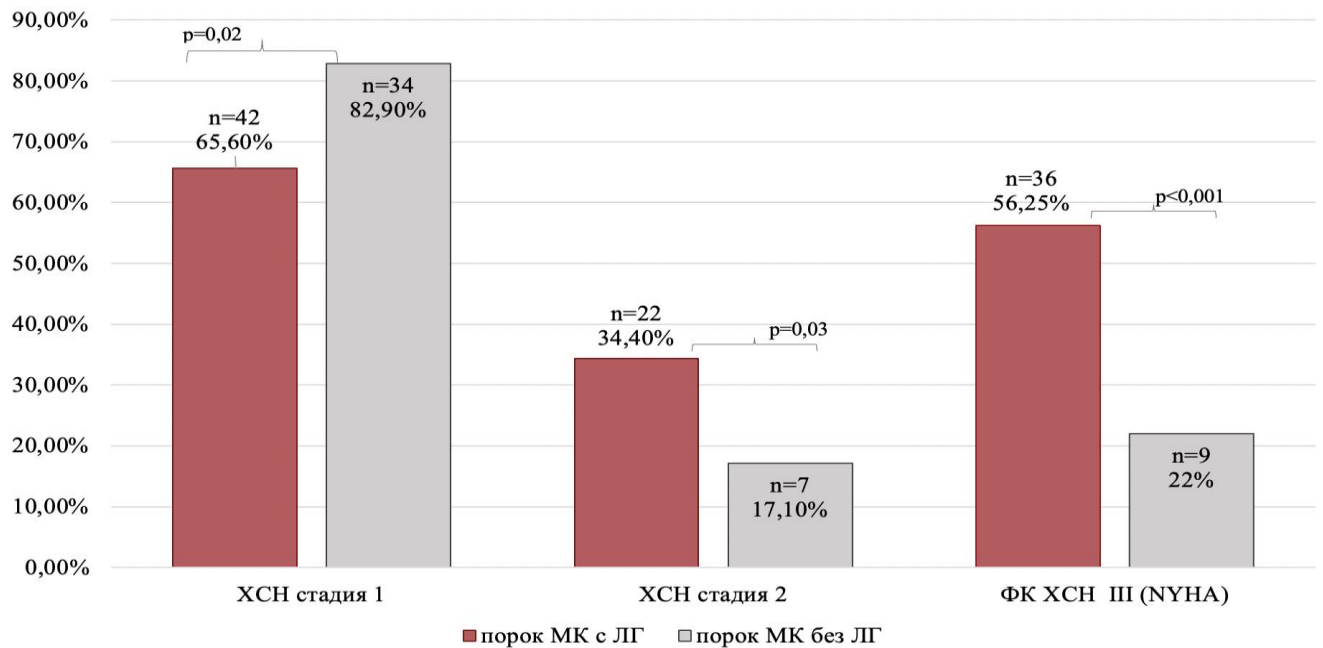


Рисунок 15 – Характеристика тяжести сердечной недостаточности у пациентов с митральным пороком в зависимости от наличия легочной гипертензии до операции [51]

Следующим этапом проведен сравнительный анализ особенностей структурно-функционального нарушения левых и правых камер сердца у пациентов с пороком МК в зависимости от наличия ЛГ до операции [30, 51]. Так, у лиц с пороком МК и ЛГ отмечена более выраженная дилатация ПЖ, снижение его систолической функции и нарушение ГПД свободной стенки ПЖ, как и сопряжения ПЖ–ЛА (TAPSE/pCDLA) согласно данным двумерной ЭхоКГ. Более выраженное снижение систолической функции ПЖ было также подтверждено и результатами трехмерной ЭхоКГ (таблица 16) [30, 51].

Таблица 16 – Сравнительный анализ дооперационных показателей ремоделирования левых и правых камер сердца по данным трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с митральным пороком в зависимости от наличия легочной гипертензии до операции

Показатель	Высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ		p
	Наличие (n=64)	Отсутствие (n=41)	
Левые камеры сердца, Me [Q1; Q3]			
Фракция выброса ЛЖ, %	64,8 [58,0; 67,0]	67,0 [64,0; 69,0]	0,17
КДР ЛЖ, см	5,5 [4,9; 6,4]	5,95 [5,4; 6,7]	0,03
КСР ЛЖ, см	3,8 [3,3; 4,2]	3,7 [3,3; 4,4]	0,04
КДО ЛЖ, мл	147,0 [110,0; 206,0]	167,0 [131,0; 209,0]	0,13
КСО ЛЖ, мл	58,0 [41,0; 74,0]	58,0 [45,0; 90,0]	0,25
Ударный объем ЛЖ, мл	84,0 [66,0; 113,0]	108,5 [94,0; 136,0]	0,007
Размер ЛП, см	5,5 [5,1; 6,0]	4,9 [4,6; 5,8]	0,004
Скорость максимальная на МК, см/с	220,0 [180,0; 260,0]	198,0 [168,0; 230,0]	0,27
Скорость средняя на МК, см/с	125,0 [102,0; 170,0]	126,0 [95,0; 135,0]	0,81
Градиент давления средний на МК, мм рт. ст.	7,8 [5,4; 13,0]	8,0 [4,2; 9,0]	0,5
ГПД миокарда ЛЖ, %	-13,1 [-17,1; -10,3]	-17,0 [-24,0; -11,8]	0,15
Правые камеры сердца, Me [Q1; Q3]			
Площадь ПП, см ²	27,3 [22,9; 30,0]	17,8 [15,6; 20,2]	0,03
pCDJA, мм рт. ст.	47,0 [41,0; 60,0]	32,0 [27,0; 35,0]	<0,001
Расчетное среднее ДЛА, мм рт. ст.	32,0 [27,0; 38,0]	23,0 [18,0; 26,0]	<0,001
Передне-задний размер ПЖ, см	2,8 [2,1; 3,2]	2,2 [1,8; 2,4]	0,004
TAPSE, см	1,45 [1,3; 1,8]	1,95 [1,6; 2,2]	<0,001
TAPSE/pCDJA, мм/мм рт. ст.	0,24 [0,17; 0,33]	0,60 [0,52; 0,68]	<0,001

Продолжение таблицы 16

Показатель	Высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ		p
	Наличие (n=64)	Отсутствие (n=41)	
Фракционное изменение площади ПЖ, %	33,5 [26,0; 42,5]	44,0 [40,0; 47,0]	0,002
ГПД свободной стенки ПЖ, %	-15,8 [-19,2; -10,6]	-22,0 [-23,0; -17,5]	0,04
Недостаточность ТК, n (%)			
степень 1	22 (34,4)	24 (58,5)	0,01
степень 2	21 (32,8)	4 (9,8)	0,01
степень 3	8 (12,5)	3 (7,3)	0,61
степень 4	6 (9,4)	1 (2,4)	0,33
Данные 3D ЭхоКГ правого желудочка, Me [Q1; Q3]			
Фракция выброса ПЖ, %	28,5 [23,0; 38,5]	46,8 [45,4; 54,0]	0,02
КДО ПЖ, мл	157,0 [129,0; 177,0]	105,0 [78,0; 141,0]	0,007
КСО ПЖ, мл	88,0 [80,5; 99,0]	72,0 [46,0; 80,0]	0,008
Ударный объем ПЖ, мл	52,0 [40,0; 54,0]	69,0 [63,0; 74,5]	0,36

Для идентификации факторов, ассоциированных с наличием ЛГ и выраженностью дисфункции ПЖ до коррекции порока МК, был выполнен линейный регрессионный анализ. Так, по данным однофакторного линейного регрессионного анализа выявлено, что наличие ФП ассоциировано со снижением TAPSE на B-коэффициент = -0,41; p=0,007 и с увеличением передне-заднего размера ПЖ на B-коэффициент = 0,33; p=0,03. Выявлено, что анамнез курения до коррекции порока МК ассоциировался с повышением pСДЛА на B-коэффициент = 5,97; p=0,04 [30].

Таким образом, до хирургической коррекции порока МК пациенты с высокой вероятностью наличия ЛГ по данным ЭхоКГ в отличие от пациентов без ЛГ значительно чаще характеризовались РБС в качестве генеза порока и сопутствующей недостаточностью ТК, отягощенным анамнезом курения и ХБП 3А–4 стадии, а

также более частым наличием персистирующей формы ФП и более тяжелым проявлением ХСН [51]. Согласно данным трансторакальной ЭхоКГ, пациенты с приобретенным пороком МК и ЛГ характеризуются более выраженным ремоделированием правых камер сердца с увеличением их размеров и ухудшением систолической функции, нарушением продольной деформации свободной стенки ПЖ, как и сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА. Наличие ФП до операции было ассоциировано с более выраженными структурно-функциональными нарушениями ПЖ, тогда как анамнез курения – с повышением уровня рСДЛА по данным ЭхоКГ [30, 51].

4.2 Морфологические особенности легочной ткани и сосудов легких у кардиохирургических пациентов с приобретенным пороком митрального клапана и легочной гипертензией

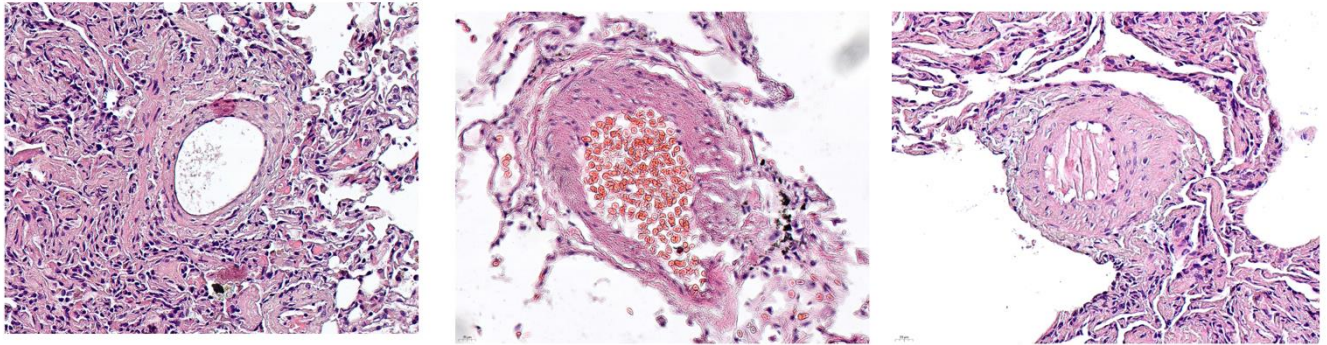
Последнее десятилетие посвящено непрерывающемуся поиску и изучению новых предикторов прогноза для лиц с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца, представленных в виде параметров, отражающих ремоделирование сердца и нарушение внутрисердечной гемодинамики, биомаркеров крови, составляющих коморбидного фона пациента [37, 51, 225]. В качестве маркера тяжести состояния пациента представляется актуальным изучить особенности морфологической картины легочной ткани и сосудов легких перед хирургической коррекцией порока МК в зависимости от наличия ЛГ, ее типа и выраженности, а также характера поражения клапанного аппарата и сопутствующей патологии [33, 51].

В связи с этим, одной из задач настоящего исследования, явилось изучение морфологических особенностей легочной ткани и сосудов легких у пациентов с ЛГ, ассоциированной с приобретенными пороками МК, с показаниями к хирургическому лечению [33, 51].

4.2.1 Сравнение прижизненной морфологической картины легочной ткани и сосудов легких у кардиохирургических пациентов с митральным пороком в зависимости от наличия легочной гипертензии

В процессе проведения хирургического вмешательства 26 пациентам с подтвержденной ЛГ по данным КПОС и 12 пациентам с пороком МК без ЛГ интраоперационно была проведена биопсия ткани лёгкого из переднего (S3) или медиального сегмента (SV) правого легкого с дальнейшей микроскопией готовых гистологических препаратов для оценки изменения паренхимы легкого и микрососудистого русла, состояния бронхов; проведением морфометрического исследования сосудов с оценкой: площади сосудистой стенки, просвета сосуда, площади сосудистых оболочек (интимы, меди, адвентиции) [33, 51]. При проведении микроскопии толщина эндотелиоцита составила 5 мкм.

Отмечено, что для пациентов с пороком МК и ЛГ менее характерно наличие частичного тромбоза артериол 6 (23,07 %), а также выявлена тенденция к более редкому наличию полнокровных артериол 7 (26,92 %). В то время, как у пациентов с пороком МК без ЛГ чаще присутствовал частичный тромбоз артериол 5 (41,66 %), $p=0,048$ и у 41,66 % наблюдались полнокровные артериолы ($n=5$), $p=0,09$, соответственно [51]. Состояние артериол у пациентов с пороком МК и ЛГ характеризовалось преимущественно пандемическим тромбозом 9 (34,6 %), у 3 пациентов (11,53 %) имели место пустотелые артериолы с единичными тромбированными артериолами, а также старые тромбы в капиллярах 12 (46,15 %) (рисунок 16) [51].



Артериола нормальная

Полнокровная артериола

Тромбированная артериола

Рисунок 16 – Характер изменения артериол по результатам интраоперационной биопсии легкого у пациентов с митральным пороком в зависимости от наличия или отсутствия легочной гипертензии [51]

Для пациентов пороком МК с ЛГ (n=26) была характерна бóльшая величина площади гиперплазии интимы артериолы по сравнению с пациентами без ЛГ (таблица 17) [51].

Осуществлена идентификация факторов, связанных с изменениями ткани легкого и сосудов легкого у пациентов до хирургической коррекции порока МК. Так, анализ ассоциации типа поражения МК с морфологическими изменениями легочной ткани и легочного артериального и венозного сосудистого русла, оцененных с помощью биопсии легких, продемонстрировал, что наличие МС ассоциируется с более, чем 8-кратным увеличением шансов присутствия тромбированных капилляров и 10-кратным увеличением шансов наличия очагового интерстициального фиброза [51]. Наличие МС имеет умеренную корреляцию с признаками, характеризующими периваскулярный фиброз (рисунок 17). Более того, наличие МС имеет умеренную обратную корреляцию с площадью интимы артериолы (Kendall-Tau (τ) = -0,37; p=0,011), как и стеноз в сочетании с недостаточностью МК (τ = -0,41; p=0,007) [33, 51].

Таблица 17 – Данные микроскопии артериол, венул и капилляров при проведении интраоперационной биопсии легкого у пациентов с митральным пороком в зависимости от наличия легочной гипертензии, Ме [Q1; Q3]

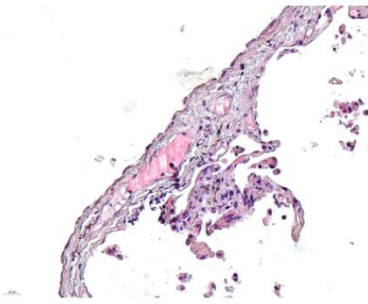
Показатель	Пациенты с пороком МК		p
	с ЛГ по данным КПОС (n=26)	без ЛГ (n=12)	
Количество капилляров	28 [12; 54]	51 [29; 81]	0,164
Количество венул	1 [0; 51]	1 [0; 51]	0,271
Количество артериол	2 [1; 5]	3 [2; 4]	0,685
S сосудистой стенки артериолы, мкм ²	17484,2 [12574,8; 40645,8]	30206,6 [18907,5; 35574,8]	0,621
S интимы артериолы, мкм ²	199,3 [156,8; 755,6]	299,9 [180,7; 2216,5]	0,531
Наибольшая толщина в месте гиперплазии интимы артериолы, мкм	29,4 [13,3; 45,2]	8,1 [0; 28,9]	0,267
S гиперплазии интимы артериолы, мкм ²	6726,9 [969,0; 12408,4]	791,9 [0; 4315,1]	0,047
S просвета артериолы, мкм ²	9213,4 [4984,1; 16137,9]	5668,7 [2700,3; 9818,5]	0,156
S адвентиции артериолы, мкм ²	7663,7 [5659,0; 10399,0]	13947,1 [8084,0; 18002,0]	0,198
Периметр сосуда (по внутренней части) артериолы, мкм	343,0 [266,3; 641,9]	312,9 [209,4; 372,5]	0,307
S медиы артериолы, мкм ²	9682,3 [8566,1; 20843,4]	13979,4 [6755,5; 17926,9]	0,974
S сосуда + просвета артериолы, мкм ²	26462,8 [21710,2; 68668,8]	34224,0 [24961,7; 43197,3]	0,767

Продолжение таблицы 17

Показатель	Пациенты с пороком МК		p
	с ЛГ по данным КПОС (n=26)	без ЛГ (n=12)	
S меди + интимы + просвета артериолы, мкм ²	17534,5 [14921,7; 56761,6]	20886,8 [11858,2; 28319,5]	0,817
S сосудистой стенки вены, мкм ²	23731,8 [18476,7; 81850,2]	33065,8 [21950,6; 55182,1]	0,665
S интимы вены, мкм ²	329,9 [257,5; 652,9]	614,0 [246,7; 1694,8]	0,597
Наибольшая толщина в месте гиперплазии интимы вены, мкм	19,3 [0 ;38,5]	4,6 [0; 28,2]	1
S гиперплазии интимы вены, мкм ²	16808,5 [0 ;124638,4]	161,8 [0; 2102,4]	0,438
S просвета вены, мкм ²	20309,1 [8657,2; 26966,9]	20125,7 [6926,1; 42500,7]	1
S адвентиции вены, мкм ²	9628,6 [5862,5; 30364,3]	7994,8 [7234,2; 25836,7]	0,958
Периметр вены (по внутренней части), мкм	659,8 [515,1; 1044,7]	22061,2 [12321,6; 34027,0]	0,81
S меди вены, мкм ²	14186,2 [7357,0; 35488,6]	22061,2 [12321,6; 34027,0]	0,597
S сосуда + просвет вены, мкм ²	43006,9 [30524,6; 104972,6]	55003,2 [29789,3; 94958,6]	1
S меди + интима + просвет вены, мкм ²	31989,8 [13133,8; 64736,2]	41659,8 [20613,3; 77171,3]	0,736

Примечание: S – площадь.

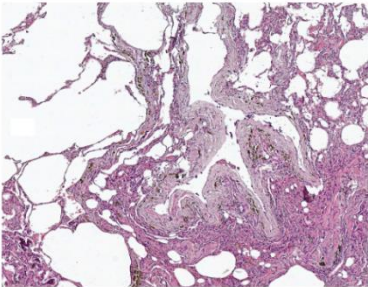
**Тип порока и характер микроскопических изменений
ткани легкого и сосудистого русла**



Наличие **митрального стеноза** ассоциируется:

- с более частым присутствием тромбированных капилляров
ОШ 8,75 [95 % ДИ 1,1; 69,5]
 $p=0,029$.

- имеет умеренную корреляцию с периваскулярным фиброзом ($\tau=0,41; p=0,005$).



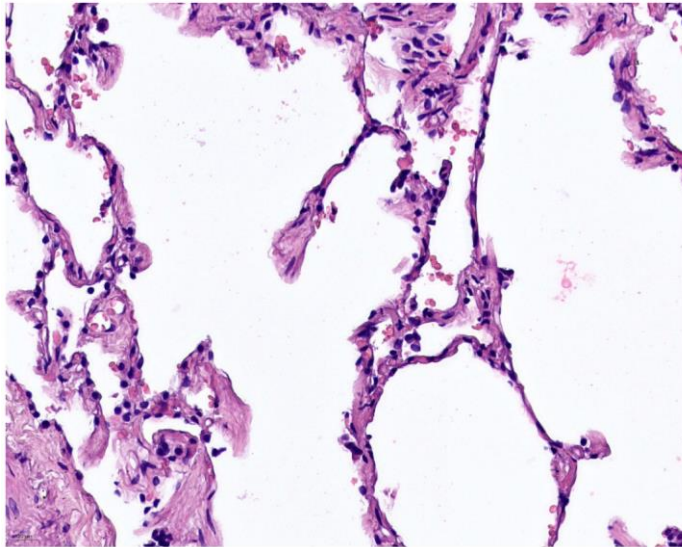
- с очаговым интерстициальным фиброзом ОШ 10,66 [95 % ДИ 0,89; 126,78] $p=0,046$.

- умеренную обратную корреляционную связь с S интимы артериолы ($\tau=-0,37; p=0,011$).

- как и стеноз в сочетании с **недостаточностью МК** с S интимы артериолы ($\tau=-0,41; p=0,007$).

Рисунок 17 – Тип порока и характер микроскопических изменений ткани легкого и сосудистого русла у пациентов с пороком митрального клапана и легочной гипертензией до коррекции порока [51]

При изучении связи сопутствующей патологии с характером изменений ткани легкого и сосудистого русла у пациентов с пороком МК, отмечено, что факт наличия избыточной массы тела или ожирения ассоциируется с 85 %-ым уменьшением шансов утолщения меди артериолы, при этом наблюдается тенденция к увеличению шансов острой альвеолярной эмфиземы в 9,33 раза при ИМТ 25 кг/м² и более по сравнению с пациентами с нормальным весом (рисунок 18) [33, 51].



Острая альвеолярная эмфизема легкого

Факт наличия *избыточной массы тела или ожирения* ассоциируется с уменьшением шансов утолщения меди артериолы (ОШ 0,15; 95 % ДИ 0,02–1,01, $p=0,03$), при этом наблюдается тенденция к увеличению шансов острой альвеолярной эмфиземы легких при ИМТ 25 и более (ОШ 9,33; 95 % ДИ 0,74–116,42, $p=0,06$).

Рисунок 18 – Ассоциация избыточной массы тела и ожирения с изменениями легочной ткани и сосудистого русла у пациентов с митральным пороком и легочной гипертензией до хирургической коррекции [51]

Выявлено, что с фиброзом плевры имеет умеренную корреляционную связь наличие уровня рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше по данным ЭхоКГ (Kendall-Tau (τ) = 0,35; $p=0,01$) и обратную связь - величина TAPSE ($\tau = -0,31$; $p=0,04$). Кроме того, уровень рСДЛА 38 мм рт. ст. и более имел прямую слабую корреляционную связь с наличием тромбированных капилляров ($\tau=0,28$; $p=0,04$) [51]. Более того, наличие уровня рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше до операции имеет умеренную обратную корреляционную связь с площадью артериальной сосудистой стенки ($\tau = -0,34$; $p=0,01$), умеренную прямую связь с наибольшей толщиной гиперплазии интимы артериолы ($\tau = 0,39$; $p=0,04$). Имеет место умеренная корреляционная обратная связь между параметром функции правого желудочка TAPSE в диапазоне 1,7 см и более с наибольшей толщиной гиперплазии интимы артериолы ($\tau = -0,47$; $p=0,04$) [51]. При этом длительность анамнеза ХСН до операции ассоциировалась с тенденцией к увеличению шансов выявления полнокровных артериол (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,99–1,05, $p=0,053$), а также увеличению площади внутренней оболочки вены на В коэффициент = 49,76; $p=0,01$. Длительность ХСН также имеет умеренную корреляционную связь с наличием полнокровных артериол

($\tau=0,44$; $p=0,006$) и умеренную обратную связь с наличием преимущественно тромбированных артериол ($\tau = -0,41$; $p=0,01$) [33, 51].

Таким образом, выраженность ЛГ и дисфункции ПЖ могут косвенно отражать морфометрические изменения легочных сосудов. Более того, сам характер поражения МК по типу стеноза ассоциируется с более чем 8-кратным увеличением шансов наличия тромбированных капилляров и 10-кратным увеличением шансов наличия очагового интерстициального фиброза, и имеет прямую корреляцию с выявлением периваскулярного фиброза. При изучении коморбидной патологии отмечено, что индекс массы тела 25 кг/м^2 и выше по сравнению с нормальным весом ассоциируется с 85 % уменьшением шансов утолщения меди артериолы согласно результатам морфометрии сосудов легких. Вероятно, это можно связать с «парадоксом ожирения» в условиях отсутствия морбидного ожирения у включенных в исследование пациентов с приобретенными пороками МК [51].

4.2.2 Клиническое течение легочной гипертензии в зависимости от гемодинамического типа и гистологической картины микрососудистого русла легких у пациентов, подвергающихся хирургической коррекции митрального порока

Согласно гемодинамической классификации ЛГ на фоне патологии левых камер сердца выделяют два принципиально разных типа: изолированная посткапиллярная и комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ [39]. Данные типы ЛГ характеризуются различиями как в гемодинамике, где определяющим выступает уровень ЛСС, так и в характере ремоделирования сердца, как следствие отличается тяжесть симптомов, качество жизни и прогноз пациентов с ЛГ [33].

Критериями для верификации изолированной посткапиллярной ЛГ согласно данным КПОС являются: уровень срДЛА > 20 мм рт. ст., значение ДЗЛА > 15 мм рт. ст. и не повышенный уровень ЛСС (≤ 2 единиц Вуда) [35, 39]. В свою очередь, отличительной чертой, комбинированной пост-/прекапиллярной формы

ЛГ является повышение уровня ЛСС > 2 единиц Вуда при вышеуказанных уровнях срДЛА и ДЗЛА [35].

Именно при комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ хроническое повышение давление в ЛП у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца вызывает более выраженное необратимое ремоделирование легочного микрососудистого русла и повышение ЛСС, что обычно не наблюдается при изолированном посткапиллярной форме ЛГ [37, 40, 117].

Представляется актуальным выделить основные различия пациентов, подвергающихся хирургической коррекции приобретенного порока МК, в зависимости от типа ЛГ до операции, на основании изучения характера ремоделирования правых камер сердца и уровня маркеров миокардиального напряжения, параметров гемодинамики малого круга кровообращения, а также особенностей морфологической картины легочной ткани и сосудов легких [33, 51].

В настоящем исследовании из 40 пациентов, у которых до коррекции порока МК проведенная инвазивная оценка параметров гемодинамики малого круга подтвердила наличие ЛГ, изолированная посткапиллярная форма ЛГ диагностирована у 15 больных с пороком МК (37,5 %), тогда как у большинства до операции имела место комбинированная пост-/прекапиллярная ($n=25$ (62,5 %)) [33].

Для пациентов с пороком МК и дооперационной комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ было характерно более выраженное повышение рсДЛА по данным ЭхоКГ, более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА и более высокие значения маркеров миокардиального напряжения. У данной группы пациентов до коррекции порока также наблюдались более тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения с характерным ответом на вазореактивный тест илопростом в виде снижения срДЛА и сердечного выброса с повышением ЛСС. Данная когорта больных также характеризовалось проведением вмешательства на бóльшем количестве клапанов [33]. Основные различия пациентов с пороком МК в зависимости от типа ЛГ представлены в таблице 18.

Среди 40 пациентов у 26 была выполнена интраоперационная биопсия ткани легкого, из них у 11 имела место изолированная посткапиллярная ЛГ, а у 15 комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ [33].

Таблица 18 – Основные различия между изолированной посткапиллярной легочной гипертензией и комбинированной пост-/прекапиллярной у пациентов до коррекции митрального порока

Показатель	Легочная гипертензия		p
	Изолированная посткапиллярная (n=15)	Комбинированная пост-/прекапиллярная (n=25)	
Пол мужской, n (%)	6 (40,0)	12 (48,0)	0,695
Возраст на момент операции, годы, Me [Q1; Q3]	64,5 [59,0; 69,5]	63,0 [43,0; 68,0]	0,708
Длительность течения порока, лет, Me [Q1; Q3]	3,00 [0,65; 21,50]	27,50 [15,50; 46,00]	0,061
Стеноз МК, n (%)	9 (60,0)	12 (48,0)	0,416
Стеноз+недостаточность МК, n (%)	5 (33,33)	5 (20,0)	0,312
Количество корригированных клапанов, Me [Q1; Q3]	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,026
Сопутствующие состояния			
Фибрилляция/трепетание предсердий n (%)	7 (46,66)	13 (52,0)	0,992
Индекс массы тела, кг/м ² Me [Q1; Q3]	26,6 [23,8; 32,2]	28,4 [22,4; 31,2]	0,888
Ожирение, n (%)	5 (33,3)	8 (32,0)	0,554
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	3 (20,0)	3 (12,0)	0,374
Хроническая болезнь почек 3а–4 стадия, n (%)	6 (40,0)	14 (56,0)	0,420
Анамнез курения, n (%)	6 (40,0)	7 (28,0)	0,828

Продолжение таблицы 18

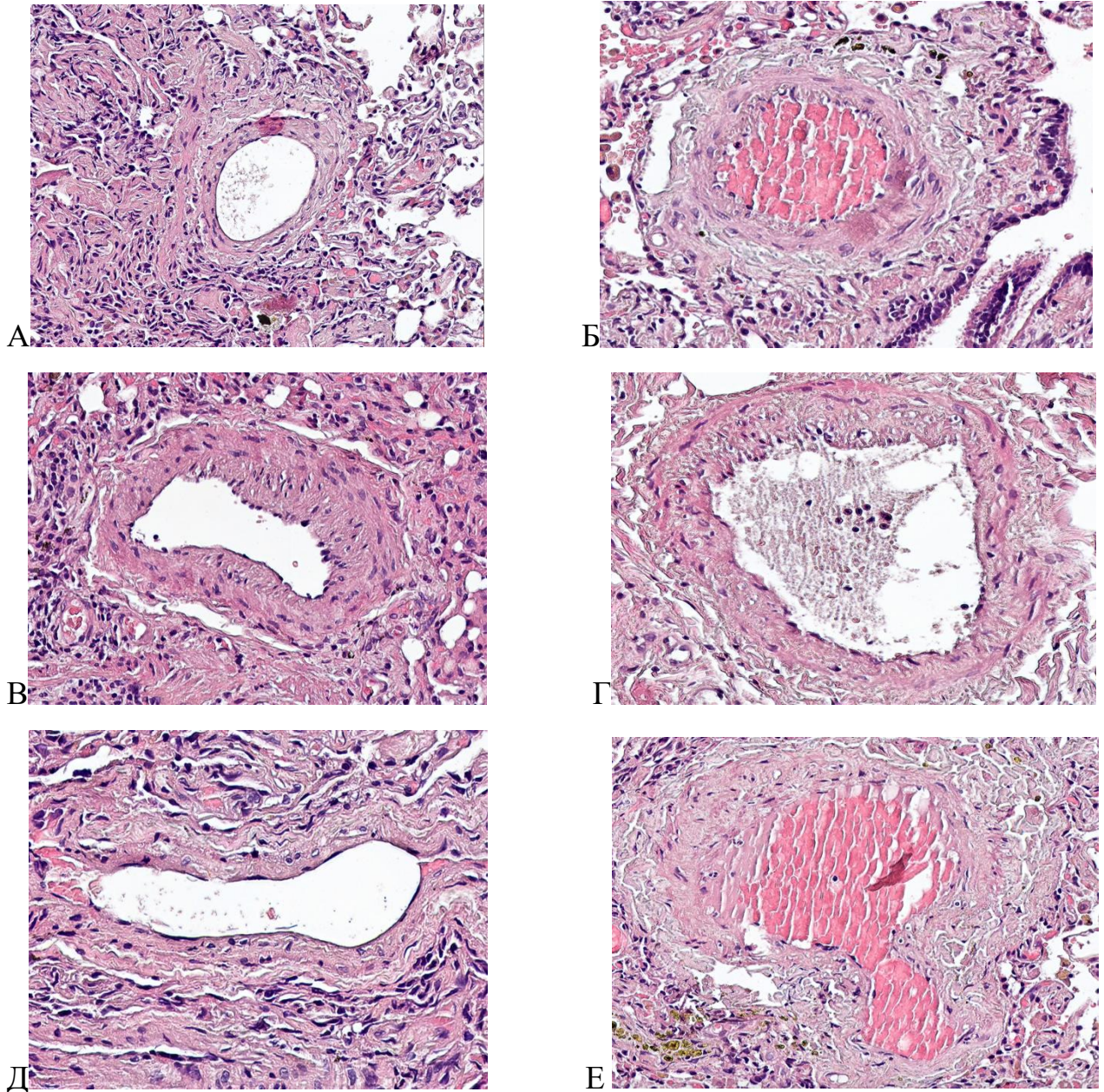
Показатель	Легочная гипертензия		p
	Изолированная посткапиллярная (n=15)	Комбинированная пост- /прекапиллярная (n=25)	
Различия в тяжести ЛГ по данным ЭхоКГ			
ТАPSE/pСДЛА, мм/мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	0,31 [0,28;0,40]	0,22 [0,16;0,29]	0,047
pСДЛА, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	53,0 [45,5; 62,5]	71,0 [55,0; 85,0]	0,023
Уровень pСДЛА 38–50 мм рт. ст., n (%)	11 (73,3)	5 (20,0)	0,025
Уровень pСДЛА > 50 мм рт. ст., n (%)	4 (26,7)	20 (80)	0,042
Данные дооперационной КПОС			
срДЛА, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	31,5 [26,0;35,5]	38,5 [31,0;44,0]	0,047
Сердечный индекс, л/мин/м ² , Me [Q1; Q3]	2,29 [2,1; 2,6]	2,1 [1,6; 2,3]	0,061
Сердечный выброс, л/мин, Me [Q1; Q3]	4,4 [3,3; 4,9]	3,7 [3,1; 4,3]	0,494
ЛСС, Ед Вуда, Me [Q1; Q3]	1,7 [1,7; 2]	4,5 [3,6; 6,1]	0,00007
Реакция острой фармакологической пробы*, n (%)	15 (100)	0	0,041
Биомаркеры миокардиального напряжения, Me [Q1; Q3]			
sST-2, нг/мл	20,1 [18,1; 24,0]	26,8 [21,6; 41,1]	0,048
NT-proBNP, пмоль/л	26,5 [15,7; 33,0]	52,7 [29,9; 102,9]	0,033

Примечание: * – реакция острой фармакологической пробы с ингаляцией илопроста в виде снижения только ДЛА, но повышения ЛСС и снижения сердечного выброса

При анализе морфологической картины паренхимы легких и сосудистого русла в зависимости от типа ЛГ отмечено значимо более частое наличие пандемического тромбоза артериол, характеризующее именно пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ (рисунок 19, таблица 19).

Таблица 19 – Морфологическая картина паренхимы легких и сосудистого русла в зависимости от гемодинамического типа легочной гипертензии до хирургической коррекции порока митрального клапана, n (%)

Показатель	Легочная гипертензия		p
	Изолированная посткапиллярная (n=11)	Комбинированная пост-/ прекапиллярная (n=15)	
Плевра утолщена	9 (82,0)	13 (86,6)	0,860
Плевра фиброзирована	10 (90,9)	8 (53,3)	0,203
Капилляры полнокровны	4 (36,4)	3 (20,0)	0,818
Капилляры все тромбированы	5 (45,4)	8 (53,3)	0,729
Артериолы преимущественно тромбированы, единичные полнокровны	2 (18,2)	0	0,622
Артериолы полнокровны	2 (18,2)	5 (33,3)	0,435
Пандемический тромбоз артериол	1 (9,1)	8 (53,3)	0,045
Частичный тромбоз артериол	3 (27,3)	3 (20,0)	0,622
Очаговый интерстициальный фиброз	5 (45,4)	8 (53,3)	0,944
Диффузный интерстициальный фиброз	5 (45,4)	0	0,124
Периваскулярный фиброз	3 (27,3)	3 (20,0)	0,660



А – артериола без патологии,
 Б – пандемический тромбоз артериолы,
 В – гиперплазия интимы артериолы,
 Г – гипертрофия меди артериолы,

Д – венула без патологии,
 Е – венула с гиперплазией интимы и
 организованным тромбом в просвете.

Рисунок 19 – Состояние артериол и венул по данным проведенного морфологического исследования сосудов легких у пациентов с митральным пороком [33]

При проведении микроскопии артериол и венул у пациентов с пороком МК и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ отмечено бóльшее значение площади венулы и ее просвета, интимы венулы, площади сочетания интимы, меди и просвета венулы, как и отношения адвентиции венулы к площади венулы по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (таблица 20) [33].

Таблица 20 – Сравнение данных микроскопии артериол и венул в зависимости от гемодинамического типа легочной гипертензии у пациентов с пороком митрального клапана, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Легочная гипертензия		p
	Изолированная посткапиллярная (n=11)	Комбинированная пост-/прекапиллярная (n=15)	
Артериола S сосудистой стенки, мкм ²	19353,09 [12574,77; 32032,46]	31410,97 [18722,46; 40645,85]	0,386
Артериола S интимы, мкм ²	1845,79 [1457,29; 3734,28]	2125,57 [1066,63; 4822,86]	0,901
Наибольшая толщина в месте гиперплазии артериолы, мкм	15,23 [5,32; 28,91]	21,49 [4,07; 43,87]	0,832
Артериола S адвентиции, мкм ²	8084,04 [5893,60; 16110,49]	10459,47 [7918,50; 15851,28]	0,772
Артериола S медиа, мкм ²	7312,76 [5691,73; 13167,51]	13440,86 [9624,69; 17954,67]	0,342
Артериола S сосуда + просвет, мкм ²	28941,34 [19148,11; 34523,00]	39623,11 [22952,85; 54646,39]	0,536
Артериола S медиа + интима + просвет, мкм ²	17534,55 [13625,88; 23093,59]	25172,74 [14921,72; 34409,78]	0,433
Венула S сосудистой стенки, мкм ²	23962,32 [21004,83; 41938,74]	42175,47 [41938,74; 79860,54]	0,130
Венула S интимы, мкм ²	2769,73 [2416,96; 6302,28]	6529,20 [6302,28; 8404,88]	0,037
Наибольшая толщина в месте гиперплазии интимы венулы, мкм	4,65 [0,00; 23,93]	28,18 [0,00; 47,66]	0,595

Продолжение таблицы 20

Показатель	Легочная гипертензия		p
	Изолированная посткапиллярная (n=11)	Комбинированная пост-/прекапиллярная (n=15)	
Венула S адвентиции, мкм ²	8196,00 [6310,26; 20492,30]	11017,14 [7837,72; 37973,48]	0,591
Венула S меди, мкм ²	12400,55 [5039,25; 27798,74]	27798,74 [21810,44; 28671,71]	0,157
Венула S сосуда + просвет, мкм ²	33027,25 [28512,90; 91537,78]	91537,78 [77577,91; 104708,5]	0,037
Венула S меди + интима + просвет, мкм ²	22705,91 [13133,77; 64736,25]	77040,34 [60405,84; 83700,05]	0,044
Венула отношение адвентиции к сосуду, %	55,63 [45,72; 72,23]	36,34 [24,54; 49,15]	0,042

Таким образом, пациентов с пороком МК и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ при сравнении с изолированной посткапиллярной ЛГ до коррекции порока характеризует более выраженное повышение рСДЛА по данным ЭхоКГ до вмешательства, более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА и повышение уровня маркеров миокардиального напряжения (NT-proBNP и sST2), более тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения с характерным ответом на вазореактивный тест илопростом в виде снижения срДЛА и сердечного выброса с повышением ЛСС, а также вмешательство на большем количестве клапанов [33, 51]. При морфометрии легочных артериол для пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и пороком МК характерна артериализация венул и более частое наличие пандемического тромбоза артериол (53,3 %) по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (9 %) [33].

4.3 Особенности интраоперационного и раннего послеоперационного периодов у больных с митральным пороком в зависимости от наличия легочной гипертензии

Анализ выбранной тактики хирургического лечения пациентов с митральным пороком продемонстрировал отсутствие значимых различий в зависимости от выявления ЛГ по данным ЭхоКГ до коррекции порока. В группе с дооперационной ЛГ пластике МК подвергались 26,5 %, тогда как в группе без ЛГ – 36,5 % ($p=0,25$). Остальные пациенты подвергались протезированию МК. У большинства пациентов при протезировании МК использовали механический протез (72,3 % в группе с ЛГ и 65,38 % без ЛГ, $p=0,64$). Кардиopleгия в основном выполнялась с использованием кустадиола (у 82,8 % в группе с ЛГ и у 78,04 % без ЛГ, $p=0,63$), у меньшинства использовалась кровяная фармакохолодовая кардиopleгия. Основные различия между группами в интраоперационном периоде заключались в более частом проведении пластики ТК опорным кольцом NeoRing (NeoCor, Российская Федерация), а также лигирования ушка ЛП по поводу сопутствующей ФП, что чаще характеризовало группу пациентов с пороком МК и ЛГ (рисунок 20).

В группе дооперационной ЛГ само вмешательство требовало больше времени искусственного кровообращения (рисунок 21), а в раннем послеоперационном периоде потребовалось больше времени искусственной вентиляции легких и инотропной поддержки (рисунок 22).

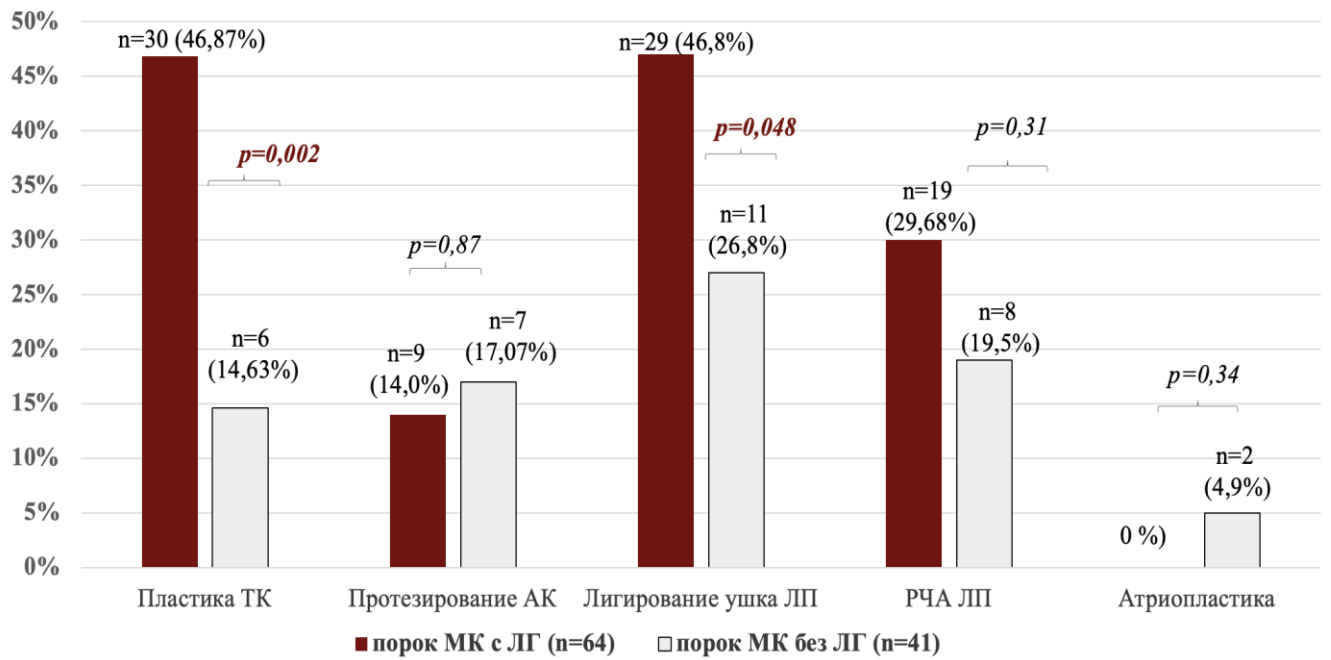


Рисунок 20 – Сопутствующие манипуляции в течение интраоперационного периода пациентов с митральным пороком в зависимости от наличия дооперационной легочной гипертензии

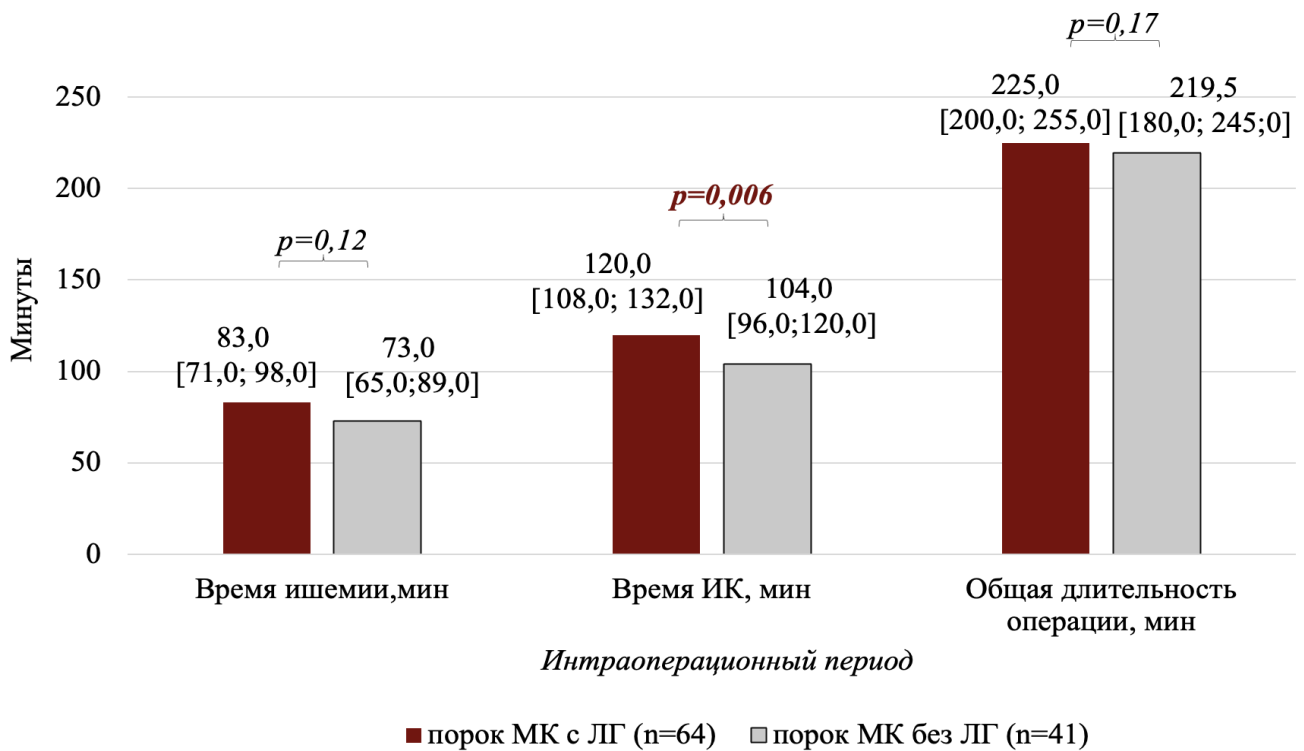


Рисунок 21 – Общие характеристики интраоперационного периода пациентов с пороком митрального клапана в зависимости от наличия дооперационной легочной гипертензии

При анализе структуры осложнений в рамках раннего послеоперационного госпитального этапа в общей когорте пациентов (n=105) отмечены пароксизмы ФП у 29 пациентов (27,6 %), из которых у 82,7 % восстановлен синусовый ритм методом медикаментозной кардиоверсии, у 2,85 % методом электрической кардиоверсии, у 1,9 % ритм восстановился самостоятельно после коррекции электролитных нарушений. В группе ЛГ (n=64) имели место такие осложнения, как гидроперикард, требующий дренирования (n=1; 1,56 %), желудочковая тахикардия с последующим восстановлением синусового ритма (n=2; 3,12 %); репротезирование по поводу случившегося тромбоза механического протеза (n=1; 1,56 %); коронарное шунтирование ввиду перегиба коронарной артерии при коррекции МК (n=1; 1,56 %); успешная сердечно-легочная реанимация ввиду остановки сердечной деятельности (n=1; 1,56 %); прогрессирование острой СН с последующим летальным исходом (n=2; 3,12 %). Группа без ЛГ характеризовалась наличием гидроперикарда (24,4 %) и гидроторакса (53,65 %), разрешившихся без дренирования к 6-м суткам после операции. У одного пациента проводилась ревизия по поводу кровотечения (2,43 %). Других тяжелых осложнений в группе без ЛГ не наблюдалось.

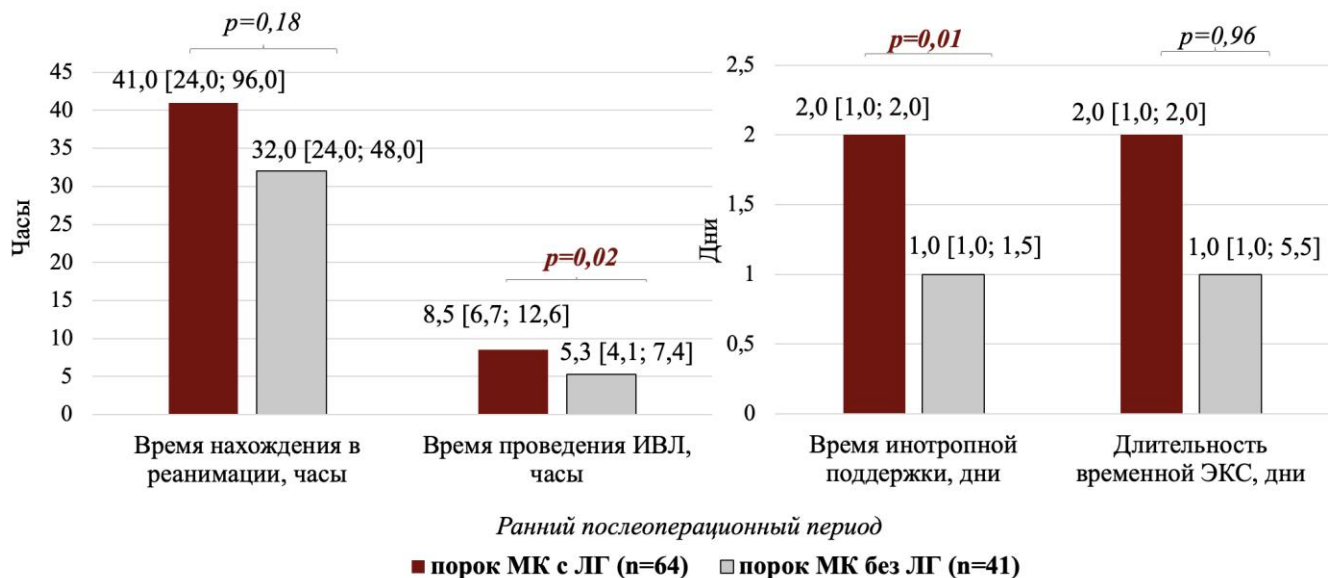


Рисунок 22 – Общие характеристики раннего послеоперационного периода пациентов с митральным пороком в зависимости от наличия дооперационной легочной гипертензии

Таким образом, для пациентов с дооперационной ЛГ, подвергающихся коррекции порока МК, в рамках оперативного вмешательства чаще выполнялись пластики ТК и лигирование ушка ЛП по поводу сопутствующей ФП, что отразилось и на большем времени искусственного кровообращения. Ранний послеоперационный этап у данной группы пациентов характеризовался более длительным периодом искусственной вентиляции легких и инотропной поддержки, с большей частотой осложнений, требующих интервенционных вмешательств, а также двумя летальными исходами ввиду острой декомпенсации сердечной недостаточности.

4.4 Динамика степени выраженности и гемодинамических особенностей легочной гипертензии с учетом фенотипа пациентов, как критерия эффективности проводимого кардиохирургического вмешательства при приобретенной патологии митрального клапана

После эффективной хирургической коррекции порока клапанов левых камер сердца у ряда пациентов, имеющих ЛГ до операции, может не наступать ее регресс или значимое снижение давления в ЛА в послеоперационном периоде. Даже при оптимальной функции клапанов сердца и сохранной фракции выброса ЛЖ после коррекции порока могут оставаться факторы, способствующие сохранению неблагоприятного ремоделирования как левых, так и правых камер сердца. Факт сохранения дисфункции ПЖ спустя 8 лет после коррекции недостаточности МК отражается на более низкой выживаемости пациентов (55 %) по сравнению с пациентами с сохранной функцией ПЖ после операции (77 %, $p=0,001$) [213]. Именно комплексная оценка фенотипа пациента, включающая анализ факторов, способствующих сохранению правожелудочковой дисфункции и ЛГ, представляется важным с позиции возможности модификации выявленных факторов еще в дооперационном периоде. В свою очередь, потенциально это может улучшить периоперационное течение заболевания. Поэтому в рамках данного подисследования следующим этапом проведена оценка динамики характера

обратного ремоделирования камер сердца в течение года после операции, а также анализ факторов, влияющих на сохранение дисфункции ПЖ и ЛГ после коррекции порока МК.

4.4.1 Периоперационная динамика показателей ремоделирования сердца у пациентов с митральным пороком в зависимости от наличия легочной гипертензии до операции

При оценке периоперационной динамики показателей ремоделирования сердца у пациентов с пороком МК и ЛГ (n=64) в течение года после операции наблюдалось более выраженное обратное ремоделирование правых камер сердца с уменьшением размера ПЖ и улучшением его систолической функции, представленной показателями ФИП ПЖ (по данным 2D ЭхоКГ) и ФВ ПЖ (по данным 3D ЭхоКГ), а также значимое улучшение ГПД миокарда свободной стенки ПЖ по сравнению с группой пациентов без ЛГ (таблица 21).

При этом после хирургической коррекции порока отмечено снижение показателя TAPSE в обеих группах пациентов, с его нормализацией через год после операции у пациентов только с отсутствием дооперационной ЛГ. В группе с высокой вероятностью ЛГ до операции периоперационное значение TAPSE на всех точках наблюдения осталось сниженным, что, вероятно, обусловлено проведением пластики ТК с установкой опорного кольца «NeoRing» у 14 % пациентов.

В течение года после проведения операции в группе пациентов с дооперационной ЛГ имело место улучшение показателя сопряжения ПЖ–ЛА, что также в основном связано со значимым снижением величины рСДЛА. Уже спустя неделю после коррекции порока у пациентов этой группы имело место снижение уровня рСДЛА на медиану 13 мм рт. ст. (26,1 %; $p < 0,001$). По данным ЭхоКГ сохранялась высокая вероятность наличия ЛГ через неделю у 24 (37,5 %) пациентов, а через месяц у 18 (28,13 %). Через год после операции медиана рСДЛА снизилась на 16,5 мм рт. ст. Высокая вероятность наличия ЛГ по данным ЭхоКГ через год после коррекции порока МК сохранялась у 13 пациентов (20,3 %) [33].

Таблица 21 – Сравнительный анализ периоперационной динамики параметров трансторакальной ЭхоКГ пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия дооперационной легочной гипертензии

Показатель	Группа								р между группами	р – динамика в группе с ЛГ	р – динамика в группе без ЛГ
	с ЛГ по данным ЭхоКГ, n=64				без ЛГ по данным ЭхоКГ, n=41						
	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
Данные трансторакальной двумерной ЭхоКГ											
Левые камеры сердца, Me [Q1; Q3]											
ФВ ЛЖ, %	64,8 [58,0; 67,0]	55,0 [49,0; 62,0]	58,0 [51,0; 62,0]	65,0 [61,5; 66,5]	67,0 [64,0; 69,0]	59,0 [51,0; 64,0]	60,0 [54,0; 65,0]	63,0 [59,0; 66,0]	p _{1/5} =0,17 p _{2/6} =0,22 p _{3/7} =0,31 p _{4/8} =0,95	p _{1/2} <0,001 p _{1/3} =0,03 p _{1/4} =0,33 p _{2/3} =0,16 p _{2/4} =0,002 p _{3/4} =0,007	p _{5/6} <0,001 p _{5/7} =0,008 p _{5/8} =0,33 p _{6/7} =0,41 p _{6/8} =0,06 p _{7/8} =0,047
КДР ЛЖ, см	5,5 [4,9; 6,4]	5,1 [4,6; 5,7]	5,3 [4,9; 5,8]	5,1 [4,75; 5,3]	5,95 [5,4; 6,7]	5,4 [4,9; 5,6]	5,3 [4,9; 5,6]	5,1 [4,8; 5,7]	p _{1/5} =0,03 p _{2/6} =0,44 p _{3/7} =0,37 p _{4/8} =0,87	p _{1/2} =0,003 p _{1/3} =0,10 p _{1/4} =0,84 p _{2/3} =0,57 p _{2/4} =0,82 p _{3/4} =0,96	p _{5/6} <0,001 p _{5/7} <0,001 p _{5/8} =0,001 p _{6/7} =0,26 p _{6/8} =0,70 p _{7/8} =0,15

Продолжение таблицы 21

Показатель	Группа								р между группами	р – динамика в группе с ЛГ	р – динамика в группе без ЛГ
	с ЛГ по данным ЭхоКГ, n=64				без ЛГ по данным ЭхоКГ, n=41						
	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
КСР ЛЖ, см	3,8 [3,3; 4,2]	3,6 [3,3; 4,3]	3,6 [3,4; 4,1]	3,2 [3,1; 3,4]	3,7 [3,3; 4,4]	3,6 [3,3; 4,1]	3,6 [3,1; 3,8]	3,4 [3,0; 3,8]	$p_{1/5}=0,04$ $p_{2/6}=0,87$ $p_{3/7}=0,92$ $p_{4/8}=0,81$	$p_{1/2}=0,41$ $p_{1/3}=0,45$ $p_{1/4}=0,10$ $p_{2/3}=0,58$ $p_{2/4}=0,01$ $p_{3/4}=0,20$	$p_{5/6}=0,45$ $p_{5/7}=0,45$ $p_{5/8}=0,02$ $p_{6/7}=0,03$ $p_{6/8}=0,07$ $p_{7/8}=0,65$
КДО ЛЖ, мл	147,0 [110,0; 206,0]	124,0 [92,0; 160,0]	130,0 [101,0; 167,0]	121,0 [105,0; 135,0]	167,0 [131,0; 209,0]	135,0 [113,0; 147,0]	124,0 [106,0; 147,0]	124,0 [108,0; 160,0]	$p_{1/5}=0,13$ $p_{2/6}=0,48$ $p_{3/7}=0,53$ $p_{4/8}=0,87$	$p_{1/2}=0,003$ $p_{1/3}=0,12$ $p_{1/4}=0,33$ $p_{2/3}=0,79$ $p_{2/4}=0,49$ $p_{3/4}=0,43$	$p_{5/6}=0,002$ $p_{5/7}=0,02$ $p_{5/8}=0,002$ $p_{6/7}=0,09$ $p_{6/8}=0,41$ $p_{7/8}=0,80$
КСО ЛЖ, мл	58,0 [41,0; 74,0]	54,0 [44,0; 88,0]	54,0 [44,0; 74,0]	41,0 [36,5; 47,0]	58,0 [45,0; 90,0]	56,0 [44,0; 76,5]	51,0 [38,0; 58,0]	47,0 [35,0; 62,0]	$p_{1/5}=0,25$ $p_{2/6}=0,93$ $p_{3/7}=0,89$ $p_{4/8}=0,79$	$p_{1/2}=0,14$ $p_{1/3}=0,82$ $p_{1/4}=0,17$ $p_{2/3}=0,37$ $p_{2/4}=0,005$ $p_{3/4}=0,79$	$p_{5/6}=0,56$ $p_{5/7}=0,03$ $p_{5/8}=0,03$ $p_{6/7}=0,01$ $p_{6/8}=0,09$ $p_{7/8}=0,31$

Продолжение таблицы 21

Показатель	Группа								р между группами	р – динамика в группе с ЛГ	р – динамика в группе без ЛГ
	с ЛГ по данным ЭхоКГ, n=64				без ЛГ по данным ЭхоКГ, n=41						
	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
Размер ЛП, см	5,5 [5,1; 6,0]	4,9 [4,4; 5,3]	4,9 [4,6; 5,3]	4,9 [4,6; 5,2]	4,9 [4,6; 5,8]	4,5 [4,1; 4,9]	4,4 [4,0; 5,0]	4,5 [4,3; 5,1]	$p_{1/5}=0,004$ $p_{2/6}=0,002$ $p_{3/7}=0,002$ $p_{4/8}=0,12$	$p_{1/2}<0,001$ $p_{1/3}<0,001$ $p_{1/4}=0,01$ $p_{2/3}=0,81$ $p_{2/4}=0,61$ $p_{3/4}=0,48$	$p_{5/6}=0,007$ $p_{5/7}<0,001$ $p_{5/8}=0,11$ $p_{6/7}=0,89$ $p_{6/8}=0,72$ $p_{7/8}=0,65$
Градиент давления средний на МК, мм рт. ст.	7,8 [5,4; 13,0]	4,0 [2,8; 4,8]	4,0 [3,0; 5,0]	4,1 [3,0; 5,2]	8,0 [4,2; 9,0]	3,9 [3,0; 5,0]	3,8 [2,3; 5,0]	4,1 [3,3; 5,8]	$p_{1/5}=0,5$ $p_{2/6}=0,86$ $p_{3/7}=0,22$ $p_{4/8}=0,94$	$p_{1/2}=0,001$ $p_{1/3}<0,001$ $p_{1/4}=0,005$ $p_{2/3}=0,67$ $p_{2/4}=0,24$ $p_{3/4}=0,72$	$p_{5/6}=0,04$ $p_{5/7}=0,046$ $p_{5/8}=0,14$ $p_{6/7}=0,68$ $p_{6/8}=0,09$ $p_{7/8}=0,29$
ГПД миокарда ЛЖ, %	-13,1 [-17,1; -10,3]	-11,4 [-13,3; -9,8]	-13,8 [-15,6; -10,3]	-15,7 [-17,8; -11,6]	-17,0 [-24,0; -11,8]	-11,3 [-14,3; -10,0]	-15,0 [-16,7; -13,0]	-15,5 [-17,8; -13,2]	$p_{1/5}=0,15$ $p_{2/6}=0,57$ $p_{3/7}=0,32$ $p_{4/8}=0,73$	$p_{1/2}=0,91$ $p_{1/3}=0,16$ $p_{1/4}=0,24$ $p_{2/3}<0,001$ $p_{2/4}=0,01$ $p_{3/4}<0,001$	$p_{5/6}=1,0$ $p_{5/7}=0,92$ $p_{5/8}=0,79$ $p_{6/7}=0,008$ $p_{6/8}=0,18$ $p_{7/8}=0,18$

Продолжение таблицы 21

Показатель	Группа								р между группами	р – динамика в группе с ЛГ	р – динамика в группе без ЛГ
	с ЛГ по данным ЭхоКГ, n=64				без ЛГ по данным ЭхоКГ, n=41						
	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
Правые камеры сердца, Ме [Q1; Q3]											
Площадь ПП, см ²	27,3 [22,9; 30,0]	23,0 [18,0; 23,0]	20,9 [19,0; 21,0]	17,6 [16,75; 23,1]	17,8 [15,6; 20,2]	20,5 [18,5; 23,0]	20,0 [12,0; 21,0]	18,0 [13,0; 20,0]	p _{1/5} =0,03 p _{2/6} =0,78 p _{3/7} =0,45 p _{4/8} =0,045	p _{1/2} =0,03 p _{1/3} =0,04 p _{1/4} =0,005 p _{2/3} =0,08 p _{2/4} =0,07 p _{3/4} =0,24	p _{5/6} =0,86 p _{5/7} =0,39 p _{5/8} =0,68 p _{6/7} =0,18 p _{6/8} =0,24 p _{7/8} =0,11
рСДЛА, мм рт. ст.	47,0 [41,0; 60,0]	34,0 [28,0; 40,0]	34,0 [30,0; 40,0]	30,5 [27,5; 40,0]	32,0 [27,0; 35,0]	28,0 [23,0; 33,0]	28,0 [25,0; 33,0]	28,0 [26,0; 30,0]	p _{1/5} <0,001 p _{2/6} =0,007 p _{3/7} =0,008 p _{4/8} =0,10	p _{1/2} <0,001 p _{1/3} <0,001 p _{1/4} <0,001 p _{2/3} =0,03 p _{2/4} =0,40 p _{3/4} =0,20	p _{5/6} =0,12 p _{5/7} =0,55 p _{5/8} =0,14 p _{6/7} =0,19 p _{6/8} =0,83 p _{7/8} =0,91
Расчетное срДЛА, мм рт. ст.	32,0 [27,0; 38,0]	22,5 [17,0; 26,0]	22,0 [19,0; 27,0]	19,0 [16,0; 26,0]	23,0 [18,0; 26,0]	16,0 [13,0; 22,0]	19,5 [16,5; 23,5]	17,5 [13,0; 19,0]	p _{1/5} <0,001 p _{2/6} =0,004 p _{3/7} =0,12 p _{4/8} =0,29	p _{1/2} <0,001 p _{1/3} <0,001 p _{1/4} =0,04 p _{2/3} =0,03 p _{2/4} =0,67 p _{3/4} =0,18	p _{5/6} =0,02 p _{5/7} =0,36 p _{5/8} =0,28 p _{6/7} =0,11 p _{6/8} =0,98 p _{7/8} =0,74

Продолжение таблицы 21

Показатель	Группа								р между группами	р – динамика в группе с ЛГ	р – динамика в группе без ЛГ
	с ЛГ по данным ЭхоКГ, n=64				без ЛГ по данным ЭхоКГ, n=41						
	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
Передне-задний размер ПЖ, см	2,8 [2,1; 3,2]	2,0 [1,5; 2,5]	2,3 [1,9; 2,6]	2,2 [1,6; 2,6]	2,2 [1,8; 2,4]	2,1 [1,8; 2,4]	2,3 [2,2; 2,5]	2,1 [1,7; 2,4]	$p_{1/5}=0,004$ $p_{2/6}=0,89$ $p_{3/7}=0,34$ $p_{4/8}=0,57$	$p_{1/2}=0,31$ $p_{1/3}=0,03$ $p_{1/4}=0,06$ $p_{2/3}=0,83$ $p_{2/4}=0,29$ $p_{3/4}=0,47$	$p_{5/6}=0,89$ $p_{5/7}=0,41$ $p_{5/8}=0,18$ $p_{6/7}=0,18$ $p_{6/8}=0,11$ $p_{7/8}=0,18$
TAPSE, см	1,45 [1,3; 1,8]	1,2 [1,1; 1,3]	1,4 [1,0; 1,5]	1,4 [1,2; 1,8]	1,95 [1,6; 2,2]	1,1 [0,9; 1,7]	1,4 [1,2; 1,5]	1,7 [1,3; 1,8]	$p_{1/5}<0,001$ $p_{2/6}=0,86$ $p_{3/7}=0,08$ $p_{4/8}=0,59$	$p_{1/2}=0,002$ $p_{1/3}=0,03$ $p_{1/4}=0,48$ $p_{2/3}=0,48$ $p_{2/4}=0,01$ $p_{3/4}=0,005$	$p_{5/6}=0,50$ $p_{5/7}=0,08$ $p_{5/8}=0,14$ $p_{6/7}=0,35$ $p_{6/8}=0,46$ $p_{7/8}=0,41$
TAPSE/ рСДЛА), мм/ мм рт. ст.	0,24 [0,17; 0,33]	0,33 [0,27; 0,38]	0,38 [0,29; 0,43]	0,48 [0,38; 0,58]	0,60 [0,52; 0,68]	0,44 [0,23; 0,54]	0,43 [0,39; 0,66]	0,56 [0,40; 0,60]	$p_{1/5}<0,001$ $p_{2/6}=0,60$ $p_{3/7}=0,001$ $p_{4/8}=0,41$	$p_{1/2}=0,11$ $p_{1/3}=0,06$ $p_{1/4}=0,01$ $p_{2/3}=0,21$ $p_{2/4}=0,02$ $p_{3/4}<0,001$	$p_{5/6}=0,18$ $p_{5/7}=0,11$ $p_{5/8}=0,07$ $p_{6/7}=0,47$ $p_{6/8}=0,36$ $p_{7/8}=0,41$

Продолжение таблицы 21

Показатель	Группа								р между группами	р – динамика в группе с ЛГ	р – динамика в группе без ЛГ
	с ЛГ по данным ЭхоКГ, n=64				без ЛГ по данным ЭхоКГ, n=41						
	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
ФИП ПЖ, %	33,5 [26,0; 42,5]	37,5 [33,5; 43,0]	38,0 [27,0; 44,0]	48,5 [40,0; 53,0]	44,0 [40,0; 47,0]	47,0 [41,0; 50,0]	46,0 [36,5; 55,5]	41,0 [33,0; 50,0]	$p_{1/5}=0,002$ $p_{2/6}=0,76$ $p_{3/7}=0,03$ $p_{4/8}=0,70$	$p_{1/2}=0,15$ $p_{1/3}=0,64$ $p_{1/4}=0,09$ $p_{2/3}=0,33$ $p_{2/4}=0,07$ $p_{3/4}=0,35$	$p_{5/6}=0,12$ $p_{5/7}=0,61$ $p_{5/8}=0,07$ $p_{6/7}=0,07$ $p_{6/8}=0,08$ $p_{7/8}=0,86$
ГПД миокарда свободной стенки ПЖ, %	-15,8 [-19,2; -10,6]	-13,7 [-16,1; -11,7]	-15,7 [-18,3; -13,8]	-18,0 [-21,0; -16,3]	-22,0 [-23,0; -17,5]	-18,3 [-20,0; -14,0]	-18,0 [-24,1; -14,0]	-18,3 [-26,0; -17,3]	$p_{1/5}=0,04$ $p_{2/6}=0,08$ $p_{3/7}=0,25$ $p_{4/8}=0,54$	$p_{1/2}=0,07$ $p_{1/3}=0,91$ $p_{1/4}=0,07$ $p_{2/3}=0,02$ $p_{2/4}=0,006$ $p_{3/4}<0,001$	$p_{5/6}=0,12$ $p_{5/7}=0,67$ $p_{5/8}=0,85$ $p_{6/7}=0,008$ $p_{6/8}=0,18$ $p_{7/8}=0,11$
Недостаточность ТК 1 степень, n (%)	22 (34,4)	23 (36,5)	14 (22,2)	18 (28,6)	24 (58,5)	13 (32,5)	9 (22,5)	8 (20,0)	$p_{1/5}=0,01$ $p_{2/6}=0,68$ $p_{3/7}=0,83$ $p_{4/8}=0,46$	$p_{1/2}=0,85$ $p_{1/3}=0,12$ $p_{1/4}=0,44$ $p_{2/3}=0,08$ $p_{2/4}=0,34$ $p_{3/4}=0,41$	$p_{5/6}=0,01$ $p_{5/7}=0,002$ $p_{5/8}<0,001$ $p_{6/7}=0,45$ $p_{6/8}=0,31$ $p_{7/8}=1,0$

Продолжение таблицы 21

Показатель	Группа								р между группами	р – динамика в группе с ЛГ	р – динамика в группе без ЛГ
	с ЛГ по данным ЭхоКГ, n = 64				без ЛГ по данным ЭхоКГ, n = 41						
	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
Недостаточность ТК 2 степень, n (%)	21 (32,8)	5 (7,9)	7 (11,1)	7 (11,1)	4 (9,8)	2 (5,0)	3 (7,5)	0 (0)	p _{1/5} =0,01 p _{2/6} =0,86 p _{3/7} =0,79 p _{4/8} =0,07	p _{1/2} <0,001 p _{1/3} =0,006 p _{1/4} =0,006 p _{2/3} =0,76 p _{2/4} =0,76 p _{3/4} =0,78	p _{5/6} =0,67 p _{5/7} =1,0 p _{5/8} =0,12 p _{6/7} =1,0 p _{6/8} =0,47 p _{7/8} =0,24
Недостаточность ТК 3 степень, n (%)	8 (12,5)	2 (3,2)	0 (0)	0 (0)	3 (7,3)	0 (0)	0 (0)	1 (2,5)	p _{1/5} =0,61 p _{2/6} =0,69 p _{4/8} =0,82	p _{1/2} =0,10 p _{1/3} =0,01 p _{1/4} =0,01 p _{2/3} =0,48 p _{2/4} =0,48 p _{3/4} =1,0	p _{5/6} =0,24 p _{5/7} =0,24 p _{5/8} =0,61 p _{6/7} =1,0 p _{6/8} =1,0 p _{7/8} =1,0
Недостаточность ТК 4 степень, n (%)	6 (9,4)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p _{1/5} =0,33 p _{4/8} =0,82	p _{1/2} =0,04 p _{1/3} =0,04 p _{1/4} =0,12 p _{2/3} =1,0 p _{2/4} =1,0 p _{3/4} =1,0	p _{5/6} =1,0 p _{5/7} =1,0 p _{5/8} =1,0 p _{6/7} =1,0 p _{6/8} =1,0 p _{7/8} =1,0

Продолжение таблицы 21

Показатель	Группа								р между группами	р – динамика в группе с ЛГ	р – динамика в группе без ЛГ
	с ЛГ по данным ЭхоКГ, n = 64				без ЛГ по данным ЭхоКГ, n = 41						
	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год	до операции	7 сутки	1 месяц	1 год			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
Оценка объемов и функции правого желудочка по данным трехмерной ЭхоКГ, Me [Q1; Q3]											
Фракция выброса ПЖ, %	28,5 [23,0; 38,5]	–	38,0 [31,0; 40,3]	48,1 [39,0; 55,0]	46,8 [45,4; 54,0]	–	43,3 [35,0; 50,6]	43,5 [42,0; 45,0]	$p_{1/5}=0,02$ $p_{3/7}=0,31$ $p_{4/8}=0,91$	$p_{1/3}=0,005$ $p_{1/4}=0,005$ $p_{3/4}=0,02$	$p_{5/7}=0,16$ $p_{5/8}=0,65$ $p_{7/8}=0,79$
КДО ПЖ, мл	157,0 [129,0; 177,0]	–	120,5 [91,0; 132,5]	98,0 [73,0; 124,0]	105,0 [78,0; 141,0]	–	106,0 [76,0; 135,5]	114,0 [100,0; 128,0]	$p_{1/5}=0,007$ $p_{3/7}=0,71$ $p_{4/8}=0,28$	$p_{1/3}<0,001$ $p_{1/4}<0,001$ $p_{3/4}=0,07$	$p_{5/7}=0,09$ $p_{5/8}=0,65$ $p_{7/8}=0,66$
КСО ПЖ, мл	88,0 [80,5; 99,0]	–	69,0 [64,5; 82,0]	62,0 [35,0; 74,0]	72,0 [46,0; 80,0]	–	60,0 [43,5; 74,0]	64,0 [58,0; 70,0]	$p_{1/5}=0,008$ $p_{3/7}=0,18$ $p_{4/8}=0,67$	$p_{1/3}<0,001$ $p_{1/4}<0,001$ $p_{3/4}=0,03$	$p_{5/7}=0,12$ $p_{5/8}=0,18$ $p_{7/8}=0,37$
Ударный объем ПЖ, мл	52,0 [40,0; 54,0]	–	37,0 [32,0; 44,0]	44,0 [36,0; 51,0]	69,0 [63,0; 74,5]	–	55,5 [37,0; 74,0]	49,5 [41,0; 58,0]	$p_{1/5}=0,36$ $p_{3/7}=1,0$ $p_{4/8}=0,51$	$p_{1/3}=0,05$ $p_{1/4}=0,06$ $p_{3/4}=0,07$	$p_{5/7}=0,48$ $p_{5/8}=0,71$ $p_{7/8}=0,19$

Таким образом, у пациентов с предоперационной ЛГ в течение года после коррекции порока МК наблюдалось более выраженное обратное ремоделирование правых камер сердца с уменьшением размера ПЖ и улучшением его систолической функции по сравнению с пациентами без дооперационной ЛГ. Вместе с тем, пациенты с дооперационной ЛГ в течение года после операции сохраняли стабильно сниженный показатель систолической экскурсии кольца ТК (TAPSE), что может быть обусловлено дополнительным проведением пластики ТК у 46,87 % пациентов помимо коррекции порока МК [33]. Высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ через год после коррекции порока МК сохранялась у 20,3 %.

4.4.2 Факторы, определяющие риск сохранения легочной гипертензии по данным эхокардиографии после хирургической коррекции порока митрального клапана

Проведя идентификацию факторов, влияющих на неблагоприятную периоперационную динамику ЛГ у пациентов, подвергающихся коррекции порока МК, согласно данным регрессионного анализа, выявлено, что спустя неделю после операции:

- в 3,73 раза чаще сохраняется высокая вероятность ЛГ согласно данным ЭхоКГ у пациентов мужского пола (95 % ДИ 1,24–11,23), $p=0,02$.

- более высокое значение рСДЛА по данным ЭхоКГ наблюдается при наличии такой коморбидной патологии, как СД 2 типа (В-коэффициент = 11,73; $p=0,004$) и при сопутствующей ФП (В-коэффициент = 7,17; $p=0,02$) (нивелируя влияние таких факторов, как пол, возраст, избыточная масса тела/ожирение, АГ, ХБП 3А стадии и выше).

- уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ сохранялся значимо высоким у лиц с идентифицированной дооперационно комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ

41,5 [34,5; 52,5] мм рт. ст. по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ 33,0 [28,0; 37,0] мм рт. ст. ($p=0,02$).

Через месяц после операции у лиц с пороком МК мужского пола также имел место более высокий уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ (В коэффициент = 7,18; $p=0,004$) по сравнению с женщинами.

Увеличение ИМТ ≥ 25 кг/м² ассоциировались с более чем 10-кратным увеличением шансов сохранения высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ через месяц после коррекции порока (ОШ 10,57; 95 % ДИ 3,29–33,92, $p=0,00006$).

С сохранением ЛГ через месяц после операции ассоциировалось наличие до операции III ФК ХСН (ОШ 7,78; 95 % ДИ 1,89–31,99, $p=0,004$), тогда как более сохраненный дооперационный ФК II ХСН ассоциировался с 81 %-ым уменьшением шансов сохранения ЛГ спустя месяц после коррекции порока МК (ОШ 0,19; 95 % ДИ 0,05–0,78, $p=0,02$).

Оценивая дооперационные факторы, ассоциирующиеся с более выраженным ремоделированием камер сердца, в том числе со снижением систолической функции ПЖ по данным ЭхоКГ на протяжении года после коррекции порока МК, по результатам регрессионного анализа выявлено, что:

- наличие 3А стадии ХБП и более тяжелых нарушений функции почек ассоциируется с более выраженным ухудшением систолической функции ПЖ (TAPSE) спустя месяц после операции (В коэффициент = - 0,28; $p=0,04$).

- наличие уровня рСДЛА 38 и выше мм рт. ст. до операции (нивелируя влияние таких факторов, как пол, возраст, наличие избыточной массы тела/ожирения, ФП, АГ и ИБС) ассоциируется с 5-и кратным повышением шансов сохранения более выраженного нарушения ГПД миокарда свободной стенки ПЖ спустя год после операции (ОШ 5,1; 95 % ДИ 1,0185–25,5370, $p=0,04$).

- при условии наличия факта курения до операции имеет место более чем 6-кратное увеличение шансов выраженного нарушения ГПД свободной стенки ПЖ через год после коррекции порока (ОШ 6,5; 95 % ДИ 1,1–38,64, $p=0,03$).

- по результатам многофакторного регрессионного анализа выявление рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше по данным ЭхоКГ, а также ФП до операции

ассоциируются с повышением шансов наличия нарушенной ГПД ЛЖ через год после хирургической коррекции МК (ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,08–121,78, $p=0,04$ и ОШ 29,4; 95 % ДИ 2,02–387,78, $p=0,01$, соответственно).

Для оценки связи факторов, ассоциированных с выраженностью периоперационной динамики ЛГ после проведенной коррекции порока, были выделены три степени дельт динамики ЛГ спустя неделю, месяц и год после операции:

- 1 степень – увеличение уровня рСДЛА или его неизменная величина после операции согласно данным ЭхоКГ;
- 2 степень – снижение уровня рСДЛА не более 25 %;
- 3-я степень выраженности периоперационной динамики ЛГ – снижение рСДЛА более 25 % в различные точки послеоперационного периода.

Наличие в анамнезе до операции перенесенной новой коронавирусной инфекции ассоциировалось с 71-% уменьшением шансов наличия положительной динамики уровня рСДЛА (1-я степень) через неделю после вмешательства на МК (ОШ 0,29; 95 % ДИ 0,009–0,99, $p=0,03$. Такая же закономерность была определена при выявлении более тяжелого ФК ХСН III до операции (ОШ 0,19; 95 % ДИ 0,07–0,59, $p=0,003$).

Факт курения до вмешательства и продолжение курения после операции (с поправкой на пол и возраст) ассоциировался с уменьшением шансов значимой динамики ЛГ (3-я степень) через месяц после коррекции порока МК (ОШ 0,09; 95 % ДИ 0,01–0,91, $p=0,03$).

Шансы достижения 3-й степени динамики ЛГ через год после операции уменьшались на 84 % при совместной коррекции МК и АК (ОШ 0,16; 95 % ДИ 0,04–0,59, $p=0,006$). Лиц с МС более редко характеризовало наличие значимой периоперационной динамики уровня рСДЛА (3-я степень) по сравнению с пациентами с МН (ОШ 0,09; 95 % ДИ 0,009–0,03, $p=0,04$).

Наличие рСДЛА более 50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ до операции ассоциируется с увеличением шансов отсутствия благоприятной динамики (1-я степень) спустя год после операции в 5,429 раза (95 % ДИ 1,059–27,827; $p=0,043$).

Факт наличия ХБП 3А стадии и выше до коррекции порока (с учетом пола и возраста) ассоциировалось с 94 % уменьшением шансов положительной динамик рСДЛА (2-я степень) в течение года после операции (95 % ДИ 0,006–0,66), $p=0,02$.

В качестве показателя вклада комплекса факторов, отражающих характер коморбидного фона, объем клапанного поражения и особенности интраоперационного этапа, выраженность ремоделирования камер сердца, уровень маркеров миокардиального напряжения в характер динамики (процент снижения рСДЛА по данным ЭхоКГ) ЛГ через месяц и через год после операции использовались значения рангов значимости предикторов (при использовании деревьев классификации было выбрано дискриминантное одномерное ветвление и оценивалась значимость предикторов в процессе классификации). Для каждой из анализируемых независимых переменных устанавливался ранг ее значимости по 100 – балльной шкале (0 соответствовал низкой значимости, а 100 – высокой) [33].

Наибольший вклад в достижение динамики уровня рСДЛА с дельтой снижения более 25 % через месяц после операции оказывают следующие факторы: уровень рСДЛА до операции – 100 у.е., значение TAPSE/рСДЛА до операции – 95 у.е., величина ФИП ПЖ – 44 у.е. и факт наличия МС – 36 у.е. (таблица 22) [33].

Наибольший вклад в достижение динамики уровня рСДЛА с дельтой снижения не более 25 % уже через год после операции оказывает следующие факторы в двух сочетаниях. Сочетание факторов 1: рСДЛА на 7 сутки после операции – 100 у.е., количество скорректированных клапанов – 87 у.е., наличие СД 2 типа – 51 у.е., наличие ФП/ТП – 50 у.е., мужской пол – 45 у.е., а также сочетание факторов 2: рСДЛА на 7 сутки после операции – 100 у.е., рСДЛА 38 мм рт. ст. и более до операции – 75 у.е., ХБП 3А–4 стадии – 40 у.е., значение TAPSE/рСДЛА – 38 у.е, степень ожирения – 34 у.е. (таблица 23) [33].

Таблица 22 – Вклад факторов в достижение динамики уровня расчетного систолического давления в легочной артерии с дельтой снижения более 25 % через месяц после коррекции митрального порока по данным ЭхоКГ

Фактор	Ранги значимости (0 – min, 100 – max значимость)
Пол мужской	3
Возраст до операции, лет	6
Митральный стеноз	36
pСДЛА мм рт. ст. до операции	100
TAPSE до операции, см	27
TAPSE/pСДЛА до операции, мм/мм рт. ст.	95
ФИП ПЖ, до операции, %	44
Уровень NT-proBNP, пмоль/л до операции	2
Уровень sST-2, нг/мл до операции	3
Количество корригированных клапанов	18
Время пережатия аорты, мин.	10
Искусственное кровообращение, мин.	14
VO ₂ реак, мл/кг/мин на 7 сутки после операции	16
ТФН, Вт, на 7сутки после операции	27
pСДЛА мм рт. ст. на 7 сутки после операции	3

Таблица 23 – Вклад различных факторов в достижение динамики уровня расчетного систолического давления в легочной артерии с дельтой снижения не более 25 % через год после коррекции митрального порока по данным ЭхоКГ

Сочетание факторов (вариант1)	Ранги значимости (0 – min, 100 – max значимость)	Сочетание факторов (вариант 2)	Ранги значимости (0 – min, 100 – max значимость)
Мужской пол	18	Мужской пол	45
Возраст на момент коррекции порока	17	–	–
Стеноз МК	2	Стеноз МК	27
Сочетанное вмешательство на МК и АК	2	Сочетанное вмешательство на МК и АК	10
Количество корригированных клапанов	7	Количество корригированных клапанов	87
Время ИК, мин	1	–	–
Курение в анамнезе	8	–	–
Перенесенная НКВИ до операции	8	–	–
СД 2 типа	1	СД 2 типа	51
Степень ожирения	34	-	-
ИМТ, кг/м ²	6	-	-
ФП/ТП	2	ФП/ТП	50
ХБП 3А–4 стадия	40	–	–
рСДЛА \geq 38 мм рт. ст. и более до операции	75	–	–

Продолжение таблицы 23

Сочетание факторов (вариант1)	Ранги значимости (0 – min, 100 – max значимость)	Сочетание факторов (вариант 2)	Ранги значимости (0 – min, 100 – max значимость)
рСДЛА мм рт. ст. до операции	100	рСДЛА мм рт. ст. до операции	22
TAPSE $\geq 1,7$ см до операции	4	–	–
TAPSE, см до операции	9	–	–
TAPSE/рСДЛА мм/мм рт. ст. до операции	38	–	–
рСДЛА мм рт. ст. на 7 сутки после операции	6	рСДЛА мм рт. ст. на 7 сутки	100

Тогда как наибольший вклад в достижение динамики уровня рСДЛА с дельтой снижения более 25 % через год после операции оказывают следующие факторы: рСДЛА до операции – 100 у.е., рСДЛА 38 мм рт. ст. и более до операции – 79 у.е., NT-proBNP до операции – 40 у.е., время ИК – 35 у.е. Остальные факторы в представленном сочетании не оказывают значимый вклад: время пережатия аорты, мин – 22 у.е., ФИП ПЖ, %, до операции – 15 у.е., TAPSE, см до операции – 4 у.е., TAPSE > 1,7см до операции – 1 у.е., sST-2, нг/мл, до операции – 3 у.е.

Характер морфологических изменений легких также не оказал значимого влияния на периоперационную динамику ЛГ через год после операции [33].

Таким образом, с менее благоприятным ремоделированием ПЖ после операции ассоциируются наличие у пациентов с пороком МК сопутствующей ХБП 3А – 4 стадии и анамнез курения. Более высокий уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ после операции характеризует лиц мужского пола, с ФП, СД 2 типа и наличием

дооперационной комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ. Факт наличия III ФК ХСН до операции ассоциируются с более, чем 7-кратным увеличением шансов, тогда как наличие избыточной массы тела/ожирения ассоциируется с более, чем 10-кратным увеличением шансов сохранения ЛГ по данным ЭхоКГ спустя месяц после коррекции порока.

Согласно регрессионному анализу к факторам, ассоциирующимся с незначимой динамикой рСДЛА (1-я и 2-я степень) по данным ЭхоКГ в течение года после операции, относятся: перенесенная накануне операции новая коронавирусная инфекция, III ФК ХСН до операции, анамнез курения, наличие ХБП 3А стадии и выше, уровень рСДЛА более 50 мм рт. ст. до коррекции порока, поражение МК по типу стеноза, сочетанная коррекция порока МК и АК.

При оценке вклада комплекса факторов в характер динамики ЛГ после коррекции порока МК в течение первого месяца наибольший вклад в достижение динамики уровня рСДЛА с дельтой снижения более 25 % по данным ЭхоКГ оказывают: уровень рСДЛА, сопряжение ПЖ–ЛА, величина фракционного изменения площади ПЖ и тип поражения МК [33, 51]. Тогда как, наибольший вклад в достижение динамики уровня рСДЛА с дельтой снижения более 25 % уже через год после операции оказывают такие факторы, как уровень рСДЛА и его величина ≥ 38 мм рт. ст., уровень NT-proBNP и время искусственного кровообращения [33, 51].

4.4.3 Поиск предикторов регресса легочной гипертензии согласно данным катетеризации правых камер после коррекции митрального порока

Через год после операции у 21 пациента из группы дооперационной ЛГ была выполнена контрольная КПОС. Несмотря на успешную хирургическую коррекцию порока МК, через 1 год после вмешательства регресс ЛГ наблюдался только у 6 человек (28,5 %), с сохранением у 6 пациентов комбинированной пост-

/прекапиллярной ЛГ и у 9 – изолированной посткапиллярной ЛГ. Медиана дельты снижения срДЛА составила 28,9 % [33]. Таким образом, из 64 пациентов с пороком МК и дооперационной ЛГ ее сохранение через год было у 23,43 % (n=15).

Выявлено, что факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в недостижение регресса ЛГ по данным КПОС через год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза – 100 у.е., наличие дооперационной ФП/ТП – 73 у.е., наличие СД 2 типа – 72 у.е., сочетанное вмешательство на МК и АК – 61 у.е., степень ожирения – 56 у.е., мужской пол – 48 у.е., рсДЛА 38 мм рт. ст. и выше по данным ЭхоКГ до операции – 38 у.е. (таблица 24) [33, 51].

Факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ спустя год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза – 100 у.е., наличие СД 2 типа – 90 у.е., сочетанное вмешательство на МК и АК – 31 у.е., наличие почечной дисфункции ХБП 3А–4 стадии – 31 у.е.

Наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ спустя год после операции является: количество корригированных клапанов – 100 у.е. (см. таблицу 24).

Характер морфологических изменений легких не оказал значимого влияния на особенности периоперационной динамики ЛГ по данным КПОС спустя год после операции [33].

Таблица 24 – Вклад различных факторов в характер динамики легочной гипертензии по данным катетеризации правых камер сердца через год после операции

Сочетание факторов, оказывающих вклад в недостижение регресса ЛГ	Ранги значимости (0 – min, 100 – max значимость)	Сочетание факторов, оказывающих вклад в сохранение изолированной посткапиллярной формы ЛГ	Ранги значимости (0 – min, 100 – max значимость)	Сочетание факторов, оказывающих вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ	Ранги значимости (0 – min, 100 – max значимость)
Мужской пол	48	Мужской пол	23	–	-
Возраст до операции, лет	23	–	–	Возраст до операции, лет	23
Стеноз МК	100	Стеноз МК	100	–	-
Сочетанное вмешательство на МК и АК	61	Сочетанное вмешательство на МК и АК	31	–	-
Курение в анамнезе	19	Курение в анамнезе и/или после операции	23	–	-
Перенесенная НКВИ до операции	27	Перенесенная НКВИ до операции	16	–	-
Степень ожирения	56	Степень ожирения	6	–	-
ФП/ТП	73	ФП/ТП	8	–	-

Продолжение таблицы 24

Сочетание факторов, оказывающих вклад в недостижение регресса ЛГ	Ранги значимости (0 – min, 100 – max значимость)	Сочетание факторов, оказывающих вклад в сохранение изолированной посткапиллярной формы ЛГ	Ранги значимости (0 – min, 100 – max значимость)	Сочетание факторов, оказывающих вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ	Ранги значимости (0 – min, 100 – max значимость)
ХБП 3А–4 стадия	16	ХБП 3А–4 стадия	31	–	–
СД 2 типа	72	СД 2 типа	90	–	–
рСДЛА \geq 38 мм рт. ст. до операции по данным ЭхоКГ	38	рСДЛА \geq 38 мм рт. ст. до операции по данным ЭхоКГ	16	–	–
Уровень рСДЛА мм рт. ст. до операции	25	–	–	Уровень рСДЛА мм рт. ст. до операции	25
–	–	ИМТ, кг/м ²	25	ИМТ, кг/м ²	4
–	–	Количество скорректированных клапанов	8	Количество скорректированных клапанов	100
–	–	–	–	Время ИК, мин	19
–	–	–	–	ФИП ПЖ, %, до операции	17
–	–	–	–	ТАРСЕ/рСДЛА, мм/мм рт. ст. до операции	21

Таким образом, впервые выявлены факторы, оказывающие наиболее значимый вклад в недостижение регресса ЛГ по данным КПОС через год после операции: поражение МК по типу стеноза, наличие ФП/ТП, СД 2 типа, сочетанное вмешательство на МК и АК, степень ожирения и мужской пол. Факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ спустя год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза и наличие СД 2 типа. Наиболее значимым фактором, оказывающим вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ через год после операции, является количество корригированных клапанов [33].

4.5 Особенности периоперационной динамики в зависимости от выделенных моделей фенотипов пациентов с легочной гипертензией и пороком митрального клапана

С целью выделения фенотипов пациентов с пороком МК и ЛГ, подвергающихся кардиохирургической коррекции порока, и характеризующихся благоприятным и менее благоприятным течением среди пациентов с наличием ЛГ (n=64) по данным ЭхоКГ проведена кластеризация методом k-средних по бинарным переменным: ФП/ТП, АГ, ХБП 3А–4ст, РБС, ССТД, дегенеративный генез порока, недостаточность МК, комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ, избыточная масса тела/ожирение. Оптимальная кластеризация наблюдается при разделении на три кластера.

Анализ дисперсии по результатам кластеризации показывает, что деление на кластеры статистически значимо по всем использованным переменным, за исключением факта наличия комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и наличия избыточной массы тела/ожирения (таблица 25). Именно такая комбинация переменных необходима для устойчивой кластеризации.

Таблица 25 – Анализ дисперсии по результатам кластеризации фенотипов кардиохирургических пациентов с митральным пороком и легочной гипертензией

Переменная	Анализ дисперсии		Расстояние между кластерами M ± SD в кластерах		
	Значение F	р- уровень	Кластер 1 (n=13)	Кластер 2 (n=8)	Кластер 3 (n=13)
ФП/ТП	17,4	<0,0001	0,92±0,28	0,38±0,51	0,00±0,00
АГ	20,1	<0,0001	0,92±0,28	1,00±0,00	0,25±0,46
ХБП 3А–4ст	20,1	<0,0001	0,92±0,28	0,31±0,48	0,00±0,00
РБС в качестве генеза порока МК	53,7	<0,0001	1,0±0,00	0,08±0,28	0,87±0,35
ССТД в качестве генеза порока МК	5,98	0,006	0,00±0,00	0,38±0,51	0,00±0,00
Дегенеративный генез поражения МК	5,98	0,006	0,00±0,00	0,38±0,51	0,00±0,00
Недостаточность МК	4,1	0,025	0,77±0,44	0,77±0,44	0,25±0,46
Комбинированная пост-/ прекапиллярная ЛГ	1,8	0,178	0,61±0,51	0,46±0,52	0,87±0,35
Избыточная масса тела или ожирение	1,0	0,380	0,54±0,52	0,69±0,48	0,37±0,52

Межкластерное расстояние составляет: 1 и 2 кластеры – 0,5, 1 и 3 кластеры – 0,45, 2 и 3 кластеры – 0,05. Это свидетельствует о том, что 1 и 2 кластеры наименее схожи между собой.

В структуре кластеров выделены следующие особенности:

Для кластера 1 характерно в качестве генеза порока наличие ССТД и/или дегенеративного поражения клапанов, недостаточность МК, наличие АГ и избыточной массы тела/ожирения.

Кластер 2 характеризуется наличием: РБС в качестве генеза порока МК и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ.

Кластер 3 представлен пациентами с РБС в качестве генеза порока, недостаточностью МК и наличием ФП, АГ, ХБП 3А–4 стадии.

Характеристики кластеров также представлены на рисунке 23.

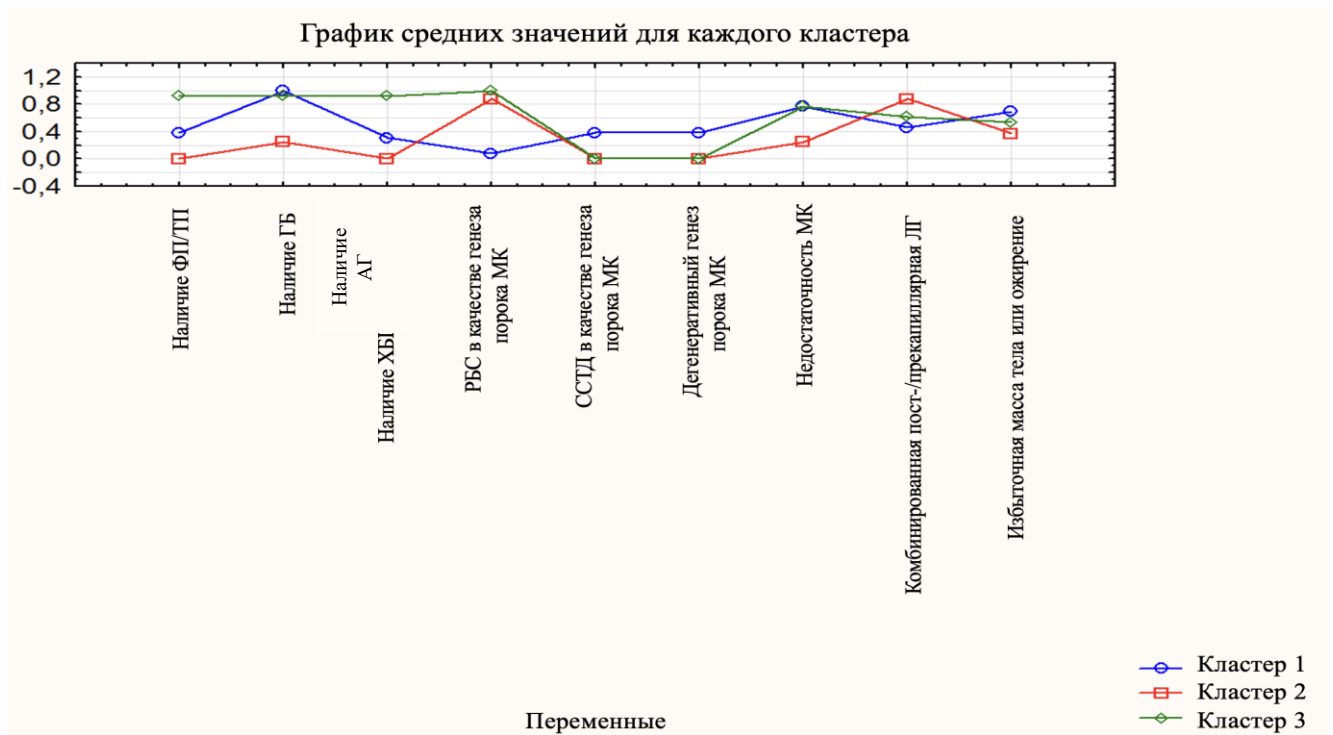


Рисунок 23 – Характеристика трех кластеров пациентов с пороком митрального клапана и легочной гипертензией, подвергающихся кардиохирургической коррекции порока

Пациенты первого кластера значимо чаще характеризовались наличием недостаточности МК в основном на фоне ССТД (46,15 %) или дегенеративного генеза (46,15 %). Тогда как пациенты из кластера 2 на момент верификации порока были более молодыми, с преобладающим поражением МК по типу его стеноза ревматического генеза (87,5 %). Для пациентов третьего кластера наиболее характерно было наличие недостаточности МК (61,53 %) и значимо чаще присутствовала ВНТК (69,23 %). В свою очередь, пациенты кластера 3 характеризовались бóльшей длительностью порока на медиану 20 лет с момента его верификации по сравнению с пациентами кластера 1. Также пациенты 3-го кластера чаще после операции имели гидроторакс. Основные различия кластеров представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Характеристики кластеров пациентов с пороком митрального клапана и легочной гипертензией на дооперационном, интраоперационном и раннем послеоперационном этапах

Показатель	Кластер 1 n=13	Кластер 2 n=8	Кластер 3 n=13	p
Клинико-anamнестические характеристики, коморбидный статус				
Возраст на момент коррекции порока, лет, Me [Q1; Q3]	65,0 [61,0; 71,0]	44,0 [36,5; 55,0]	64,0 [60,0; 67,0]	0,010 $p_{1/2}=0,022$ $p_{2/3}=0,017$
Пол, мужчины, n (%)	5 (38,46)	4 (50)	6 (46,15)	0,859
Длительность порока до коррекции, лет, Me [Q1; Q3]	1,0 [0,5; 3,0]	2,0 [0,75; 34,0]	21,5 [4,5; 49,5]	0,037 $p_{1/3}=0,031$
Длительность ХСН до коррекции порока, лет, Me [Q1; Q3]	3,5 [1,0; 12,0]	3,0 [1,0; 13,0]	6,0 [3,0; 7,0]	0,730
Стадия ХСН 1, n (%)	9 (69,2)	7 (87,5)	9 (69,2)	0,692
Стадия ХСН 2, n (%)	4 (30,8)	1 (12,5)	4 (30,8)	0,431
ФК II (НУНА), n (%)	7 (53,8)	5 (62,5)	5 (38,5)	0,532
ФК III (НУНА), n (%)	6 (46,2)	3 (37,5)	8 (61,5)	0,530
Длительность ЛГ до коррекции порока, лет, Me [Q1; Q3]	1,75 [0,7; 4,0]	1,0 [1,0; 5,0]	1,5 [0,65; 3,5]	0,964

Продолжение таблицы 26

Показатель	Кластер 1 n=13	Кластер 2 n=8	Кластер 3 n=13	p
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология и коморбидный статус				
ФП/ТП до операции, n (%)	5 (38,5)	0 (0)	12 (92,3)	p < 0,001 p _{1/2} =0,044 p _{1/3} =0,008 p _{2/3} < 0,001
Пароксизмальная форма ФП/ТП, n (%)	1 (7,69)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,435
Персистирующая форма ФП/ТП, n (%)	3 (23,1)	0 (0,0)	7 (53,8)	0,026 p _{2/3} = 0,033
Постоянная форма ФП/ТП, n (%)	1 (7,69)	0 (0,0)	5 (38,5)	0,039 p _{2,3} =0,043
ХБП 3А–4 стадия, n (%)	4 (30,8)	0 (0,0)	12 (92,3)	p < 0,001 p _{2/3} < 0,001 p _{1/3} =0,003
ИМТ, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	29,4 [24,7; 31,2]	25,07 [23,4; 30,9]	27,89 [22,6; 34,8]	0,786
ИМТ 25 и более кг/м ² , n (%)	9 (69,2)	3 (37,5)	7 (53,8)	0,357
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (15,38)	2 (25,0)	3 (23,1)	0,831

Продолжение таблицы 26

Показатель	Кластер 1 n=13	Кластер 2 n=8	Кластер 3 n=13	p
Артериальная гипертензия, n (%)	13 (100,0)	2 (25,0)	12 (92,3)	p<0,001 p _{1/2} <0,001 p _{2/3} =0,003
Курение до операции, n (%)	3 (23,1)	4 (50,0)	5 (38,5)	0,432
Характер поражения клапанного аппарата				
Стеноз МК, n (%)	3 (23,07)	5 (62,5)	4 (30,77)	0,07
Недостаточность МК, n (%)	8 (61,53)	2 (25,0)	8 (61,53)	0,027 p _{1/2} =0,03 p _{2/3} =0,03
Стеноз и недостаточность МК, n (%)	2 (15,38)	1 (12,5)	1 (7,69)	0,233
РБС, n (%)	1 (7,69)	7 (87,5)	9 (69,23)	p<0,001 p _{1/2} <0,001 p _{1/3} =0,01
Дегенеративное поражение МК, n (%)	6 (46,15)	0	2 (15,38)	p=0,009 p _{1/2} <0,001 p _{1/3} =0,003

Продолжение таблицы 26

Показатель	Кластер 1 n=13	Кластер 2 n=8	Кластер 3 n=13	p
ССТД, n (%)	6 (46,15)	1 (12,5)	2 (15,38)	p=0,009 p _{1/2} <0,001 p _{1/3} =0,02
Недостаточность ТК, n (%)	6 (46,15)	1 (12,5)	9 (69,23)	0,038 p _{2/3} =0,034
Интраоперационный этап				
Количество скорректированных клапанов, Ме [Q1; Q3]	1,5 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,194
Сочетанное вмешательство на АК/МК, n (%)	2 (15,38)	2 (25,0)	3 (23,08)	0,835
Трехклапанное вмешательство, n (%)	1 (7,69)	0	2 (15,38)	0,475
РЧА интраоперационно, n (%)	6 (46,15)	1 (12,5)	6 (46,15)	0,220
Время искусственного кровообращения, мин Ме [Q1; Q3]	110,0 [101,0; 128,0]	122,0 [98,0; 146,5]	118,0 [111,0; 143,0]	0,573
Общая длительность операции, мин Ме [Q1; Q3]	220,0 [190,0; 240,0]	232,5 [195,0; 2600]	240,0 [200,0; 255,0]	0,520
Временная электрокардиостимуляция, дни Ме [Q1; Q3]	2,0 [1,5; 5,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,143
Время нахождения в отделении анестезиологии и реанимации, часы, Ме [Q1; Q3]	36,0 [24,0; 57,0]	39,0 [24,0; 84,0]	44,0 [24,0; 70,0]	0,739

Продолжение таблицы 26

Показатель	Кластер 1 n=13	Кластер 2 n=8	Кластер 3 n=13	p
Вид протеза/кольца в позиции МК				
Опорное кольцо NeoRing, n (%)	3 (23,1)	0	0	0,121
Юнилайн (биологический протез), n (%)	3 (23,1)	1 (12,5)	4 (30,77)	0,440
Мединж (механический протез), n (%)	4 (30,77)	2 (25,0)	9 (69,23)	0,048; p _{2/3} =0,04
Optiform CarboMedics (механический протез), n (%)	1 (7,69)	1 (12,5)	0	0,170
St Jude Medical (механический протез), n (%)	1 (7,69)	8 (50,0)	0	0,038; p _{1/2} =0,026 p _{2/3} =0,012
Осложнения в раннем послеоперационном периоде				
Послеоперационный гидроторакс, n (%)	2 (15,38)	0	6 (46,15)	0,042; p _{2/3} =0,018
Гидроторакс, потребовавший пункцию, n (%)	2 (15,38)	0	1 (7,69)	0,450
Полиорганная недостаточность, n (%)	1 (7,69)	0	1 (7,69)	0,711

Следующим этапом проведен анализ различий периоперационных особенностей структурно-функциональных нарушений камер сердца по данным ЭхоКГ в зависимости от кластера пациентов с пороком МК и ЛГ. Пациенты второго кластера до операции характеризовались меньшим размером ЛП и более сохранной систолической функцией ПЖ (TAPSE). У 75 % пациентов кластера 2 было значение TAPSE более 1,7 см до операции.

Уже через год после вмешательства более сохранная систолическая функция ПЖ (TAPSE), как и менее выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА и сохранная ГПД свободной стенки ПЖ были также характерны для пациентов кластера 2.

До операции у пациентов кластера 3 наблюдался бóльший размер ЛП в сравнении с кластером 2, при этом меньший конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, ФВ ЛЖ и ударный объем ЛЖ при сравнении с первым кластером. Также как до вмешательства, так и через год после операции пациенты кластера 3 характеризовались более выраженным нарушением систолической функции ПЖ (TAPSE) с медианой 1,3 см по сравнению с пациентами кластера 2 с медианой 1,8 см.

Выявлено, что у лиц, которые принадлежали к 1-му кластеру на 70 % ниже шансы через месяц иметь благоприятную динамику в виде снижения по данным ЭхоКГ рСДЛА более 25 % (ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,06–1,1, $p=0,047$).

Основные различия в характере ремоделирования сердца до операции и в динамике в течение года после коррекции порока между тремя выделенными кластерами пациентов с пороком МК и ЛГ представлены в таблице 27.

Следующим этапом проведена оценка периоперационной динамики баллов по 8-ми шкалам качества жизни (SF-36 опросник) в течение года после коррекции порока в зависимости от выделенных кластеров пациентов с пороком МК и ЛГ (рисунок 24).

Таблица 27 – Особенности периоперационного ремоделирования сердца при различных кластерах пациентов с пороком митрального клапана и дооперационной ЛГ

Показатель	Кластеры пациентов с пороком МК и ЛГ									p ^ до опера- ции	p ^ месяц*	p ^ год*
	Кластер 1 (n=13)			Кластер 2 (n=8)			Кластер 3 (n=13)					
	До опера- ции	Через 1 Месяц*	Через 1 Год*	До опера- ции	Через 1 Месяц*	Через 1 Год*	До опера- ции	Через 1 Месяц*	Через 1 Год*			
Левые камеры сердца												
ЛП, см	5,2 [5,0; 5,6]	5,0 [5,0; 5,1]	4,9 [4,6; 5,1]	4,9 [4,6; 5,2]	4,65 [4,5; 4,8]	4,6 [4,3; 4,9]	5,1 [4,6; 5,8]	4,9 [4,55; 5,3]	5,05 [4,8; 5,6]	0,1	0,084	0,047 p _{2/3} =0,039
КДР ЛЖ, см	5,7 [4,8; 6,2]	5,1 [4,7; 5,8]	5,2 [4,8; 5,3]	4,9 [3,6; 5,1]	4,6 [4,5; 5,1]	5,1 [4,6; 5,3]	4,7 [4,7; 5,4]	5,2 [5,2; 5,3]	5,15 [4,7; 5,4]	0,073	0,425	0,762
КСР ЛЖ, см	3,5 [3,4; 3,8]	3,6 [3,4; 4,2]	3,3 [3,1; 3,8]	3,25 [3,0; 4,35]	3,0 [3,0; 3,5]	3,3 [3,0; 3,4]	3,1 [2,8; 3,7]	3,8 [3,5; 3,9]	3,45 [3,0; 3,8]	0,473	0,357	0,903
КДО ЛЖ (Симпсон), мл	127,5 [98,0; 167,0]	118,0 [79,0; 167,0]	130,0 [108,0; 135,0]	96,0 [51,0; 133,0]	97,0 [92,0; 124,0]	124,0 [97,0; 135,0]	76,5 [58,0; 115,0]	130,0 [113,0; 135,0]	126,5 [102,0; 141,0]	0,029 p _{1/3} =0,031	0,679	0,762

Продолжение таблицы 27

Показатель	Кластеры пациентов с пороком МК и ЛГ									p ^ до операции	p ^ месяц*	p ^ год*
	Кластер 1 (n=13)			Кластер 2 (n=8)			Кластер 3 (n=13)					
	До опера- ции	Через 1 Месяц*	Через 1 год*	До опера- ции	Через 1 Месяц*	Через 1 год*	До операции	Через 1 Месяц*	Через 1 год*			
КСО ЛЖ (Симпсон), мл	49,5 [33,5; 59,0]	47,0 [36,0; 79,0]	44,0 [38,0; 62,0]	44,0 [28,5; 77,0]	35,0 [35,0; 51,0]	44,0 [35,0; 47,0]	37,0 [29,0; 76,0]	54,0 [47,0; 66,0]	50,0 [35,0; 62,0]	0,999	0,551	0,902
Масса миокарда ЛЖ, г	258,5 [198,0; 356,0]	–	–	167,0 [133,0; 218,0]	–	–	164,0 [164,0; 164,0]	–	–	0,0508	–	–
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	128,5 [110,0; 164,0]	–	–	84,5 [73,5; 114,0]	–	–	102,0 [98,0; 106,0]	–	–	0,1108	–	–
ФВ ЛЖ, %	68,5 [55,0; 70,0]	60,0 [54,0; 66,0]	64,0 [61,0; 67,0]	61,0 [47,0; 73,0]	48,0 [36,0; 60,0]	65,0 [61,0; 66,0]	50,5 [43,0; 61,0]	50,0 [49,0; 56,0]	61,5 [55,0; 66,0]	0,047 p _{1/3} =0,04	0,507	0,905
ГПД миокарда ЛЖ, %	-13 [-13,8; -12,1]	-14,4 [-17,5; -11]	-14,1 [-17,3; -11,1]	-12,8 [-16,5; -10,25]	-14,15 [-15,8; -10]	-15,3 [-18,1; -12,1]	-12,15 [-14; -10,3]	-11,3 [-13,9; -9,65]	-13,75 [-17,5; -10]	0,924	0,606	0,824

Продолжение таблицы 27

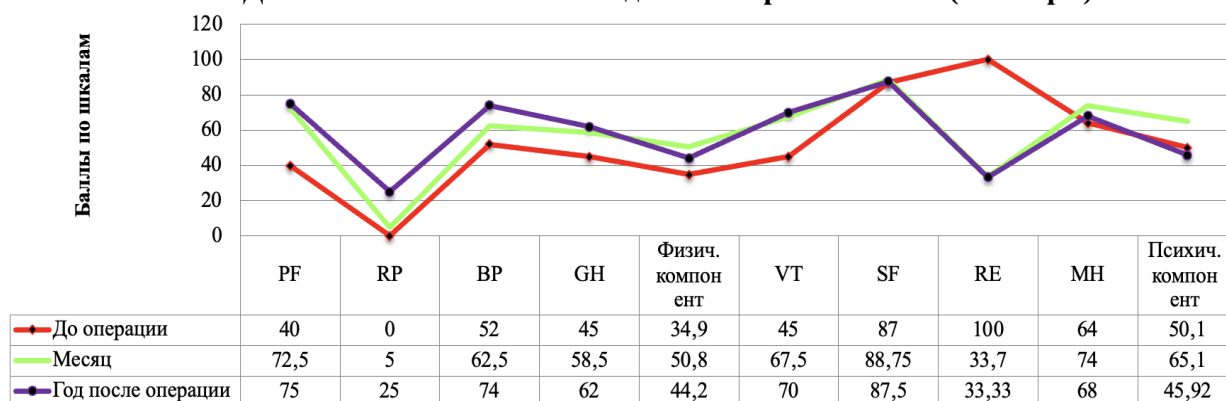
Показатель	Кластеры пациентов с пороком МК и ЛГ									р ^ до операции	р ^ месяц*	р ^ год*
	Кластер 1 (n=13)			Кластер 2 (n=8)			Кластер 3 (n=13)					
	До опера- ции	Через 1 Месяц*	Через 1 Год*	До опера- ции	Через 1 Месяц*	Через 1 Год*	До опера- ции	Через 1 Месяц*	Через 1 Год*			
Правые камеры сердца												
ПЗР ПЖ, см	2,8 [2,0; 3,1]	2,15 [1,7; 2,6]	2,3 [1,9; 2,8]	2,4 [1,95; 2,8]	2,45 [1,7; 2,6]	1,8 [1,6; 2,0]	2,7 [2,4; 2,8]	2,3 [2,0; 2,3]	2,3 [1,9; 2,4]	0,702	0,978	0,549
ТПСПЖ, см	0,5 [0,4; 0,5]	0,5 [0,4; 0,5]	0,4 [0,3; 0,5]	0,7 [0,6; 0,9]	0,7 [0,6; 0,9]	0,6 [0,6; 0,8]	0,4 [0,3; 0,7]	0,4 [0,3; 0,7]	0,4 [0,3; 0,5]	0,146	0,139	0,115
рСДЛА, мм рт. ст.	55,0 [46,0; 72,0]	38,0 [33,0; 44,0]	32,0 [31,0; 37,0]	55,0 [47,5; 68,0]	32,0 [30,0; 40,0]	29,0 [27,0; 40,0]	58,0 [49,0; 72,0]	40 [38,0; 46,0]	35,0 [28,0; 40,0]	0,822	0,624	0,632
ТАРСЕ, см	1,4 [1,3; 1,7]	1,3 [0,9; 1,5]	1,3 [1,2; 1,8]	1,8 [1,6; 1,85]	1,2 [1,0; 1,3]	1,7 [1,4; 1,9]	1,3 [1,1; 1,5]	1,1 [1,0; 1,5]	1,3 [1,1; 1,5]	0,047 p _{2/3} =0,04	0,985	0,048 p _{2/3} =0,04
ТАРСЕ > 1,7 см до операции	3 (23,07)	—	—	6 (75)	—	—	1 (7,69)	—	—	0,04 p _{1/2} =0,08 p _{2/3} =0,02	—	—

Продолжение таблицы 27

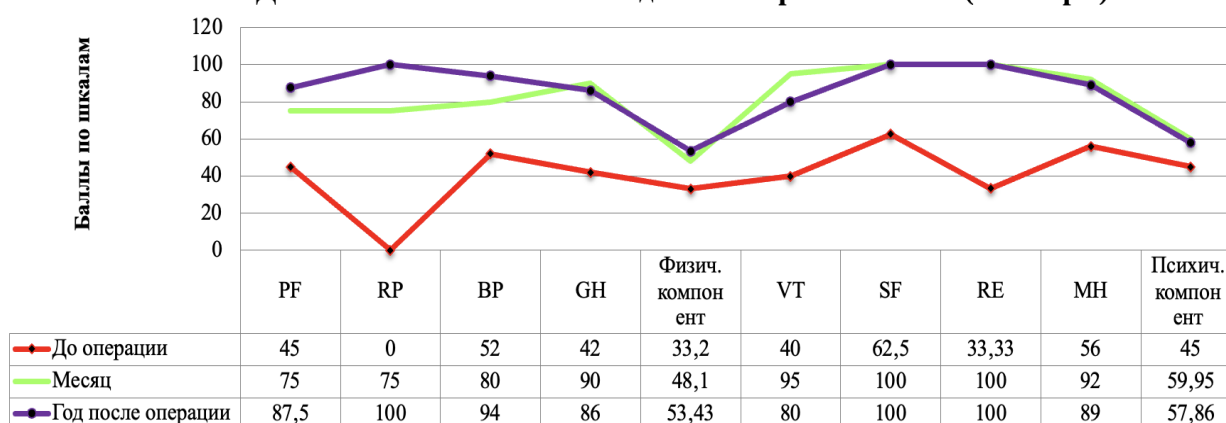
Показатель	Кластеры пациентов с пороком МК и ЛГ									р ^ до операции	р ^ месяц*	р ^ год*
	Кластер 1 (n=13)			Кластер 2 (n=8)			Кластер 3 (n=13)					
	До опера- ции	Через 1 Месяц*	Через 1 Год*	До опера- ции	Через 1 Месяц*	Через 1 Год*	До опера- ции	Через 1 Месяц*	Через 1 Год*			
ТАРСЕ/ рСДЛА, мм/мм рт. ст.	0,23 [0,10; 0,30]	0,26 [0,20; 0,28]	0,38 [0,28; 0,47]	0,33 [0,30; 0,40]	0,34 [0,20; 0,43]	0,48 [0,39; 0,58]	0,27 [0,15; 0,30]	0,31 [0,23; 0,30]	0,36 [0,29; 0,40]	0,12	0,419	0,034 p _{1/2} = 0,04 p _{2/3} = 0,03
ФИП ПЖ, %,	34,0 [27,0; 43,0]	46,5 [38,0; 55,0]	40,5 [36,0; 47,5]	33,5 [31,0; 45,0]	40,5 [32,0; 44,0]	48,0 [42,0; 50,3]	38,5 [26,0; 44,0]	35,0 [32,0; 38,0]	38,0 [30,0; 54,0]	0,893	0,280	0,338
ГПД свободной стенки ПЖ, %	-15,0 [-18,3; -8,7]	-13,2 [-17,25; -9]	-15,6 [-18,0; -11,0]	-19,45 [-21,95; -14,45]	-17,5 [-21; -14,9]	-22,3 [-22,6; -18,0]	-9,65 [-12,3; -7,0]	-16,2 [-18,0; -15,0]	-19,4 [-20,9; -18,0]	0,24	0,1876	0,046 p _{1/2} =0,037
Степень регрургита- ции на ТК	2,25 [2; 3]	1 [0,5; 1]	1 [0,5; 1]	2 [1; 2]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	2,5 [2,25; 3]	1 [0,5; 2]	1 [0,5; 1]	0,3	0,464	0,566

Примечания: * – после операции; ^ различия между кластерами (1,2,3) с проведением апостериорных сравнений с поправкой на множественные сравнения

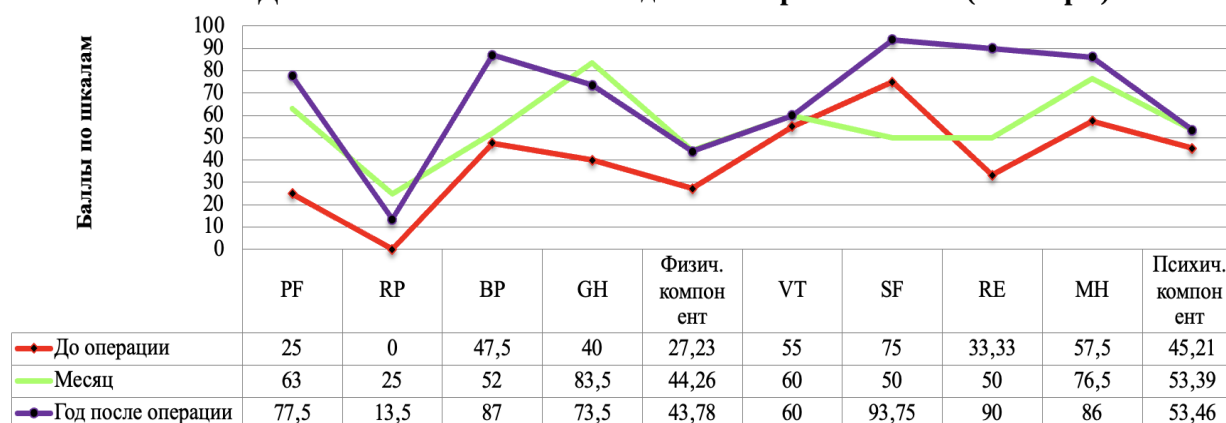
Динамика качества жизни по данным опросника SF 36 (Кластер 1)



Динамика качества жизни по данным опросника SF 36 (Кластер 2)



Динамика качества жизни по данным опросника SF 36 (Кластер 3)



PF – Физическое функционирование
 RP – Ролевое (физическое) функционирование
 BP – Интенсивность боли;
 GH – Общее здоровье;

VT – Жизнеспособность;
 SF – Социальное функционирование;
 RE – Эмоциональное функционирование;
 MH – Психическое здоровье.

Рисунок 24 – Динамика периоперационного качества жизни (опросник SF-36) в зависимости от выделенного кластера пациентов с митральным пороком и легочной гипертензией

Так, для пациентов кластера 2 через месяц после операции был характерен значимо более высокий уровень общего здоровья (GH) по данным опросника КЖ (SF-36) по сравнению с пациентами из кластера 1 (рисунок 25).

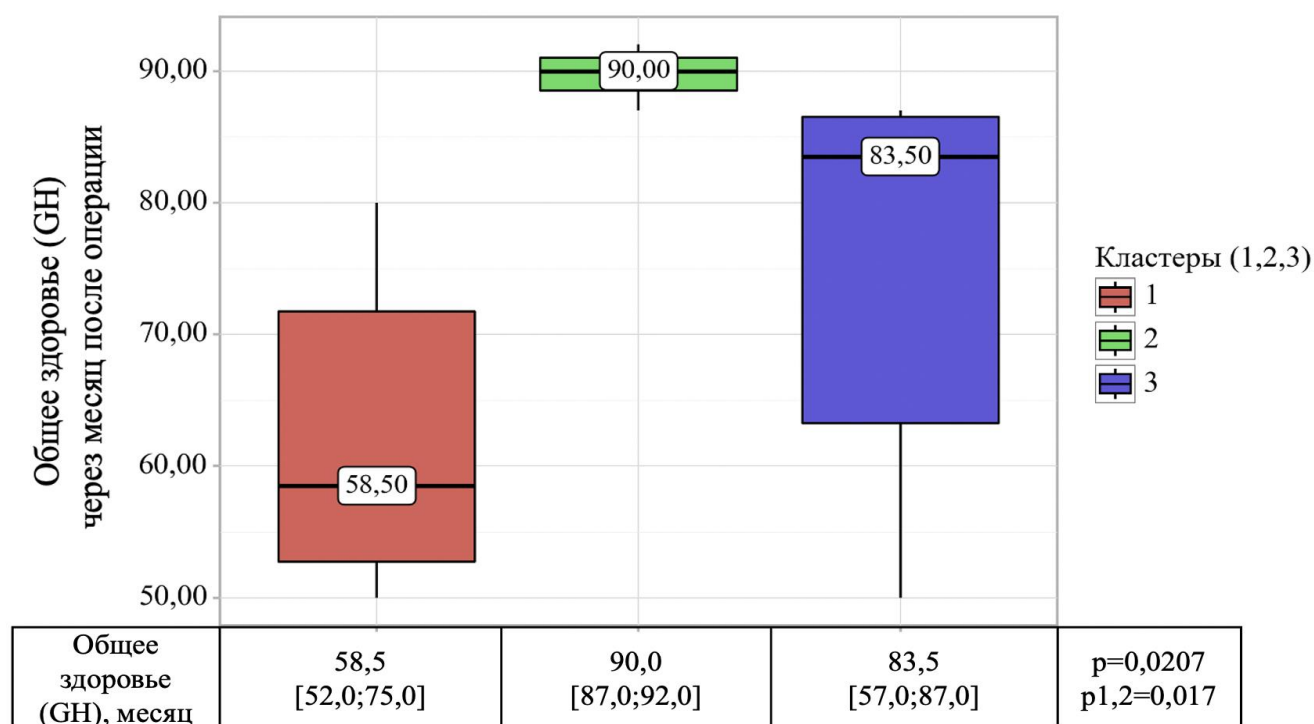


Рисунок 25 – Различия между кластерами в уровне общего здоровья (GH) согласно опроснику SF-36 спустя месяц после операции

Через год после операции пациенты второго кластера характеризовались значимо более высоким уровнем физического функционирования (PF) и ролевого физического функционирования (RF) по данным опросника SF-36 (рисунок 26).

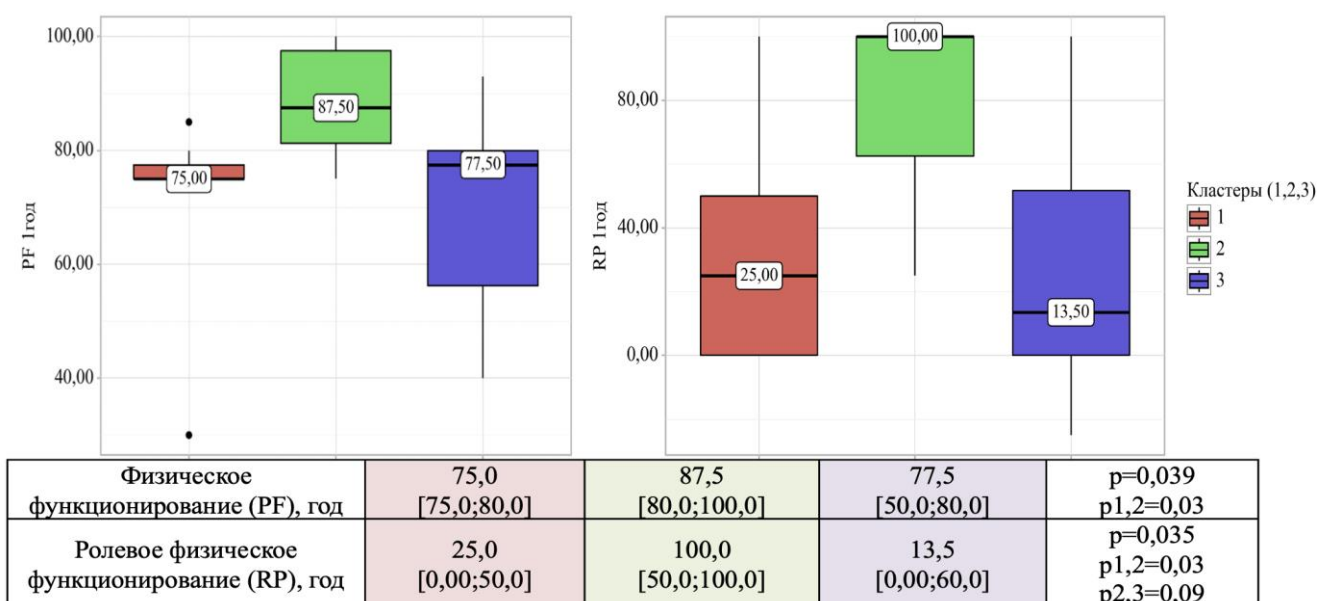


Рисунок 26 – Различия между кластерами в уровне физического функционирования (PF) и ролевого физического функционирования (RP) согласно опроснику SF-36 спустя год после операции

При оценке толерантности к физической нагрузке согласно КПНТ через неделю после коррекции порока МК у пациентов всех кластеров данный показатель составил 50,0 [50,0; 50,0] Вт. Через месяц более низкая ТФН имела место у пациентов кластера 3 с сохранением медианы 50 Вт, тогда как у кластера 1 и 2 медиана ТФН составила 75 Вт, однако без значимых различий. Уже через год после операции уровень ТФН у пациентов кластера 2 был значимо выше 87,50 [75,00; 118,75] Вт по сравнению с кластером 3 – 50,00 [50,00; 62,50] Вт ($p=0,04$), тогда ТФН пациентов 1-го кластера составила 75,00 [68,75; 81,25] Вт.

Для пациентов кластера 2 через месяц после операции также было характерно более низкое значение уровня NT-proBNP при сравнении с пациентами из кластера 3 ($p=0,03$) (рисунок 27). Данные различия были нивелированы к году наблюдения.

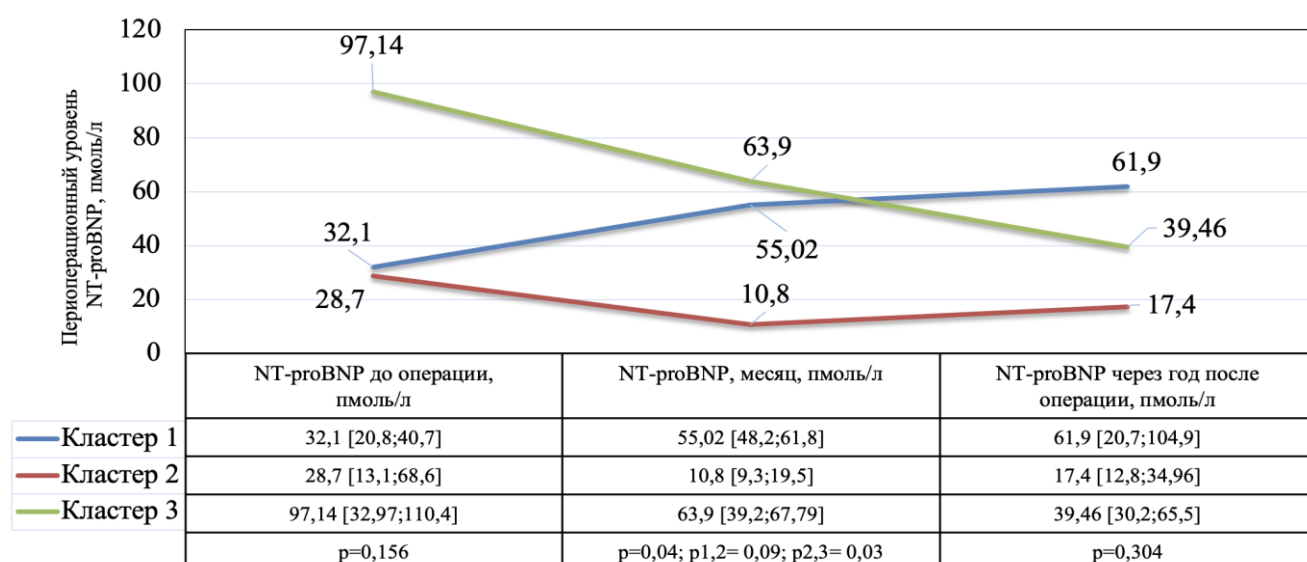


Рисунок 27 – Периоперационная динамика уровня NT-proBNP в зависимости от кластера пациентов с митральным пороком и легочной гипертензией

При анализе данных КПОС отмечено, что пациенты 3-го кластера до операции характеризовались более выраженным снижением СВ при сравнении с кластером 1. Для всех пациентов 1-го и 2-го кластеров было характерно при проведении острой фармакологической пробы с илопростом во время КПОС снижение срдЛА и ЛСС, в то время как для пациентов третьего кластера данной реакции не наблюдалось на фоне выполненной пробы. Других различий между кластерами в параметрах гемодинамики малого круга кровообращения на всех этапах наблюдения выявлено не было (таблица 28).

До операции у 9 пациентов (69,2 %) в кластере 1 и у 9 пациентов (69,2 %) кластера 3 имела место комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ, тогда как в кластере 2 данный тип ЛГ имел место у 7 пациентов (87,5 %) (p=0,411). Изолированная посткапиллярная ЛГ имела место у 4 пациентов в кластере 1 и у 4 пациентов кластера 3, соответственно, и у 1 пациента кластера 2.

Таблица 28 – Параметры гемодинамики малого круга кровообращения до коррекции порока и в динамике в течение года после операции в зависимости от выделенных кластеров пациентов с митральным пороком и легочной гипертензией

Показатель	Кластер 1 n=13	Кластер 2 n=8	Кластер 3 n=13	p
Катетеризация правых отделов сердца до операции, Ме [Q1; Q3]				
срДПП, мм рт. ст.	5,0 [3,0; 9,0]	7,0 [4,0; 10,0]	9,0 [6,5; 11,0]	0,14
СДЛА, мм рт. ст.	53,0 [42,0; 70,0]	58,5 [51,0; 63,5]	49,5 [45,5; 56,0]	0,37
срДЛА, мм рт. ст.	36,0 [25,0; 44,0]	40,5 [36,0; 43,5]	37,5 [31,5; 40,0]	0,53
СВ, л/мин	4,8 [3,8; 4,9]	4,0 [3,5; 4,4]	3,35 [2,85; 3,65]	0,005 p _{1/3} =0,003
СИ, л/мин/м ²	2,26 [2,1; 2,6]	2,25 [1,97; 2,58]	1,8 [1,5; 2,25]	0,09
ЛСС, Ед Вуда	3,1 [2,65; 4,3]	4,3 [4,0; 6,0]	4,3 [2,8; 6,4]	0,07
Тип ответа во время КПОС на острую фармакологическую пробу с илопростом до операции, n (%)				
Снижение срДЛА и ЛСС	13 (100)	8 (100)	0	0,02
ЛСС снизилось, СВ увеличился	0	0	5 (38,46)	0,12
Снижение СВ	3 (23,07)	8 (100)	8 (61,54)	0,31
Повышение ДЗЛА	6 (46,15)	0	4 (30,77)	0,35
КПОС через год после коррекции порока МК, Ме [Q1; Q3]				
срДПП, мм рт. ст.	4,0 [3,0; 8,0]	5,0 [3,0; 8,0]	6,0 [4,0; 10,0]	0,69
СДЛА, мм рт. ст.	36,0 [32,0; 42,0]	33,5 [31,0; 37,0]	42,0 [36,0; 46,0]	0,20
срДЛА, мм рт. ст.	30,5 [22,0; 37,0]	26,5 [20,0; 29,5]	35,5 [28,5; 39,0]	0,17
СВ, л/мин	5,5 [4,5; 6,0]	4,9 [4,0; 5,7]	4,7 [3,7; 5,4]	0,35
СИ, л/мин/м ²	3,0 [2,8; 3,6]	2,7 [2,3; 3,6]	2,6 [2,2; 3,2]	0,32
ЛСС, Ед Вуда	2,4 [1,9; 2,8]	2,0 [1,8; 2,4]	4,0 [2,4; 6,0]	0,12

Через год после операции при выполнении КПОС 21-му пациенту комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ имела место у $n=3$ (23,07 %) пациентов кластера 1, у 1 пациента (12,5 %) кластера 2 и у 2 (15,38 %) пациентов кластера 3 ($p=0,67$). Тогда как изолированная посткапиллярная ЛГ наблюдалась через год после коррекции порока у 3 пациентов кластера 1 (23,07 %), у 2 пациентов кластера 2 (25 %) и у 4 пациентов (30,7 %) кластера 3 ($p=0,38$).

В кластере 2 у одного пациента случился переход комбинированной в изолированную посткапиллярную форму ЛГ. Среди выделенных кластеров только у 5 пациентов имел место регресс ЛГ. В основном это были пациенты кластера 2.

Межкластерных различий в параметрах морфометрии сосудов легких по данным биопсии у пациентов с пороком МК и ЛГ выявлено не было, что, вероятно, обусловлено небольшой выборкой пациентов, которым выполнялась биопсия.

Частота достижения комбинированной конечной точки (смерть, тяжелые послеоперационные осложнения, кардиальные осложнения) не различалась в зависимости от кластера пациентов. Достижение конечной точки наблюдалось у 5 пациентов (41,7 %) кластера 1, у 2 пациентов (25 %) кластера 2 и 2 пациентов кластера 3 (15,4 %) ($p=0,33$).

Ни у одного пациента из трех кластеров в течение года после операции не наблюдалось дисфункции протеза и потребности в повторных хирургических вмешательствах на клапанах сердца.

Таким образом, для пациентов 3-го кластера характерен более выраженное поражение левых камер сердца и нарушение систолической функции ПЖ до операции (TAPSE по ЭхоКГ и сердечный выброс по КПОС), более частое наличие вторичной недостаточности ТК, так же, как и сохранение более выраженной дисфункции ПЖ спустя год после вмешательства. Данные пациенты в течение раннего послеоперационного периода чаще имели гидроторакс и в течение первого месяца после операции характеризовались более высоким уровнем маркеров миокардиального напряжения. В рамках основных переменных третьего кластера присутствовали такие сопутствующие состояния как ФП и тяжелая стадия ХБП, а также более старший возраст и длительность порока были присущи пациентам

кластера 3, что, вероятно, может обосновать более тяжелый портрет и послеоперационное течение заболевания таких пациентов. В то время как лица из кластера 2 характеризуются менее тяжелым нарушением структурно-функциональных особенностей ПЖ как до операции, так и спустя год после вмешательства, имея также значимо меньшую величину уровня NT-proBNP в первый месяц после операции и более высокую оценку общего состояния здоровья, а также физического и ролевого физического функционирования спустя год после операции.

Обсуждая полученные результаты, важно отметить, что пациенты с приобретенными пороками МК – особая группа пациентов, у которых течение заболевания зависит не только о типа порока, но и системных и внутрисердечных нарушений гемодинамики, ремоделирования сердца, комплекса коморбидной патологии [76, 86, 105]. Наличие ЛГ, оцененной с помощью традиционного измерения рСДЛА по данным ЭхоКГ у данных пациентов, является лишь одной из составляющих характеристик заболевания и лишь вершиной «айсберга» многогранного фенотипа пациентов с митральным пороком [51].

Из неинвазивных методов диагностики, ЭхоКГ, выполненная на экспертном аппарате у опытного врача лучевой диагностики, является основным методом оценки вероятности ЛГ и выраженности структурно-функциональных нарушений ПЖ [51]. Роль экспертной ЭхоКГ на дооперационном этапе у пациентов с ППС и ЛГ крайне важна, так как выраженность ремоделирования ПЖ является зеркалом тяжести состояния и прогноза этих пациентов [51].

Высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ (критерий: скорость трикуспидальной регургитации 2,9 м/сек и выше, а также наличие дополнительных признаков ЛГ и дисфункции ПЖ), подразумевает необходимость дообследования пациента для идентификации факторов, способных повлиять на повышение давления в малом круге кровообращения, помимо имеющейся клапанной болезни сердца, а также проведения инвазивной оценки гемодинамики малого круга кровообращения [35, 51]. Однако выполнение данного сценария соответствует идеальному пути диагностики. Тем не менее, большинство пациентов перед

коррекцией ППС при значении рСДЛА по ЭхоКГ в пределах 40–50 мм рт. ст. могут не подвергаться инвазивной оценке гемодинамики. Однако верификация имеющейся ЛГ, как и оценка ее типа принципиально может отражать и периоперационный прогноз пациента [51].

С учетом доступности трансторакальной ЭхоКГ в реальной клинической практике, именно по ЭхоКГ-критериям высокой вероятности ЛГ в настоящем исследовании было проведено первичное разделение пациентов с пороком МК, так как именно данные критерии являются отправной точкой для дальнейшего более детального обследования пациента и определения фенотипа заболевания. В данном диссертационном исследовании из 105 пациентов у 64 имела место высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ [33, 51]. Факт наличия ЛГ до коррекции порока МК отражался на более тяжелом функциональном статусе пациентов с превалированием более чем у половины больных, III ФК ХСН (NYHA), присутствии ВНТК (50 %), требующей хирургической коррекции, тяжелой стадии ХБП (46,9 %). Кроме того, эти пациенты характеризовались более частым наличием курения в анамнезе, по сравнению с пациентами без ЛГ.

Согласно данным регистра EURO Valvular Heart Disease II Survey, посвященного изучению современного «портрета» и исходов заболевания пациентов с ревматическим поражением МК, отмечено, что у пациентов с показаниями к коррекции порока МК (n=463) в 54 % присутствует умеренное повышение рСДЛА (30–55 мм рт. ст.), а у 33,5 % имеет место уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ более 55 мм рт. ст. до операции [105]. При этом у 48 % пациентов имеет место недостаточность ТК, что сопоставимо с полученными результатами настоящего диссертационного исследования. Только 8,6 % из включенных в регистр пациентов имели хронические заболевания легких [105]. Однако в настоящем диссертационном исследовании данная патология была критерием исключения.

Закономерно, присутствие ЛГ на фоне патологии левых камер сердца отражается большим размером правых камер, более выраженной систолической дисфункции ПЖ, нарушением ГПД свободной стенки ПЖ [51], а также

нарушением сопряжения ПЖ и ЛА [130]. Согласно результатам диссертационного исследования более выраженные структурно-функциональные нарушения правых камер сердца и сопряжения ПЖ–ЛА были характерны для пациентов до хирургической коррекции порока МК с высокой вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ [51]. При однофакторном регрессионном анализе в настоящем исследовании также выявлено, что наличие ФП у пациентов с пороком МК до операции ассоциировано с более выраженными структурно-функциональными нарушениями ПЖ, тогда как анамнез курения ассоциировался с повышением уровня рСДЛА по данным ЭхоКГ [30, 51, 99, 233].

Наличие ФП у пациентов с пороком МК наблюдается практически у половины пациентов, госпитализирующихся для хирургической коррекции порока [9, 105]. ФП вызывает ремоделирование предсердий, увеличивая размер обоих предсердных камер, способствуя расширению кольца ТК и нарушению смыкания его створок. Повышенное давление в ЛП и ЛА дополнительно способствует дилатации кольца ТК и последующему развитию недостаточности ТК. Все эти изменения могут быть связаны с хронической объемной перегрузкой ПЖ и последующей его дисфункцией [102].

Более высокие значения рСДЛА у когорты курящих пациентов с пороком МК обусловлены негативным влиянием курения на эндотелиальную функцию легочного сосудистого русла, а, как следствие, повышением продукции воспалительных агентов и нарушением вазодилатационно-вазоконстрикторного баланса с последующим повышением ЛСС [116].

В рамках настоящего исследования продемонстрирована связь наличия ЛГ и дисфункции ПЖ, выявленной у пациентов с пороком МК по данным ЭхоКГ до операции, с непосредственным характером ремоделирования сосудов легких, оцененным при морфометрии.

Факт выявления ЛГ у пациентов с пороком МК до его коррекции отражался на преимущественном наличии пандемического тромбоза артериол (34,6 %) с бóльшей величиной площади гиперплазии интимы артериолы по сравнению с больными без ЛГ до операции. Сам тип поражения МК также играл важную роль в

характере изменения легочного сосудистого русла и изменении легочной ткани [33, 51]. В настоящем исследовании показано, что порок МК по типу стеноза ассоциируется с увеличением шансов выявления тромбированных капилляров в 8,75 раз, а также очагового интерстициального фиброза – в 10,66 раз. Более того, выявлено, что наличие МС имеет умеренную корреляцию с периваскулярным фиброзом, обратную корреляцию с площадью интимы артериолы, как и стеноз в сочетании с недостаточностью МК [33, 51].

Нарастающая гиперплазия интимы и формирование неоинтимы требует повышения ее кровоснабжения. В свою очередь, на фоне недостаточного количества *vasa vasorum* происходит гипоксия сосудистой стенки, что приводит к некрозу клеток, с дальнейшим эндотелиально-мезенхимальным переходом и замещением клеток фибробластами с синтезом внеклеточного матрикса. В дальнейшем клеточная составляющая неоинтимы замещается плотной фиброзной тканью. Таким образом, площадь неоинтимы может становиться меньше за счет увеличения ее плотности, и как следствие - компактности на фоне длительно существующего стеноза МК или присоединения к стенозу недостаточности МК. Данный механизм также объясняет найденную в настоящем исследовании обратную корреляцию уровня рСДЛА с площадью артериальной сосудистой стенки по данным морфометрии сосудов легких [46].

Работы, посвященные изучению морфологической картины легочной ткани и легочного сосудистого русла, были начаты еще более 30 лет назад. В работе академика Российской академии наук Чазовой И.Е. были продемонстрированы основные характеристики ремоделирования легочного сосудистого русла как при различных фенотипах прекапиллярной легочной гипертензии, так и у пациентов с ЛГ и патологией левых камер сердца [41, 51]. Было показано, что у пациентов с МС утолщение интимы ЛА наблюдалось за счет концентрического фиброза, определяющегося лишь в 3,3 % артерий и затрагивавшего сосуды диаметром 25–50 мкм. Однако морфологические исследования в работе Чазовой И.Е. были выполнены при посмертной биопсии ткани легкого, и включенные пациенты с

патологией левых камер сердца были представлены только 6-ю пациентами с МС в рамках группы контроля [41, 51].

В единичных работах российских ученых продемонстрирован следующий характер изменения легочных сосудов при посмертном гистологическом исследовании легких пациентов с ЛГ на фоне заболевания левых камер сердца: имеет место утолщение альвеолярно-капиллярных мембран с фиброзными изменениями, а также изменение интимы венулы по типу ее гиперплазии с фиброзом [51, 54]. Представленные изменения согласуются с характером поражения сосудов легких у пациентов с пороком МК до его кардиохирургической коррекции, изученным в настоящем исследовании. Однако классифицировать данные изменения пока что не представляется возможным, так как существующая классификация по Heath-Edwards предусмотрена именно для пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца, но не для посткапиллярной ЛГ на фоне заболеваний левых камер сердца [51, 54, 79, 166].

Помимо выраженности ЛГ при пороке МК очень важную роль в определении тяжести состояния пациента с пороком МК играет присутствие прекапиллярного компонента ЛГ дополнительно к посткапиллярному. Выполненная хирургическая коррекция клапанной патологии сердца эффективно снимает посткапиллярный компонент ЛГ. Однако у ряда пациентов в послеоперационном периоде может сохраняться повышенное сопротивление малого круга (прекапиллярный компонент), неблагоприятно влияя на гемодинамические параметры, вплоть до развития дисфункции ПЖ [223]. Присутствие и идентификация прекапиллярного компонента дополнительно к посткапиллярной ЛГ после операции имеет решающее значение, поскольку это может влиять на прогноз и принципы лечения пациентов [40, 218].

Тяжесть нарушений гемодинамики малого круга и дезадаптивное ремоделирование правых камер сердца повышают периоперационные риски осложнений, в связи с чем решение о пользе/риске хирургического вмешательства у таких пациентов с ППС и ЛГ должны быть тщательно взвешено и обсуждено

мультидисциплинарной командой [223]. Так, у лиц с митральным стенозом и ЛГ при уровне рСДЛА до коррекции порока 58,1 мм рт. ст. риск летального исхода в течение операции составляет 5,5 %. При этом не только уровень рСДЛА играет роль, но и характер ремоделирования легочного артериального русла, представленный в виде повышенных значений ЛСС [51]. Так по данным Coutinho G. F. с соавторами, при наличии уровня рСДЛА выше, чем системное артериальное давление и высоком ЛСС, риск летального исхода в течение операции у пациентов, подвергающихся коррекции МС, повышается в 5 раз [51, 124]. Более того, характер изменения гемодинамики малого круга кровообращения может быть критерием для непроведения хирургического вмешательства. Так, при величине рСДЛА, составляющей 80 % и более от системного артериального давления, считается небезопасным выполнение кардиохирургической коррекции порока МК [19, 51, 82].

В настоящем исследовании из 40 пациентов, у которых до коррекции порока МК проведенная инвазивная оценка параметров гемодинамики малого круга подтвердила наличие ЛГ, изолированная посткапиллярная форма ЛГ диагностирована у 15 больных (37,5 %), тогда как у большинства до операции имела место комбинированная пост-/прекапиллярная (n=25 (62,5 %)) [33]. Для пациентов с пороком МК и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ до операции было характерно более выраженное повышение рСДЛА по данным ЭхоКГ до вмешательства, более выраженное дооперационное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА и повышение уровня маркеров миокардиального напряжения, что ассоциировано с вмешательством на большем количестве клапанов. Также пациенты с данным типом ЛГ характеризовались более тяжелыми изменениями гемодинамики малого круга кровообращения с характерным ответом на вазореактивный тест илопростом в виде снижения срДЛА и сердечного выброса, но с повышением ЛСС до коррекции порока [33].

Вазореактивность легочного артериального сосудистого русла и «обратимость» ЛГ, оцененная с помощью острой фармакологической пробы во время КПОС (с использованием оксид азота/кислорода), играет важную роль в определении дальнейшей тактики. Отсутствие положительной динамики срДЛА и

ЛСС, снижение сердечного выброса отражает «необратимость» ЛГ и может быть ассоциировано с неблагоприятным исходом кардиохирургического вмешательства [186].

При проведении микроскопии артериол и венул именно у пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и пороком МК в настоящем исследовании отмечено бóльшие значения площади венулы и ее просвета, также как интимы венулы, площади сочетания интимы, меди и просвета венулы, как и отношения адвентиции венулы к площади венулы по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ. Более того, для пациентов с комбинированной ЛГ было характерно более часто наличие пандемического тромбоза артериол [33].

Полученные данные сопоставимы с имеющимися описаниями морфометрии сосудов легких при посмертной биопсии у пациентов с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца. При этом, именно присоединение прекапиллярного компонента у больных ЛГ 2-й группы отражается в утолщении интимы и гипертрофия меди легочных артерий, а также микротромбозах [54]. Ранее в работе Фаууз А. У. и соавт. на примере пациентов с СН было продемонстрировано, что тяжесть ЛГ и выраженность ухудшения диффузионной способности легких коррелирует с утолщением интимы и венул [159].

Выполнение биопсии легких в рутинной клинической практике затруднено и в принципе не показано для пациентов любого генеза ЛГ в связи с высоким риском жизнеопасных перипроцедурных осложнений [51]. Однако выполнение биопсии ткани легкого интраоперационно во время хирургической коррекции порокам МК не привело к каким-либо осложнениям, связанным с биопсией. В настоящем исследовании у пациентов с пороком МК интраоперационная биопсия ткани легкого с последующей морфологической оценкой паренхимы легких и сосудов в совокупности с неинвазивными и инвазивными параметрами выступила в роли дополнительного параметра, позволяющего отразить характер ремоделирования легочного сосудистого русла и тяжесть изменений для пациентов с ЛГ различного гемодинамического типа [33, 51].

Несмотря на эффективно проведенную хирургическую коррекцию порока сердца и сохранную функцию ЛЖ у ряда пациентов после операции может сохраняться дезадаптивное ремоделирование ПЖ и ЛГ. На сохранение дисфункции ПЖ после операции могут оказывать влияние такие факторы: характер доступа, тип кардиоплегии, наличие перикардальных спаек и открытие перикарда, продолжительность экстракорпоральной циркуляции, механическая вентиляция и дистресс-синдром, само ИК, перегрузка давлением и объемом, дооперационное наличие ЛГ и дисфункции ПЖ, характер коморбидной патологии [17]. В настоящем исследовании в группе дооперационной ЛГ само вмешательство требовало больше времени ИК, а в раннем послеоперационном периоде потребовалось больше времени искусственной вентиляции легких и инотропной поддержки, что, вероятно, могло вызвать замкнутую цепь в персистенции послеоперационной дисфункции ПЖ.

Известно также, что факт наличия рСДЛА более 55 мм рт. ст. до операции с дисфункцией ПЖ наиболее вероятно ассоциируется с повышением шансов ее сохранения и после операции [206].

Более того, в настоящем исследовании продемонстрировано, что даже уровень рСДЛА 38 и выше мм рт. ст. до операции ассоциируется с 5-и кратным повышением шансов сохранения более выраженного нарушения продольной деформации миокарда свободной стенки ПЖ спустя год после операции.

Неблагоприятное обратное ремоделирование камер сердца после операции у пациентов с пороком МК может быть обусловлено такими факторами, как характер коморбидной патологии пациента, выраженностью ремоделирования сердца до операции и нарушениями внутрисердечной гемодинамики, а также и гемодинамики малого круга кровообращения [12, 51, 201, 268].

Современные данные европейского регистра, куда вошли и пациенты из РФ, свидетельствуют о том, что у больных, имеющих в анамнезе проведенное вмешательство на МК (n=332) (чаще всего в виде протезирования МК механическим протезом – 63,6 %) после операции сохраняется повышение рСДЛА

в пределах 30–55 мм рт. ст. у 52,6 % пациентов, тогда как у 23,5 % имеет место уровень рСДЛА более 55 мм рт. ст. [105].

В настоящем исследовании по данным ЭхоКГ высокая вероятность ЛГ спустя неделю после операции сохранялась у 37,5 % пациентов, спустя месяц у 28,1 %, а спустя год у 13 пациентов (20,3 %) из 64 с дооперационной ЛГ. Несмотря на успешную хирургическую коррекцию порока МК, через 1 год после вмешательства среди 21 проанализированного пациента по данным КПОС регресс ЛГ наблюдался только у 6 человек (28,5 %), с сохранением спустя год после вмешательства у 6 пациентов комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и у 9 пациентов изолированной посткапиллярной ЛГ [33].

Выявлены факторы, способные повлиять на характер неблагоприятного обратного ремоделирования ПЖ и сохранение ЛГ по данным ЭхоКГ в течение года после операции. Более высокий уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ после операции характеризует лиц мужского пола, с ФП, СД 2 типа и наличием дооперационной комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ. Факт наличия III ФК ХСН до операции ассоциируются с более, чем 7-кратным увеличением шансов, тогда как наличие избыточной массы тела/ожирения ассоциируется с более, чем 10-кратным увеличением шансов сохранения ЛГ по данным ЭхоКГ спустя месяц после коррекции порока. Так же и тип порока ассоциируется с незначимой динамикой рСДЛА (менее 25 %) спустя год после операции: поражение МК по типу стеноза, сочетанная коррекция порока МК и АК. Тогда как, с менее благоприятным ремоделированием ПЖ после операции ассоциируется наличие у пациентов с пороком МК сопутствующей ХБП 3А–4 стадии и анамнеза курения. Данные факторы также оказали значимый вклад в недостижение регресса ЛГ (по данным КПОС) и ее гемодинамический тип через год после эффективной коррекции порока.

Выявленный вклад типа поражения МК по типу стеноза в характер периоперационной динамики ЛГ и регресс ЛГ спустя год после операции можно объяснить более выраженным поражением сосудов легочного артериального русла, представленным в виде более частого присутствия тромбированных капилляров,

связи стеноза МК с периваскулярным фиброзом и наличием интерстициального фиброза легких.

В то время как объем вмешательства на клапанах сердца выступил единственным фактором, оказывающим значимый вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ [51]. Это, вероятно, можно объяснить более выраженным ремоделированием сердца и нарушением внутрисердечной гемодинамики, с большей длительностью течения порока и СН в настоящем диссертационном исследовании.

Помимо самого порока сердца и сопутствующая кардиологическая, и коморбидная патология может оказывать вклад в периоперационное течение ЛГ. Действительно, дополнительный вклад в нарушение внутрисердечной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения и, как следствие, в более тяжелое состояние пациентов с пороком МК оказывает ФП/ТП [76]. До 80 % с митральными пороками имеют ФП/ТП в раннем послеоперационном периоде коррекции порока, что ассоциируется с 8-кратным увеличением шансов сохранения ФП/ТП и в отдаленном послеоперационном периоде [205], а как следствие сохранении еще одного компонента, способствующего персистенции ЛГ.

Значимый вклад в наличие ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца при сохранной ФВ ЛЖ вносит характер нарушений метаболического фона, способствующего формированию хронически текущего воспалительного процесса. Предполагается, что воспалительное состояние активирует нейрогормональные медиаторы, адаптивный иммунитет и липидный ферментативный метаболизм, продуцируемый полиненасыщенные жирные кислоты, что приводит к ремоделированию легочных вен, легочной вазоконстрикции и диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с СНсФВЛЖ [195].

В настоящем диссертационном исследовании одним из факторов коморбидного статуса пациентов, оказывающих значимый вклад в недостаточную динамику уровня рСДЛА в течение года после операции, является СД 2 типа.

СД 2 типа идентифицирован как независимый предиктор развития ЛГ, даже после поправки на другие факторы (ИБС, левожелудочковая СН, АГ, курение) [171].

Результаты метаанализа, выполненного авторами Padte S. и др., указывают на повышенный уровень смертности среди больных ЛГ с СД по сравнению с лицами без СД 2 типа (ОШ 1,40; 95 % ДИ 1,15–1,70, $p=0,0006$) [15].

Наличие СД 2 типа может влиять и на развитие ЛГ, поскольку может приводить к дисфункции и ремоделированию ПЖ [112]. Нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность вовлечены в развитие и прогрессирование заболевания, влияя на ухудшение эндотелиальной функции в том числе и сосудов малого круга кровообращения, активируя продукция вазоконстрикторных агентов (таких как эндотелин 1) и снижения продукции агентов, ответственных за вазодилатацию (оксид азота) [171]. Другим важным фактором, который следует учитывать, является высокая распространенность скрытой диастолической дисфункции ЛЖ и ишемической микрососудистой патологии у пациентов с диабетом. Несмотря на интенсивные исследования по этому вопросу, точные клеточные и молекулярные эффекты СД 2 типа на легочное сосудистое русло до сих пор до конца не изучены [33].

В настоящем диссертационном исследовании наличие СД 2 типа явилось одним из факторов, оказывающих значимый вклад в факт недостижения регресса ЛГ спустя год после операции по данным КПОС (72 у.е.) и значимый вклад в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ спустя год после операции (90 у.е.) в совокупности с другими факторами [33].

Еще одним фактором, продемонстрировавшим свой умеренный вклад (56 у.е.) в характер динамики ЛГ спустя год после операции, является ожирение. Такое состояние, как ожирение, все чаще встречается у пациентов с ППС различной этиологии до коррекции порока [21, 51, 105, 107]. Ожирение может нарушать гомеостаз в малом круге кровообращения и усугублять уже исходно имеющееся ремоделирование легочного сосудистого русла за счет повышения уровня циркулирующих воспалительных маркеров, периваскулярной инфильтрации иммунных клеток, токсического действия пищевых насыщенных жирных кислот на эндотелий легочного сосудистого русла, вызывая прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, вазоспазм, гиперкоагуляционное состояние [51,

198]. Увеличение массы тела также может усиливать системное сосудистое воспаление, что, в свою очередь, может способствовать ангиопролиферации легочного сосудистого русла и, таким образом, приводить к повышению давления в легочной артерии [198, 258].

Взаимосвязь ожирения и ЛГ исследовалась в работе Frank R.C. и соавт. у 8940 пациентов с различной этиологией ЛГ (средний возраст 62 года, 40 % женщины), 52 % из которых были без ожирения, а 69 % имели ожирение [196]. Отмечено, что более высокое значение ИМТ ассоциировалось с увеличением шансов в 1,34 раза наличия ЛГ (95 % ДИ 1,29–1,4; $p < 0,001$ на каждые 5 единиц увеличения ИМТ). При этом факт наличия ожирения у пациентов с ЛГ ассоциируется с 23 % снижением риска летального исхода (ОШ 0,77; 95 % ДИ 0,69–0,85; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без ожирения. Однако более выраженный эффект ожирения был продемонстрирован именно в группе пациентов с прекапиллярной ЛГ (ОШ 0,57; 95 % ДИ 0,46–0,70; $p < 0,001$) [51, 196]. Получены противоречивые данные о связи ожирения со смертностью пациентов с ЛГ, что объясняют защитным эффектом ожирения в виде феномена, получившего название «парадокс ожирения». При этом данный феномен характерен как для больных с прекапиллярной, так и посткапиллярной ЛГ, отражаясь в виде более низкой смертности при наличии ожирения у данных пациентов [51, 248].

Значимое изменение «портрета» пациентов с пороком МК за последние 12 лет, продемонстрированного в рамках главы 3 настоящего исследования, подразумевает необходимость выделения отдельных фенотипов пациентов с пороком МК и дооперационной ЛГ, для прогнозирования характера периоперационного течения заболевания и разработки персонализированных мер, как дооперационной компенсации состояния, так и послеоперационной вторичной профилактики. В рамках настоящего исследования среди включенных в анализ пациентов удалось выделить три кластера, принципиально отличающихся по типу и генезу порока, характеру коморбидного статуса, а как следствие и тяжести заболевания. Выявлено, что пациенты кластера 3 характеризовались наименее благоприятным периоперационным течением заболевания с более выраженным

поражением левых камер сердца и нарушением систолической функции ПЖ до операции, более частым наличием ВНТК, а также сохранением более выраженной дисфункции ПЖ через год после вмешательства. Данные пациенты в течение первого месяца после операции чаще имели гидроторакс и характеризовались более высоким уровнем маркеров миокардиального напряжения. В рамках основных переменных третьего кластера присутствовали такие сопутствующие состояния как ФП и тяжелая стадия ХБП, а также более старший возраст и длительность порока, что, вероятно, может обосновать более тяжелый портрет и послеоперационное течение заболевания таких пациентов.

В то время как благоприятный фенотип пациентов с пороком МК и ЛГ представлен кластером 2, характеризующимся менее тяжелым нарушением структурно-функциональных особенностей ПЖ до операции и через год после вмешательства, имея также значимо меньшую величину уровня NT-proBNP в первый месяц после операции и более высокую оценку общего состояния здоровья, а также физического и ролевого физического функционирования спустя год после операции. Пациенты кластера 2 были моложе, с генезом порока в основном на фоне РБС, без ФП, большинство пациентов не имели коморбидную патологию. Более того, регресс ЛГ через год после операции среди выделенных кластеров имел место у 5 пациентов, в основном представителей кластера 2. При этом частота достижения комбинированной конечной точки (смерть, тяжелые послеоперационные осложнения, кардиальные осложнения) не различалась в зависимости от кластера пациентов.

Таким образом, уровень рСДЛА как по данным ЭхоКГ, так и СДЛА по данным КПОС не является ключевым показателем в определении тяжести состояния пациентов с пороком МК и ЛГ, и характера периоперационного течения заболевания. Ключевыми факторами, определяющими дооперационную тяжесть пациента и характер послеоперационного течения, являются: тип поражения МК и объем клапанного вмешательства, присутствие ФП, выраженность ремоделирования не только левых, но и правых камер сердца, характер и тяжесть коморбидной патологии [33, 51]. Тяжесть коморбидной патологии и выраженность структурно-функциональных изменений камер сердца, объем клапанной патологии

будут зеркалом тяжести любого кардиохирургического пациента с ППС. Однако каждый из данных факторов будет выступать дополнительным триггером формирования неблагоприятной периоперационной динамики ЛГ и правожелудочковой дисфункции. Проведенный в настоящем исследовании комплексный анализ фенотипа пациентов с пороком МК в зависимости от типа ЛГ, а также поиск факторов, влияющих на неблагоприятную динамику ЛГ через год после операции позволил идентифицировать модифицируемые состояния, коррекция или компенсация которых еще на этапе до операции, вероятно, может способствовать улучшению течения заболевания и нарушений гемодинамики малого круга кровообращения после эффективной хирургии порока сердца.

ГЛАВА 5 АССОЦИАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ ОЖИРЕНИЯ С ХАРАКТЕРОМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С МИТРАЛЬНЫМ ПОРОКОМ

Ремоделирование сердца представляет собой динамический обратимый процесс, протекающий на клеточном (отдельные кардиомиоциты), межклеточном (изменения в интерстиции миокарда) и органном (изменение геометрии сердца) уровнях, отражающийся в изменении размеров, формы, структурно-функциональных особенностей камер сердца [36, 65, 268].

У пациентов с ППС процессы ремоделирования миокарда зависят не только от типа и генеза порока, выраженности нарушений внутрисердечной гемодинамики и тяжести легочной гипертензии, но и от характера и тяжести коморбидной патологии [57, 65, 268]. В рамках коморбидной патологии одной из наиболее частых является ожирение, встречающееся у 19 % пациентов с ППС [21, 76]. В ряде исследований выявлен весомый вклад ожирения в процесс ремоделирования миокарда [36, 42, 55, 61, 65]. Доказано, что ожирение, наряду с такими факторами, как возраст, АГ, СД 2 типа является фактором риска кальциноза клапанного аппарата [65, 164].

Накопленные к настоящему времени данные о влиянии висцеральной жировой ткани на структурно-функциональные особенности камер сердца получены, в основном, у пациентов с коронарной патологией [6, 7, 14, 15, 61, 65]. Влияние компонентов висцерального ожирения (ВО) на клапанный аппарат сердца оценено преимущественно в экспериментальных исследованиях. Это определяет актуальность дальнейших клинических исследований, направленных на изучение различных составляющих ожирения и их влияние на характер миокардиального ремоделирования при ППС [2, 65].

С учетом ранее продемонстрированного вклада ожирения (критерий – ИМТ ≥ 30 кг/м²) в характер периоперационной динамики ЛГ у пациентов, подвергающихся хирургической коррекции порока МК, представляется

актуальным детально оценить ассоциацию различных характеристик ожирения с особенностями периоперационного ремоделирования сердца, что лежит в основе 6-й задачи диссертационного исследования.

В период с 2022 по 2024 год обследован 51 пациент, подвергающийся хирургической коррекции порока МК. Среди включенных в исследование пациентов имело место равнозначное количество женщин (51 %) и мужчин (49 %) с медианой возраста 65,0 [53,0; 67,8] лет [2, 65].

Проведена оценка наличия ожирения согласно антропометрическим критериям и критериям ВО по данным МСКТ с оценкой площади висцеральной и объема эпикардальной жировой ткани. У больных с пороком МК также проведена оценка гормональной активности жировой ткани с определением в сыворотке крови уровня про- и противовоспалительных адипокинов. Также оценивалась экспрессия генов про- и противовоспалительных адипокинов, и содержание белков адипокинов методом иммуноблотинга непосредственно в эпикардальной и подкожной жировой ткани, взятой интраоперационно при хирургической коррекции порока МК. Дизайн подисследования 2 представлен на рисунке 28 [2, 3].

Важно отметить, что разделение пациентов с пороком МК на две группы согласно стандартному антропометрическому критерию ожирения, как индекс массы тела (в зависимости от наличия ожирения с ИМТ 30 и более $\text{кг}/\text{м}^2$ ($n=26$) и с отсутствием ожирения с ИМТ менее 30 ($n=25$)) позволило идентифицировать значимые отличия лишь по распространенности ФП. Так, именно ее персистирующая форма более часто характеризовала лиц с ожирением ($n=6$ (52,9 %), чем пациентов без него ($n=4$ (11,4 %), $p=0,022$). Очевиден был факт более тяжелого функционального класса (IV) ХСН (NYHA), чаще характерного для пациентов с ожирением, чем без него ($p=0,002$) [2, 3, 65].



Рисунок 28 – Дизайн подисследования 2 по изучению ассоциации висцерального / эпикардиального ожирения с периоперационным ремоделированием сердца у пациентов, подвергающихся коррекции порока митрального клапана

При сравнительной оценке характера структурного и функционального ремоделирования как левых, так и правых камер сердца в зависимости от наличия ожирения (согласно критерию ИМТ), различия имели место только по такому параметру как размер ЛП, бóльшее значение которого было свойственно для лиц с ожирением (5,9 [5,2; 6,65] см, чем без ожирения 5,1 [4,5; 5,55] см (p=0,002).

5.1 Ассоциация площади висцеральной жировой ткани и объема эпикардальной жировой ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии с ремоделированием камер сердца до коррекции порока митрального клапана

Использование более чувствительного и специфического метода для оценки ожирения, в том числе его висцеральных проявлений, позволило детально продемонстрировать связь висцерального и эпикардального ожирения с многими параметрами ремоделирования как левых, так и правых камер сердца [65].

Для идентификации висцерального ожирения пациентам до хирургической коррекции порока МК проводилась МСКТ органов брюшной полости на уровне третьего-пятого поясничных позвонков [2, 3, 65]. В качестве критерия ВО была принята площадь ВЖТ более 130 см² (уже ранее доказанный критерий ВО) [95].

Сформированы две группы пациентов с пороком МК: с висцеральным (n=29) и без висцерального ожирения (n=22) [2, 3, 65].

Следующим этапом основной задачей явилась идентификация отличающихся характеристик двух групп пациентов в зависимости от ВО.

По сравнению с пациентами без ВО группа больных с пороком МК и ВО характеризовалась следующими особенностями:

– превалирование пациентов женского пола (n=19, 65,5 % по сравнению с группой без ВО (n=7; 31,8 %, p=0,018) [65].

– бóльший ИМТ (29 [25,9; 33,7] кг/м² по сравнению с 22,7 [21,1; 24,1] кг/м², p<0,0001) с бóльшей окружностью талии (102 [96;109] см по сравнению с 87,5 [79,4; 91,7] см, p=0,0007 [2, 65].

– наличие желудочковой экстрасистолии высокой градации (IVa–V градации по классификации Lown) (n=9; 31 %) при отсутствии желудочковой экстрасистолии высокой градации в группе без ВО, p=0,004) [2, 3, 65].

При анализе основных различий в структурно-функциональных нарушениях камер сердца в зависимости от наличия или отсутствия ВО, отмечено, что пациентов с пороком МК и ВО характеризует:

– более выраженное нарушение ГПД ЛЖ $-15,7 [-18,95; -11,3] \%$ по сравнению с группой без ВО $(-19,8 [-21,5; -16,2] \%)$ ($p=0,01$). При этом факт наличия ВО ассоциируется с увеличением шанса нарушенной ГПД миокарда ЛЖ в 5,7 раз (таблица 31) [2, 65].

– более выраженное ухудшение систолической функции ПЖ с значением ФИП ПЖ $38,5 [33,0; 46,0] \%$ по данным двумерной ЭхоКГ и величиной ФВ ПЖ $46,0 [40,0; 50,5] \%$ по данным трехмерной ЭхоКГ по сравнению с более сохранной систолической функцией ПЖ у пациентов без ВО $(45,0 [40,5; 49,75] \%)$ ($p=0,049$) и $52,5 [45,5; 54,5] \%$, ($p=0,033$), соответственно) [2, 65].

При этом имела место только тенденция к более выраженному нарушению ГПД свободной стенки ПЖ при наличии ВО у пациентов с пороком МК $(-17,5 [-22,9; -13,6] \%)$ по сравнению с ее значением при отсутствии ВО $-21,2 [-27,1; -16,6] \%$ ($p=0,062$).

Важно отметить, что увеличение ВЖТ на каждый сантиметр² ассоциируется с ухудшением ФВ ПЖ (согласно трехмерной ЭхоКГ) на В коэффициент = $-0,005$ ($p=0,0063$), а также снижением ФИП ПЖ на В-коэффициент = $-0,054$ ($p=0,011$) [65].

Различий в уровне рСДЛА по данным ЭхоКГ в зависимости от наличия ВО выявлено не было: при ВЖТ $\leq 130 \text{ см}^2$ уровень рСДЛА составил $42,0 [31,5; 58,75]$ мм рт. ст., тогда как при ВЖТ $> 130 \text{ см}^2$ уровень рСДЛА составил $50,0 [35,0; 60,0]$ мм рт. ст., $p=0,49$.

Уровень рСДЛА стоит учитывать в качестве фактора, способствующего формированию более низкой систолической функции ПЖ. Так, значение рСДЛА ≥ 38 мм рт. ст. как ассоциируется со снижением ФВ ПЖ на В коэффициент = $-6,57$, $p=0,013$. При этом повышение уровня рСДЛА до операции по данным ЭхоКГ на каждый 1 мм рт. ст. ассоциируется со снижением значения ФВ ПЖ по данным 3D ЭхоКГ на В коэффициент = $-0,027$; $p<0,001$.

Проведен многофакторный линейный регрессионный анализ для оценки сохранения или нивелирования связи между площадью ВЖТ и ФВ ПЖ несмотря на принудительное включение факторов, способных также повлиять на функцию ПЖ. Помимо площади ВЖТ согласно данным МСКТ, в анализ были включены такие факторы, как рСДЛА, наличие ФП/ТП до операции, женский пол, возраст, ИМТ, тип порока МК. Значимость ассоциации площади ВЖТ была сохранена несмотря на принудительное включение других факторов, как и значимость уровня рСДЛА по данным ЭхоКГ (таблица 29).

Таблица 29 – Ассоциация площади висцеральной жировой ткани по данным МСКТ и расчетного систолического давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ с фракцией выброса правого желудочка по данным многофакторного регрессионного анализа

Точка пересечения	В	Стд. ошибка	р
		64,462	9,468
рСДЛА по данным ЭхоКГ	-0,248	0,075	0,002
Площадь ВЖТ см ² по данным МСКТ	-0,046	0,021	0,039
Наличие ФП/ТП	1,263	2,198	0,569
Женский пол	-2,917	2,091	0,173
Возраст на момент операции, лет	0,012	0,126	0,925
ИМТ, кг/м ²	0,044	0,293	0,881
Наличие стеноза МК	6,644	6,624	0,323

На настоящий момент отсутствует единый признанный критерий эпикардиального ожирения (ЭО). Поэтому для идентификации порога значения объема эпикардиального жира, определяющего наличие или отсутствие ЭО, потребовалось проведение ROC-анализа [2, 3, 65]. В качестве фактора для определения порогового значения ЭЖТ по ROC-анализу было выбрано наличие ФП/ТП у пациентов с пороком МК. Выбор нарушения ритма по типу ФП/ТП

обусловлен ранее подтвержденной связью между эпикардальным жиром и наличием ФП/ТП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [34, 83]. Значение объема ЭЖТ выше $115,1 \text{ см}^3$ по данным МСКТ в настоящем исследовании ассоциируется с присутствием ФП/ТП (AUC=0,714; 95 % ДИ 0,57–0,83, $p=0,003$) согласно проведенному ROC-анализу с чувствительностью 52 %, специфичностью 84,6 % [2, 3, 65].

В соответствии с полученным пороговым значением ЭЖТ пациенты были распределены на две группы: 17 пациентов с ЭО (при объеме ЭЖТ более $115,1 \text{ см}^3$) и 34 пациента без ЭО с объемом ЭЖТ $115,1 \text{ см}^3$ и менее согласно данным МСКТ сердца [2, 3, 65]. При этом, важно отметить, что среди 17 пациентов с ЭО у всех, кроме одного пациента ($n=16$) имело место ВО. Тогда как среди пациентов с ВО ($n=29$) только у 16 (55,17 %) было ЭО.

Пациенты с ЭО и без него не различались между собой по половой принадлежности ($p=0,85$), также были сопоставимы по возрасту (65,0 [61,75; 69,0] лет для пациентов с ЭО и 58,5 [51,0; 67,0] лет для пациентов без ЭО), $p=0,11$. Пациенты с ЭЖТ более $115,1 \text{ см}^3$ по данным МСКТ чаще имели ревматический генез порока МК, чем пациенты без ЭО (58,8 % vs 29,4 %, $p=0,04$). ССТД преобладал же в группе без ЭО (52,9 % vs 23,5 %, $p=0,048$) [2, 65].

Пациентов с ЭО в два раза реже характеризовало наличие недостаточности МК, при этом сочетанный порок сердца наблюдался в два раза чаще, чем у пациентов без ЭО. Пациенты из группы ЭО были более тяжелые по функциональному состоянию, при том, что ни у одного пациента без ЭО не было IV ФК ХСН (NYHA) ($p=0,012$) [2, 3, 65]. В группе с ЭО чаще имела место ФП/ТП (76,5 %) преимущественно персистирующей формы по сравнению с пациентами без ЭО (35,3 %) ($p=0,006$).

Следующим этапом была проведена оценка ассоциации объема ЭЖТ с характером ремоделирования левых и правых камер сердца, тяжестью ЛГ до операции у пациентов с пороком МК.

По данным ЭхоКГ значимых различий в уровне рСДЛА не было выявлено в зависимости от наличия ЭО: у пациентов с объемом ЭЖТ $\leq 115,1 \text{ см}^3$ уровень

рСДЛА составил 42,0 [31,5; 59,5] мм рт. ст., тогда как с объемом ЭЖТ > 115,1 см³ составил 50,0 [43,0; 60,00] мм рт. ст., $p=0,45$.

Отмечено, что по результатам ЭхоКГ пациенты с ЭО характеризуются бóльшим объемом предсердий, более выраженным снижением систолической функции ПЖ (с уменьшением TAPSE) (рисунок 29) [2, 65].

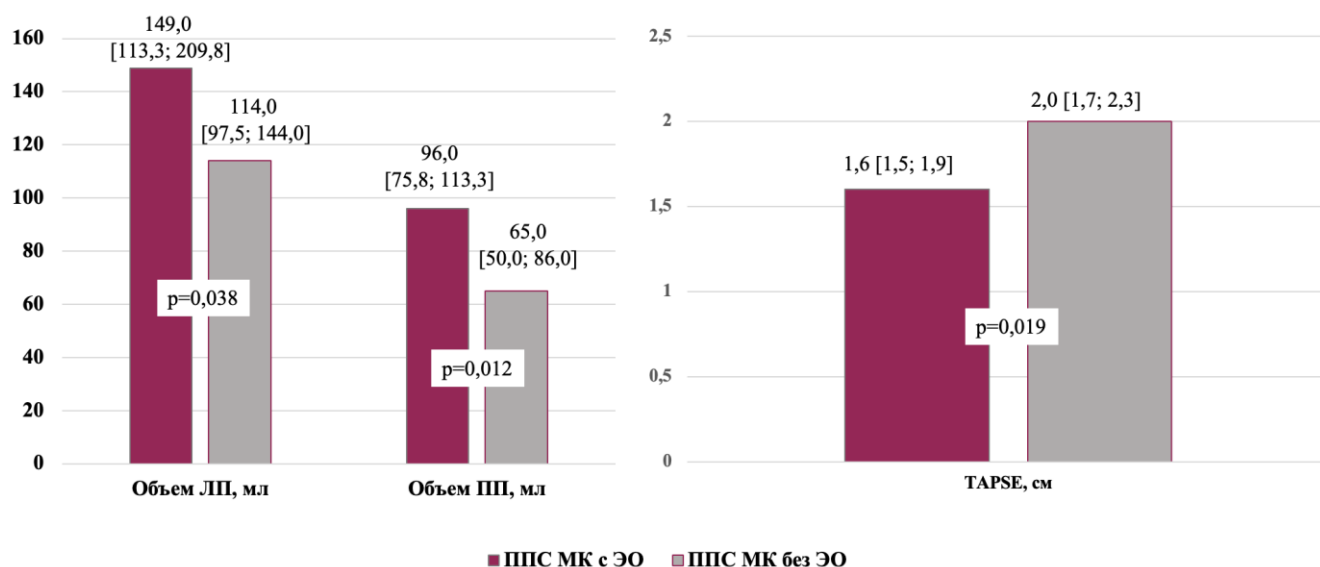


Рисунок 29 – Различия в объемах предсердий и систолической функции правого желудочка в зависимости от наличия эпикардального ожирения у пациентов до коррекции порока митрального клапана [2]

Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа наличие объема ЭЖТ более 115,1 см³ ассоциируется с увеличением шансов сниженной систолической функции ПЖ (значение TAPSE < 1,7 см) до коррекции порока МК (ОШ 4,6; 95 % ДИ 1,2543–16,7481, $p=0,021$) [2, 65].

При проведении многофакторного анализа для оценки непосредственного вклада ЭЖТ в ухудшение функции ПЖ (TAPSE) несмотря на принудительное введение в анализ других факторов, способных повлиять на систолическую функцию ПЖ, сохраняется значимость объема ЭЖТ более 115,1 см³ в формировании дисфункции ПЖ (таблица 30).

Таблица 30 – Данные многофакторного регрессионного анализа, демонстрирующего непосредственную ассоциацию объема ЭЖТ со снижением систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана до коррекции митрального клапана

Точка пересечения	В	Стд. ошибка	р
		2,952	0,397
Женский пол	-0,100	0,129	0,446
Возраст	-0,012	0,007	0,098
Стеноз МК	-0,300	0,308	0,336
Хроническая обструктивная болезнь легких	0,116	0,189	0,544
СД 2 типа	-0,034	0,155	0,830
АГ	0,107	0,145	0,485
ИБС	-0,086	0,147	0,562
рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше до операции	-0,098	0,198	0,624
Объем ЭЖТ, см ³	-0,003	0,001	0,044

Однако при введении в данный анализ такого фактора, как ФП – значимость объема ЭЖТ нивелируется. При наличии ФП/ТП до операции у пациентов с пороком МК значение TAPSE снижается на В коэффициент = -0,396, $p < 0,001$.

Выявлено, что при наличии объема ЭЖТ более 93,9 см³ (что является медианой данного показателя в общей группе пациентов) увеличивается шанс выявления нарушенной ГПД ЛЖ согласно данным логистического регрессионного анализа (таблица 31) [2, 65].

Таблица 31 – Факторы, ассоциированные с ухудшением глобальной продольной деформации левого желудочка у пациентов с пороком митрального клапана

Показатель по данным МСКТ	Отношение шансов наличия нарушенной ГПД ЛЖ	95 % ДИ	p
Площадь ВЖТ >130 см ²	5,7	1,56–20,92	0,008
Объем ЭЖТ > 93,9 см ³	3,75	1,076–13,073	0,038

Таким образом, наличие висцерального ожирения, верифицированного по данным МСКТ, как площадь ВЖТ более 130 см² у пациентов с пороком МК до его кардиохирургической коррекции, ассоциируется с нарушением глобальной продольной деформации ЛЖ, а также нарушением систолической функции ПЖ [2, 65]. При этом роль висцерального ожирения в выраженности снижения фракции выброса ПЖ сохраняется даже при поправке на такие факторы, как пол, возраст, индекс массы тела, сопутствующая ФП и тип порока, а также уровень рСДЛА.

В свою очередь, наличие объема ЭЖТ более 93,9 см³ по данным МСКТ ассоциируется с более выраженным ухудшением глобальной продольной деформации ЛЖ, тогда как бóльший объем ЭЖТ (более 115,1 см³) уже ассоциируется с увеличением объема предсердий и ухудшением систолической функции ПЖ [2, 65]. При этом, вклад эпикардального ожирения в развитие дисфункции ПЖ сохраняется несмотря на поправку на такие факторы, как пол, возраст, тип порока, характер коморбидной патологии и высокую вероятность наличия ЛГ по данным ЭхоКГ.

5.2 Адипокиновый статус и его связь с особенностями ремоделирования сердца у пациентов с пороком МК до его хирургической коррекции

При условии чрезмерного увеличения как висцерального, так и эпикардального жира, наступает нарушение баланса адипокинов, проявляющегося в повышении уровня цитокинов провоспалительного профиля [2]. В свою очередь, это приводит к воспалению и повреждению миокарда за счет липотоксических расстройств, возникновению электромеханических нарушений и последующему ремоделированию миокарда [84]. Однако, важно отметить, что на когорте пациентов с ППС мало исследований, изучающих влияние висцерального/эпикардального ожирения и уровня адипокинов в сыворотке крови на ремоделирование миокарда и особенности течения заболевания [2, 65].

Поэтому следующим этапом настоящего исследования явилась оценка адипокинового статуса пациентов с пороком МК в зависимости от характера ожирения. Оценивая уровень провоспалительных (лептин и резистин) и противовоспалительного адипокина (адипонектина) в сыворотке крови, отмечены более высокие значения лептина и более низкие значения адипонектина у пациентов с висцеральным ожирением (ВЖТ более 130 см²). В то время как значимых различий в уровне резистина выявлено не было (рисунок 30) [2].

Пациенты с ЭО также характеризовались более высоким значением провоспалительного адипокина – лептина в сыворотке крови, в то время как не выявлено различий в уровне резистина и адипонектина в зависимости от наличия ЭО (объем ЭЖТ более 115,1 см³) (рисунок 31) [2, 3].

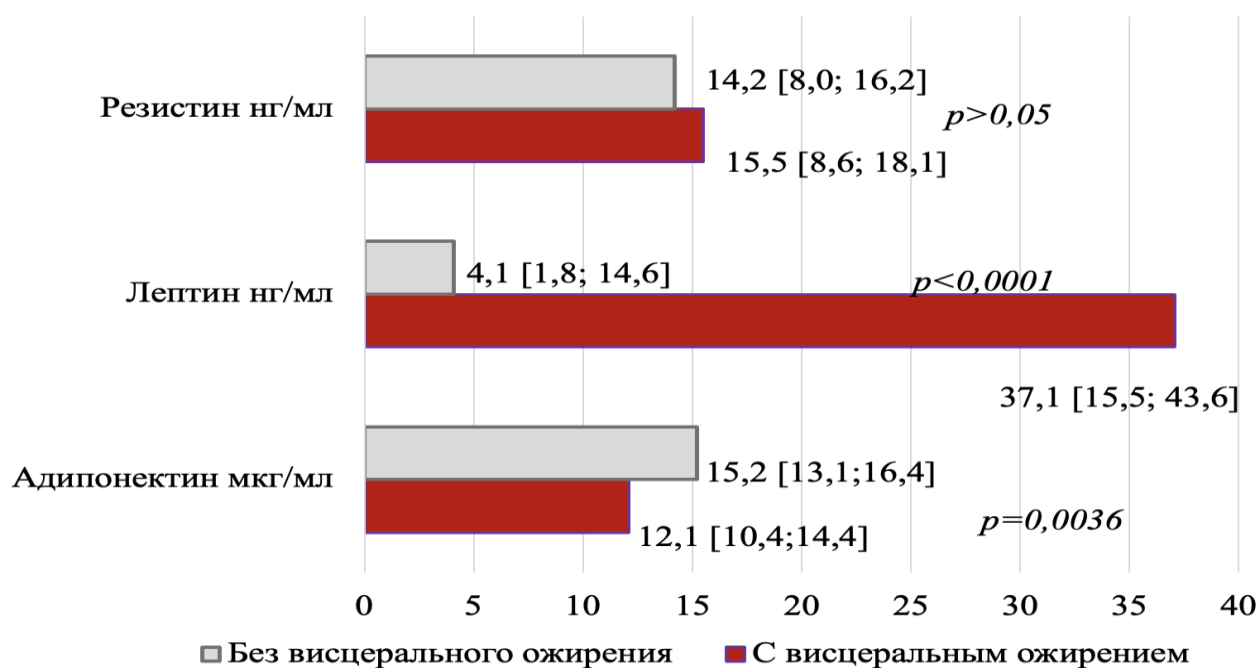


Рисунок 30 – Адипокиновый статус сыворотки крови пациентов с пороком митрального клапана с наличием и отсутствием висцерального ожирения (площадь висцеральной жировой ткани $>130 \text{ см}^2$) по данным мультиспиральной компьютерной томографии [2, 3]

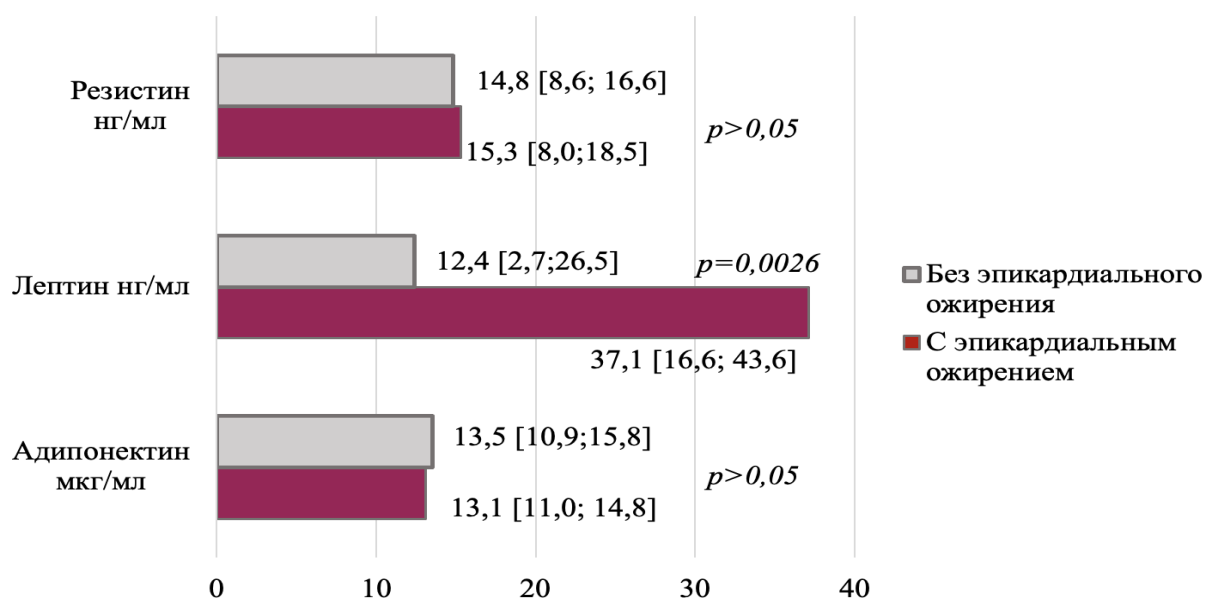


Рисунок 31 – Адипокиновый статус сыворотки крови пациентов с пороком митрального клапана при наличии или отсутствии эпикардиального ожирения (объем ЭЖТ более $115,1 \text{ см}^3$) по данным мультиспиральной компьютерной томографии [2, 3]

Следующим этапом проанализирована связь адипокинового статуса пациентов со структурно-функциональными нарушениями камер сердца и тяжестью ЛГ [2]. Не выявлено значимых различий в уровне маркеров адипокинового статуса в зависимости от наличия высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ (рСДЛА \geq 38 мм рт. ст.). По данным линейного регрессионного анализа получены данные об ассоциации уровня лептина в крови с ухудшением ГПД ЛЖ и уменьшением ФВ ПЖ (3D ЭхоКГ) [2].

Выявлено, что увеличение уровня в сыворотке крови адипонектина ассоциируется с увеличением объема обоих предсердий. Ухудшение систолической функции ПЖ в виде уменьшения ФВ ПЖ (3D ЭхоКГ) и TAPSE (2D ЭхоКГ) было также связано с увеличением значения соотношения лептин/адипонектин (нг/мкг) (таблица 32) [2, 3].

Таблица 32 – Данные линейного регрессионного анализа, демонстрирующие связь адипокинового статуса с ремоделированием миокарда при пороке митрального клапана

Показатель	Критерий по данным ЭхоКГ, на который оказывают влияние	В-коэффициент	р
Уровень лептина в сыворотке крови (нг/мл)	ГПД ЛЖ, %	0,09	0,03
	ФВ ПЖ, %	-0,15	0,045
Уровень адипонектина в сыворотке крови (мкг/мл)	Индексированный объем ЛП мл/м ²	3,37	0,02
	Индексированный объем ПП мл/м ²	2,64	0,008
Лептин/адипонектин (нг/мкг)	ФВ ПЖ, %	-1,6	0,048
	TAPSE, см	-0,1	0,03

В исследовании не было обнаружено связи между адипокиновым статусом и уровнем маркеров миокардиального напряжения NT-proBNP, sST2. При этом установлена связь уровня адипонектина с маркером фиброза миокарда – галектином-3 ($r=0,36$, $p=0,01$), связь между лептином и галектином-3 ($r=0,45$,

$p=0,0008$). Результат регрессионного анализа демонстрирует, что увеличение адипонектина ассоциировано с увеличением уровня в крови галектина-3 (В-коэффициент = 0,15, $p=0,01$), а повышенный уровень лептина ассоциирован с повышенным уровнем галектина-3 (ОШ 5,14; ДИ 95 %; 1,24–21,3, $p=0,024$) [2].

Стоит отметить, что независимо от наличия висцерального или эпикардиального ожирения различий в уровне галектина-3 между пациентами с пороком МК не найдено. Уровень галектина-3 при ВО составлял 1,86 [0,7; 2,9] нг/мл, тогда как в группе без ВО был 1,8 [0,85; 3,1] нг/мл ($p=0,67$); у пациентов с ЭО составил 1,9 [1,1; 2,9] нг/мл, а у лиц без ЭО 1,8 [0,75; 2,95] нг/мл ($p=0,73$) [2].

Следующим этапом проводилась оценка уровня экспрессии гена лептина (*LEP*) и адипонектина (*ADIPOQ*) в интраоперационно взятой ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с пороком МК. Уровень экспрессии гена *LEP* или *ADIPOQ* = $2^{Ct_{\text{среднее геометрическое референсных генов}} - Ct_{\text{ген интереса}}}$, учитывая уровень экспрессии референсных генов «домашнего хозяйства» (*GAPDH* и *B2M*), выражали в виде условных единиц. Не было выявлено достоверных различий в уровне экспрессии генов *LEP* и *ADIPOQ* в группах в зависимости от наличия ЭО, однако медиана показателя экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ была значимо выше в группе без ВО ($p=0,023$) (таблица 33, 34) [3].

Таблица 33 – Уровень экспрессии генов адипокинов в образцах эпикардиальной и подкожной жировой ткани пациентов с пороком митрального клапана в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного по данным МСКТ, Ме [Q1; Q3]

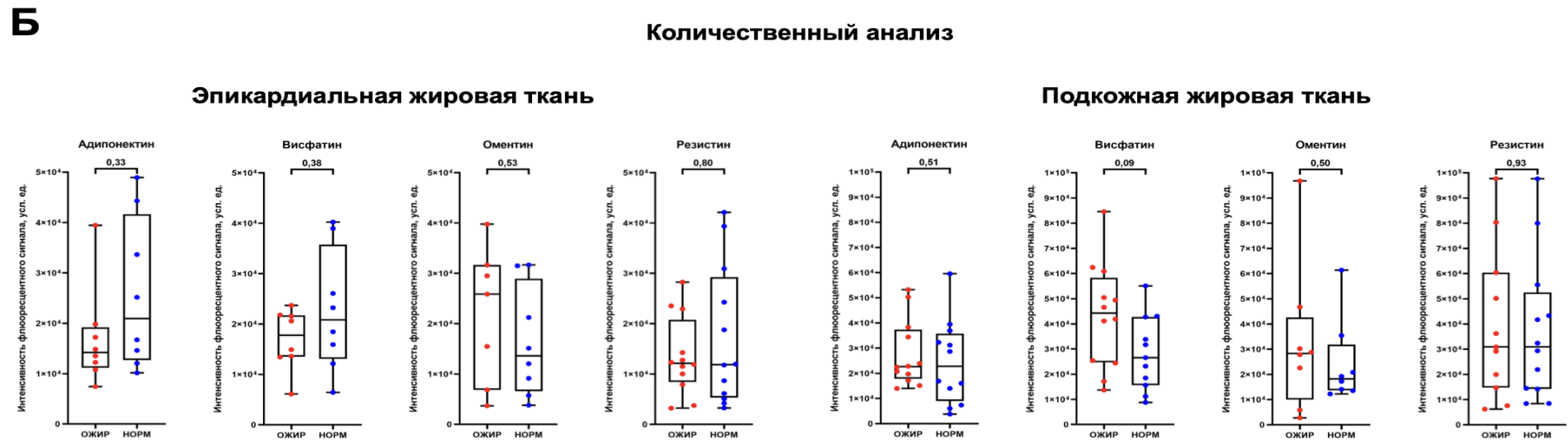
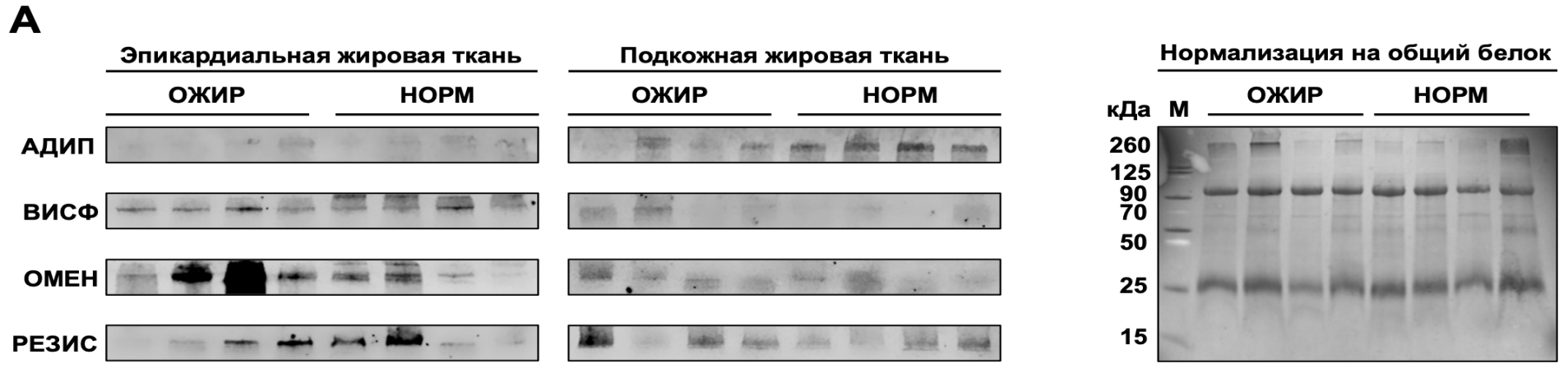
Экспрессия генов адипокинов	Висцеральное ожирение		p
	наличие (n=29)	отсутствие (n=22)	
<i>LEP</i> в ПЖТ	1,39 [0,84; 2,55]	1,91 [0,94; 3,2]	0,340
<i>LEP</i> в ЭЖТ	1,05 [1,59; 1,8]	0,7 [0,24; 3,1]	0,595
<i>ADIPOQ</i> в ПЖТ	17,05 [9,69; 34,26]	34,48 [17,33; 66,83]	0,029
<i>ADIPOQ</i> в ЭЖТ	15,44 [10,5; 42,44]	19,8 [13,37; 55,83]	0,579

Примечания: *LEP* – экспрессия гена лептина; *ADIPOQ* – экспрессия гена адипонектина [3]

Таблица 34 – Уровень экспрессии генов адипокинов в образцах эпикардиальной и подкожной жировой ткани пациентов с пороком митрального клапана в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, оцененного с помощью МСКТ (объем эпикардиальной жировой ткани $>115,1 \text{ см}^3$), Ме [Q1; Q3]

Экспрессия генов адипокинов	Объем ЭЖТ		p
	$>115,1 \text{ см}^3$ (n=17)	$\leq 115,1 \text{ см}^3$ (n=34)	
<i>LEP</i> в ПЖТ	1,34 [0,79; 1,98]	1,7 [0,81; 3,2]	0,3112
<i>LEP</i> в ЭЖТ	0,88 [0,59; 1,5]	1,02 [0,29; 3,15]	0,5465
<i>ADIPOQ</i> в ПЖТ	18,43 [9,08; 46,04]	23,94 [15,17; 43,6]	0,5465
<i>ADIPOQ</i> в ЭЖТ	15,18 [10,42; 28,9]	20,63 [11,49; 59,58]	0,2797

Следующим этапом проведен иммуноблоттинг с нормализацией на общий белок и полуколичественный анализ экспрессии адипокинов из образцов эпикардиальной и подкожной жировой ткани. На рисунке 32 представлены данные иммуноблоттинга с нормализацией на общий белок (часть А), и полуколичественного анализа (часть Б) экспрессии адипокинов (адипонектина, висфатина, оментина и резистина) в ЭЖТ (n=24) и ПЖТ (n=32) у пациентов с эпикардиальным (критерий по данным МСКТ объем ЭЖТ более $115,1 \text{ см}^3$) или висцеральным ожирением (критерий по данным МСКТ площадь ВЖТ более 130 см^2), и без ожирения. Анализ иммуноблоттинга и экспрессии лептина из жировой ткани не был проведен, так как не было достаточного количества белка для его детекции. Результаты иммуноблоттинга (рисунок часть А) показали, что уровень адипонектина в ПЖТ превышал таковой в ЭЖТ. При этом в ЭЖТ уровень адипонектина у пациентов без ЭО был несколько выше, что согласуется с протективной функцией данного белка (рисунок часть Б). Висфатин преимущественно экспрессировался в ЭЖТ (рисунок часть А), однако в ПЖТ его экспрессия у пациентов с ВО превышала такую у больных без него, хотя статистической значимости данные различия не достигли ($p=0,09$, рисунок часть Б).



А – иммуноблоттинг с нормализацией на общий белок;
 Б – полуколичественный анализ экспрессии адипокинов в жировой ткани

Рисунок 32 – Данные иммуноблоттинга с нормализацией на общий белок и полуколичественного анализа экспрессии адипокинов (адипонектина, висфатина, оментина и резистина) в эпикардальной жировой и подкожной жировой ткани пациентов с пороком митрального клапана до хирургической коррекции

Оментин также характеризовался более высокой экспрессией в ЭЖТ (рисунок часть А) и тенденцией к повышенной экспрессии в ЭЖТ при наличии ЭО и ПЖТ у пациентов с ВО, хотя статистически значимых различий между группами выявлено не было (рисунок 32 Б). По аналогии с висфатином и оментином, уровень резистина был несколько выше в ЭЖТ в сравнении с ПЖТ (рисунок часть А), но его экспрессия в группах пациентов с ЭО/ВО и без него существенно не отличалась (рисунок часть Б).

Таким образом, у пациентов с пороком МК более высокий уровень лептина сыворотки крови характерен для лиц с висцеральным и эпикардальным ожирением, при этом более низкий уровень адипонектина характерен только для пациентов с висцеральным ожирением. Продемонстрирована связь между увеличением объемов обоих предсердий, нарушением ГПД ЛЖ, а также ухудшением систолической функции ПЖ и выраженностью нарушения адипокинового статуса пациентов. Более того, повышение уровня провоспалительного адипокина (лептина) и противовоспалительного адипокина (адипонектина) имеет ассоциацию с увеличением маркера фиброза миокарда – галектина-3. Связь повышения адипонектина с повышением маркера фиброза миокарда обусловлена компенсаторной экспрессией адипонектина в ответ на дезадаптивные структурно-функциональные нарушения камер сердца [2].

Несмотря на повышенный уровень адипокинов в сыворотке крови, экспрессия их генов в жировой ткани продолжается, что обусловлено резистентностью рецепторов к адипокинам при ожирении и, как следствие, нарушению связи между экспрессией генов адипокинов и их сывороточным содержанием, что было показано в настоящем исследовании [3].

При проведении иммуноблотинга с нормализацией на общий белок выявлено, что в ЭЖТ уровень адипонектина и висфатина у пациентов без ЭО был несколько выше, тогда как уровень оментина оказался выше у пациентов с ЭО. В ПЖТ наблюдалась несколько другая молекулярная картина: висфатин и оментин демонстрировали тенденцию к повышенной экспрессии у пациентов с ВО, тогда как уровни адипонектина между группами были сопоставимы. Таким образом, в обоих жировых депо присутствуют все четыре исследуемых адипокина, но выраженность их экспрессии варьируется в зависимости от типа ткани и наличия ожирения.

5.3 Периоперационная динамика показателей эхокардиографии у пациентов после хирургической коррекции приобретенного порока митрального клапана в зависимости от наличия висцерального и эпикардального ожирения

При сравнительной оценке динамики параметров ЭхоКГ между пациентами в зависимости от наличия ВО выявлено, что лица с площадью ВЖТ $>130 \text{ см}^2$ на 7 сутки послеоперационного периода имели значимо бóльший объем ЛП по сравнению с лицами без ВО ($p=0,0182$), однако без достоверных различий в дальнейших точках наблюдения в течение года после операции. Также различия в зависимости от наличия ВО затронули и массу миокарда ЛЖ, значение которой было больше у лиц с ВО через год после коррекции порока МК по сравнению с лицами без признаков ожирения ($p=0,0402$). Оценивая динамику структурно-функциональных особенностей правых камер сердца в зависимости от наличия или отсутствия ВО, отмечено, что через неделю после операции у лиц, имеющих синусовый ритм, были выявлены значимые различия в значении ГПД миокарда свободной стенки ПЖ, с более выраженным ее нарушением в группе с ВО ($p=0,017$). Также по данным 3D ЭхоКГ конечно-систолический объем (КСО) ПЖ на 7 сутки был больше в группе с ВЖТ $>130 \text{ см}^2$ ($p=0,036$), однако без значимых различий данного показателя в течение года после операции. Уровень рСДЛА также был выше в группе с ВО на 7-е сутки после операции ($p=0,047$) с отсутствием значимых различий между группами в последующем. Через месяц после операции значимо большая доля пациентов с регургитацией на ТК II степени относилась к группе с висцеральным ожирением ($n=5$, 17,2 % по сравнению с отсутствием таких пациентов в группе без ВО, $p=0,0285$). При оценке других параметров ЭхоКГ не было выявлено различий у пациентов на 7 сутки, через месяц и год после коррекции порока МК в зависимости от наличия висцерального ожирения. В таблице 35 представлены основные параметры трансторакальной ЭхоКГ в зависимости от наличия или отсутствия висцерального ожирения у пациентов после коррекции порока МК на 7 сутки.

Таблица 35 – Параметры ремоделирования сердца у пациентов на 7 сутки после коррекции порока митрального клапана в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного с использованием МСКТ (площадь висцеральной жировой ткани >130 см²)

Показатель	Висцеральное ожирение		p
	наличие (n=28)	отсутствие (n=21)	
Левые камеры сердца, Me [Q1; Q3]			
ЛП, см	4,8 [4,5; 5,22]	4,6 [4,2; 4,73]	0,075
Объем ЛП, мл	104,0 [89,0; 126,0]	81,0 [63,25; 84,75]	0,018
объем ЛП ind, мл/м ²	57,0 [44,0; 74,0]	49,0 [34,0; 60,0]	0,225
Масса миокарда ЛЖ, г	203,5 [182,0; 247,5]	175,0 [149,0; 218,0]	0,040
ГПД ЛЖ, %	12,8 [-15,45; -11,4]	-13,7 [-16,7; -11,28]	0,493
Правые камеры сердца, Me [Q1; Q3]			
Площадь ПП, см ²	21,2 [19,0; 26,27]	23,1 [16,75; 27,15]	0,874
Базальный размер ПЖ, см	4,0 [3,67; 4,2]	4,0 [3,6; 4,35]	0,930
ФИП ПЖ, %	36,5 [30,0; 43,0]	39,0 [36,0; 46,0]	0,315
TAPSE, см	1,4 [1,23; 1,5]	1,4 [1,2; 1,53]	0,960
pСДЛА, мм рт. ст.	33,5 [26,5; 41,0]	26,0 [24,0; 28,0]	0,047
TAPSE/pСДЛА, мм/ мм рт. ст.	0,41 [0,34; 0,5]	0,51 [0,42; 0,65]	0,114
ГПД свободной стенки ПЖ, %	-14,0 [-17,0; -10,0]	-17,6[-18,9; -15,15]	0,071
ГПД миокарда свободной стенки ПЖ у лиц с ФП/ТП, %	-14,7 [-17,45; -11,6]	-12,9 [-18,3; -8,9]	0,512
ГПД свободной стенки ПЖ у лиц с синусовым ритмом, %	-11,2 [-15,78; -8,73]	-18,0 [-18,95; -16,63]	0,017
КДО ПЖ (3D ЭхоКГ), мл,	109,0 [97,8; 131,25]	87,0 [79,25; 109,0]	0,093
КСО ПЖ (3D ЭхоКГ), мл	60,0 [52,5; 79,75]	49,5 [38,0; 58,0]	0,036
ФВ ПЖ (3D ЭхоКГ), %	40,0 [36,0; 45,0]	46,0 [40,0; 50,0]	0,160
Степень трикуспидальной регургитации, n (%)			
I	14 (48,3)	17 (77,3)	0,027
II	6 (20,7)	2 (9,1)	0,251
III	1 (3,4)	0	0,380
IV	0	0	–

При разделении пациентов на группы в зависимости от объема ЭЖТ, измеренного по данным МСКТ до коррекции порока, в динамике менее выраженное обратное послеоперационное ремоделирование миокарда наблюдалось в группе с объемом ЭЖТ $>115,1 \text{ см}^3$ по сравнению с группой без ЭО.

Отмечено, что ГПД миокарда ЛЖ на 7 сутки и через месяц после вмешательства была значимо хуже в группе с ЭО. При этом, у пациентов без избытка эпикардального жира произошло улучшение ГПД миокарда ЛЖ в динамике от месяца к году наблюдения на 12,2 % ($p=0,004$), тогда как значимой динамики в группе с ЭО не было.

Группа без ЭО характеризовалась уменьшением конечно-систолического объема ЛЖ на 14 % ($p=0,04$) через месяц после коррекции порока, в группе с ЭО данный параметр увеличился ($p=0,009$). Отмечено увеличение ударного объема ЛЖ в группе без ЭО на 15 % ($p=0,009$) от месяца к году наблюдения.

В группе без ЭО наблюдалось более выраженное обратное ремоделирование левых камер сердца спустя год после операции по сравнению с дооперационными значениями: индекс массы миокарда ЛЖ значимо уменьшился на 28 % ($p=0,003$), конечно-диастолический размер ЛЖ на 10,3 % ($p=0,01$), размер ЛП на 9,4 % ($p=0,002$) и индексированный объем ЛП на 33,6 % ($p=0,004$). Тогда как у лиц с ЭО данные показатели значимо не изменились.

Через месяц после операции у лиц с ЭО имело место более высокий уровень рСДЛА по сравнению с пациентами без ЭО ($p=0,047$). Имело место более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА (TAPSE/рСДЛА) в группе с объемом ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ ($p=0,02$) на 7 сутки после коррекции порока, в последующем между группами различия были нивелированы.

Показатель систолической функции ПЖ (TAPSE) через неделю после коррекции порока снижен ввиду имплантации опорного кольца по поводу ВНТК. Однако, в группе без ЭО отмечалось увеличение TAPSE от 1,4 [1,2; 1,72] до 1,65 [1,5; 1,9] см ($p=0,002$) в период от 1 месяца к году после операции, в то время как в группе с ЭО, с исходно более низким значением TAPSE, значимого увеличения

TAPSE в динамике не наблюдалось. Доля пациентов, имеющих через год III степень недостаточности ТК, значимо преобладала в группе с ЭО ($p=0,04$) (таблица 36).

При оценке динамики послеоперационного ремоделирования правых камер сердца в группе с объемом ЭЖТ $< 115,1 \text{ см}^3$ (без ЭО) от месяца к году увеличился ударный объем ПЖ на 76 % ($p=0,003$), ФВ ПЖ на 6,5 % ($p=0,04$) и ФИП ПЖ на 12,2 % ($p=0,005$), без значимой динамики в группе с ЭО.

Для подтверждения ассоциации величины объема ЭЖТ с характером ремоделирования сердца после коррекции порока, выполнен линейный регрессионный анализ. Так, увеличение объема ЭЖТ на 1 см^3 ассоциировано с ухудшением ГПД миокарда ЛЖ на В-коэффициент = 0,01855 ($p=0,047$) через месяц после операции.

С помощью регрессионного анализа подтверждена связь ЭО с изменением правых отделов сердца в раннем послеоперационном периоде. Так, увеличение объема ЭЖТ на 1 см^3 ассоциировано с увеличением объема ПП на В-коэффициент = 0,2759 ($p=0,005$) через неделю и ПП на В-коэффициент = 0,2251 ($p=0,0303$) через месяц после операции, а также с увеличением конечного систолического и диастолического объема ПЖ по данным 3D ЭхоКГ на В-коэффициент = 0,1635 ($p=0,016$) и В-коэффициент = 0,2332 ($p=0,016$) спустя неделю после вмешательства, соответственно.

Кроме того, увеличение объема ЭЖТ на 1 см^3 ассоциировано с увеличением площади ПП на В-коэффициент = 0,04221 ($p=0,0308$), увеличением базального размера ПЖ на В-коэффициент = 0,00321 ($p=0,039$) через 1 год после коррекции порока МК.

Таблица 36 – Сравнительный анализ динамики параметров трансторакальной эхокардиографии пациентов после коррекции приобретенного порока митрального клапана в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, оцененного с помощью МСКТ (объем эпикардиальной жировой ткани >115,1 см³)

Показатель	Объем ЭЖТ								р между группами	р – динамика при объеме ЭЖТ >115,1 см ³	р – динамика при объеме ЭЖТ ≤115,1 см ³
	>115,1 см ³ (n=17)				≤115,1 см ³ (n=34 до операции и n=32 в динамике)						
	до операции	7 сутки	24 дня	1 год	до операции	7 сутки	24 дня	1 год			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
Левые отделы сердца, Ме [Q1; Q3]											
ММ ЛЖ, г	295,0 [199,75; 344,3]	-	217,0 [177,5; 287]	240,0 [182; 304]	229,0 [175; 297]	-	175,0 [138,3; 204,8]	183,0 [153; 221]	p _{1/5} =0,16 p _{3/7} =0,03 p _{4/8} =0,04	p _{1/3} =0,06 p _{1/4} =0,08 p _{3/4} =0,97	p _{5/7} =0,006 p _{5/8} =0,009 p _{7/8} =0,69
ИММ ЛЖ, г/м ²	140,0 [103; 166,5]	-	109,0 [95; 144,8]	116,0 [89,5; 145,3]	129,0 [108; 155]	-	92,0 [82; 123]	101,0 [86; 111]	p _{1/5} =0,84 p _{3/7} =0,18 p _{4/8} =0,13	p _{1/3} =0,12 p _{1/4} =0,10 p _{3/4} =0,78	p _{5/7} =0,003 p _{5/8} =0,003 p _{7/8} =0,48
КСР ЛЖ, см	4,0 [3,5; 4,5]	3,5 [3,2; 3,8]	3,7 [3,4; 4,2]	3,9 [3,1; 4,3]	3,8 [3,1; 4,0]	3,4 [3,1; 3,9]	3,2 [3; 3,6]	3,3 [3,0; 3,5]	p _{1/5} =0,09 p _{2/6} =0,52 p _{3/7} =0,007 p _{4/8} =0,04	p _{1/2} =0,009 p _{1/3} =0,62 p _{1/4} =0,07 p _{2/3} =0,02 p _{2/4} =0,39 p _{3/4} =0,37	p _{5/6} =0,39 p _{5/7} =0,03 p _{5/8} =0,11 p _{6/7} =0,06 p _{6/8} =0,12 p _{7/8} =0,43

Продолжение таблицы 36

Показатель	Объем ЭЖТ								р между группами	р – динамика при объеме ЭЖТ >115,1 см ³	р – динамика при объеме ЭЖТ ≤115,1 см ³
	>115,1 см ³ (n=17)				≤115,1 см ³ (n=34 до операции и n=32 в динамике)						
	до операции	7 сутки	24 дня	1 год	до операции	до операции	7 сутки	24 дня			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
КДР ЛЖ, см	5,9 [5,5; 6,3]	5,2 [4,7; 5,8]	5,2 [4,9; 5,9]	5,6 [5,0; 6,0]	5,8 [4,9; 6,7]	5,0 [4,67; 5,4]	4,9 [4,6; 5,3]	5,2 [4,9; 5,4]	p _{1/5} =0,45 p _{2/6} =0,68 p _{3/7} =0,05 p _{4/8} =0,08	p _{1/2} <0,001 p _{1/3} =0,01 p _{1/4} =0,06 p _{2/3} =0,03 p _{2/4} =0,04 p _{3/4} =0,87	p _{5/6} <0,001 p _{5/7} <0,001 p _{5/8} =0,01 p _{6/7} =0,05 p _{6/8} =0,37 p _{7/8} =0,02
КСО ЛЖ, мЛ	50,0 [41,8; 62,5]	54,0 [36,3; 62,3]	58,5 [39,0; 71,0]	55,5 [35,5; 70,0]	43,0 [34,5; 58,0]	36,5 [27,0; 47,0]	37,0 [32,75; 49,0]	37,0 [30,0; 51,0]	p _{1/5} =0,16 p _{2/6} =0,009 p _{3/7} =0,02 p _{4/8} =0,13	p _{1/2} =0,24 p _{1/3} =0,74 p _{1/4} =0,53 p _{2/3} =0,009 p _{2/4} =0,43 p _{3/4} =0,45	p _{5/6} =0,24 p _{5/7} =0,04 p _{5/8} =0,27 p _{6/7} =0,37 p _{6/8} =0,09 p _{7/8} =0,94
КДО ЛЖ, мЛ	142,0 [97,75; 167,5]	112,0 [84,75; 132,0]	126,5 [87,0; 142,5]	113,0 [89,5; 136,0]	126,0 [93,5; 153,0]	81,5 [69,0; 105,0]	99,0 [77,25; 118,0]	104,0 [89,0; 125,0]	p _{1/5} =0,39 p _{2/6} =0,02 p _{3/7} =0,05 p _{4/8} =0,61	p _{1/2} =0,02 p _{1/3} =0,07 p _{1/4} =0,05 p _{2/3} =0,04 p _{2/4} =0,91 p _{3/4} =0,29	p _{5/6} <0,001 p _{5/7} <0,001 p _{5/8} =0,12 p _{6/7} =0,005 p _{6/8} <0,001 p _{7/8} =0,02

Продолжение таблицы 36

Показатель	Объем ЭЖТ								р между группами	р – динамика при объеме ЭЖТ >115,1 см ³	р – динамика при объеме ЭЖТ ≤115,1 см ³
	>115,1 см ³ (n=17)				≤115,1 см ³ (n=34 до операции и n=32 в динамике)						
	до операции	7 сутки	24 дня	1 год	до операции	до операц ии	7 сутки	24 дня			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
ФВ ЛЖ, %	61,0 [55,75; 64,5]	53,0 [47,5; 59,5]	54,0 [46,5; 59,5]	59,5 [45,5; 66]	64,0 [59,75; 66,5]	57,0 [46,0; 64,0]	60,0 [52,0; 62,5]	63,5 [56,0; 68,0]	p _{1/5} =0,10 p _{2/6} =0,46 p _{3/7} =0,08 p _{4/8} =0,31	p _{1/2} =0,02 p _{1/3} =0,005 p _{1/4} =0,56 p _{2/3} =0,86 p _{2/4} =0,24 p _{3/4} =0,11	p _{5/6} <0,001 p _{5/7} =0,04 p _{5/8} =0,30 p _{6/7} =0,007 p _{6/8} =0,03 p _{7/8} =0,05
ЛП, см	5,8 [5,15; 6,65]	5,2 [4,8; 5,72]	5,2 [4,55; 5,65]	5,6 [4,95; 6,1]	5,2 [4,5; 5,6]	4,5 [4,2; 4,7]	4,45 [4,05; 4,7]	4,7 [4,2; 5,0]	p _{1/5} =0,01 p _{2/6} <0,001 p _{3/7} =0,002 p _{4/8} <0,001	p _{1/2} =0,02 p _{1/3} =0,002 p _{1/4} =0,23 p _{2/3} =0,47 p _{2/4} =0,31 p _{3/4} =0,18	p _{5/6} <0,001 p _{5/7} <0,001 p _{5/8} =0,002 p _{6/7} =0,60 p _{6/8} =0,38 p _{7/8} =0,005
Объем ЛП, мЛ	149,0 [113,25; 209,75]	125,0 [105,5; 176,5]	110 [94,25; 144,75]	137,5 [97,5; 174,5]	114,0 [97,5; 144]	81,0 [62,0; 89,75]	67,5 [59; 83]	75,0 [65; 84]	p _{1/5} =0,04 p _{2/6} <0,001 p _{3/7} =0,001 p _{4/8} =0,001	p _{1/2} =0,13 p _{1/3} <0,001 p _{1/4} =0,15 p _{2/3} =0,21 p _{2/4} =0,91 p _{3/4} =0,91	p _{5/6} =0,004 p _{5/7} <0,001 p _{5/8} =0,005 p _{6/7} =0,001 p _{6/8} =0,75 p _{7/8} =0,28

Продолжение таблицы 36

Показатель	Объем ЭЖТ								р между группами	р – динамика при объеме ЭЖТ >115,1 см ³	р – динамика при объеме ЭЖТ ≤115,1 см ³
	>115,1 см ³ (n=17)				≤115,1 см ³ (n=34 до операции и n=32 в динамике)						
	до операции	7 сутки	24 дня	1 год	до операции	до операции	7 сутки	24 дня			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
ЛПInd, мл/м ²	74 [55; 93,5]	70,0 [52,5; 99,25]	56 [46,5; 61]	59 [45,75; 85]	61,0 [50; 75]	46,0 [35,0; 54,0]	35,5 [33; 44]	40,5 [34; 47]	p _{1/5} =0,16 p _{2/6} =0,004 p _{3/7} =0,005 p _{4/8} =0,01	p _{1/2} =0,82 p _{1/3} =0,04 p _{1/4} =0,15 p _{2/3} =0,008 p _{2/4} =0,008 p _{3/4} =1,0	p _{5/6} =0,03 p _{5/7} <0,001 p _{5/8} =0,004 p _{6/7} =0,03 p _{6/8} =0,53 p _{7/8} =0,45
ГПД миокарда ЛЖ, %	- 15,6 [- 18,9; -13,37]	- 12,1 [-13,55; -10,15]	- 12,35 [- 14; -9,9]	-15,6 [-17,12; -11,37]	- 19,0 [- 21,37; - 13,25]	-14,3 [-16,4; -11,6]	- 15,1 [- 16,2; - 13,4]	-17,2 [-18,2; -14,8]	p _{1/5} =0,09 p _{2/6} =0,04 p _{3/7} =0,008 p _{4/8} =0,10	p _{1/2} =0,20 p _{1/3} =0,22 p _{1/4} =1,0 p _{2/3} =0,67 p _{2/4} =0,14 p _{3/4} =0,56	p _{5/6} <0,001 p _{5/7} =0,02 p _{5/8} =0,02 p _{6/7} =0,21 p _{6/8} =0,005 p _{7/8} =0,004
Правые отделы сердца, Ме [Q1; Q3]											
Объем ПП, мл	96,0 [75,75; 113,25]	78,0 [68,0; 99,0]	73,0 [60; 95]	88,0 [62,5; 111,5]	65,0 [50; 86]	53,0 [42,5; 76,5]	50,0 [40,25; 60,25]	55,5 [50,5; 64]	p _{1/5} =0,01 p _{2/6} =0,006 p _{3/7} =0,003 p _{4/8} =0,02	p _{1/2} =0,04 p _{1/3} =0,04 p _{1/4} =0,02 p _{2/3} =0,62 p _{2/4} =0,31 p _{3/4} =0,84	p _{5/6} =0,20 p _{5/7} =0,007 p _{5/8} =0,08 p _{6/7} =0,74 p _{6/8} =0,92 p _{7/8} =0,32

Продолжение таблицы 36

Показатель	Объем ЭЖТ								р между группами	р – динамика при объеме ЭЖТ >115,1 см ³	р – динамика при объеме ЭЖТ ≤115,1 см ³
	>115,1 см ³ (n=17)				≤115,1 см ³ (n=34 до операции и n=32 в динамике)						
	до операции	7 сутки	24 дня	1 год	до операции	до операции	7 сутки	24 дня			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
S ПП, см ²	27,8 [24,0; 30,5]	23,7 [20,82; 32,55]	22,5 [19,9; 29,5]	25 [18,75; 28,85]	23,8 [16,9; 25,75]	19,0 [16,0; 23,1]	18 [16,45; 19,92]	19,35 [18; 22]	p _{1/5} =0,09 p _{2/6} =0,006 p _{3/7} =0,02 p _{4/8} =0,07	p _{1/2} =0,44 p _{1/3} =0,07 p _{1/4} =0,69 p _{2/3} =0,81 p _{2/4} =0,63 p _{3/4} =0,31	p _{5/6} =0,15 p _{5/7} =0,16 p _{5/8} =0,46 p _{6/7} =0,87 p _{6/8} =0,60 p _{7/8} =0,68
ППind, мл/м ²	49,0 [37,25; 61,5]	40,0 [32,0; 51,0]	39,0 [30,5; 48]	45,5 [32; 54,5]	36,5 [29; 44]	29,0 [23,0; 33,0]	26,5 [22,5; 34,5]	30,5 [27,5; 34,5]	p _{1/5} =0,05 p _{2/6} =0,03 p _{3/7} =0,02 p _{4/8} =0,04	p _{1/2} =0,04 p _{1/3} =0,01 p _{1/4} =0,02 p _{2/3} =0,93 p _{2/4} =0,51 p _{3/4} =0,73	p _{5/6} =0,36 p _{5/7} =0,07 p _{5/8} =0,07 p _{6/7} =0,41 p _{6/8} =0,65 p _{7/8} =0,38
Базальный размер ПЖ, см	3,9 [3,37; 4,27]	4,2 [3,85; 4,35]	4,0 [3,67; 4,32]	4,2 [3,95; 4,4]	3,5 [3,17; 4,0]	3,9 [3,65; 4,0]	3,6 [3,2; 3,8]	3,8 [3,6; 4,2]	p _{1/5} =0,39 p _{2/6} =0,11 p _{3/7} =0,02 p _{4/8} =0,04	p _{1/2} =0,12 p _{1/3} =0,87 p _{1/4} =0,40 p _{2/3} =0,06 p _{2/4} =0,74 p _{3/4} =0,13	p _{5/6} =0,20 p _{5/7} =0,98 p _{5/8} =0,71 p _{6/7} =0,07 p _{6/8} =0,13 p _{7/8} =0,15

Продолжение таблицы 36

Показатель	Объем ЭЖТ								р между группами	р – динамика при объеме ЭЖТ >115,1 см ³	р – динамика при объеме ЭЖТ ≤115,1 см ³
	>115,1 см ³ (n=17)				≤115,1 см ³ (n=34 до операции и n=32 в динамике)						
	до операции	7 сутки	24 дня	1 год	до операции	до операции	7 сутки	24 дня			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
ФИП ПЖ, %	38,0 [30,5; 45]	34,0 [29,5; 41,0]	42,0 [36,75; 46,25]	41,5 [36,0; 47,0]	45,0 [36,8; 48,5]	39,0 [35,25; 44,25]	41,0 [38,5; 43,5]	46,0 [40,5; 48,0]	p _{1/5} =0,13 p _{2/6} =0,17 p _{3/7} =0,96 p _{4/8} =0,28	p _{1/2} =0,34 p _{1/3} =0,38 p _{1/4} =0,25 p _{2/3} =0,31 p _{2/4} =0,25 p _{3/4} =0,21	p _{5/6} =0,007 p _{5/7} =0,17 p _{5/8} =0,23 p _{6/7} =0,58 p _{6/8} =0,08 p _{7/8} =0,005
ТАРСЕ, см	1,6 [1,5; 1,9]	1,3 [1,1; 1,5]	1,5 [1,1; 1,65]	1,5 [1,2; 1,7]	2,0 [1,7; 2,3]	1,5 [1,3; 1,6]	1,4 [1,2; 1,72]	1,65 [1,5; 1,9]	p _{1/5} =0,02 p _{2/6} =0,16 p _{3/7} =0,86 p _{4/8} =0,12	p _{1/2} =0,02 p _{1/3} =0,04 p _{1/4} =0,23 p _{2/3} =0,21 p _{2/4} =0,17 p _{3/4} =0,73	p _{5/6} <0,001 p _{5/7} <0,001 p _{5/8} =0,009 p _{6/7} =0,004 p _{6/8} =0,004 p _{7/8} =0,002
рСДЛА, мм рт. ст.	50,0 [41,0; 61,25]	33,0 [25,75; 40,5]	33,0 [28,75; 38,5]	33,0 [26,5; 42,5]	42,0 [31,0; 60,0]	28,0 [24,0; 31,0]	28,0 [22,0; 30,0]	29,0 [24,0; 34,5]	p _{1/5} =0,45 p _{2/6} =0,13 p _{3/7} =0,047 p _{4/8} =0,43	p _{1/2} <0,001 p _{1/3} =0,001 p _{1/4} =0,008 p _{2/3} =0,75 p _{2/4} =0,96 p _{3/4} =0,48	p _{5/6} <0,001 p _{5/7} <0,001 p _{5/8} <0,001 p _{6/7} =0,44 p _{6/8} =0,06 p _{7/8} =0,19

Продолжение таблицы 36

Показатель	Объем ЭЖТ								р между группами	р – динамика при объеме ЭЖТ >115,1 см ³	р – динамика при объеме ЭЖТ ≤115,1 см ³
	>115,1 см ³ (n=17)				≤115,1 см ³ (n=34 до операции и n=32 в динамике)						
	до операции	7 сутки	24 дня	1 год	до операции	до операции	7 сутки	24 дня			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
Сопряжение ПЖ–ЛА, мм/мм рт. ст.	0,32 [0,26; 0,49]	0,37 [0,33; 0,46]	0,37 [0,35; 0,52]	0,39 [0,32; 0,60]	0,42 [0,3; 0,63]	0,5 [0,42; 0,65]	0,52 [0,4; 0,65]	0,55 [0,41; 0,71]	p _{1/5} =0,18 p _{2/6} =0,02 p _{3/7} =0,09 p _{4/8} =0,24	p _{1/2} =0,02 p _{1/3} =0,19 p _{1/4} =0,02 p _{2/3} =0,31 p _{2/4} =0,63 p _{3/4} =0,58	p _{5/6} =1,0 p _{5/7} =0,67 p _{5/8} =0,22 p _{6/7} =0,47 p _{6/8} =0,19 p _{7/8} =0,26
ГПД свободной стенки ПЖ, %	- 17,0 [- 23,3; - 13,47]	-12,55 [- 15,4; - 10,6]	- 15,55 [- 16,8; -13,65]	- 15,1 [-19,17; -13,92]	- 18,55 [- 24,3; -16]	-16,9 [- 18,8; - 14,0]	- 17,25 [- 19,9; - 16,5]	17,9 [-22,2; -15,47]	p _{1/5} =0,29 p _{2/6} =0,15 p _{3/7} =0,08 p _{4/8} =0,09	p _{1/2} =0,80 p _{1/3} =0,69 p _{1/4} =0,33 p _{2/3} =0,30 p _{2/4} =0,43 p _{3/4} =0,56	p _{5/6} <0,001 p _{5/7} =0,09 p _{5/8} =0,12 p _{6/7} =0,14 p _{6/8} =0,70 p _{7/8} =0,71
КДО ПЖ, мл 3D ЭхоКГ	116,0 [60,5; 121,25]	129,0 [113,0; 138,75]	128 [87,25; 135]	136,0 [118,0; 167,0]	96,5 [74; 122,5]	96,0 [81,5; 109,75]	86,5 [75; 117]	129,5 [112,0; 153,0]	p _{1/5} =0,87 p _{2/6} =0,03 p _{3/7} =0,04 p _{4/8} =0,77	p _{1/2} =0,47 p _{1/3} =0,54 p _{1/4} =0,31 p _{2/3} =0,68 p _{2/4} =1,0 p _{3/4} =0,63	p _{5/6} =0,11 p _{5/7} =0,28 p _{5/8} =0,13 p _{6/7} =0,10 p _{6/8} =0,01 p _{7/8} =0,01

Продолжение таблицы 36

Показатель	Объем ЭЖТ								р между группами	р – динамика при объеме ЭЖТ >115,1 см ³	р – динамика при объеме ЭЖТ ≤115,1 см ³
	>115,1 см ³ (n=17)				≤115,1 см ³ (n=34 до операции и n=32 в динамике)						
	до операции	7 сутки	24 дня	1 год	до операции	до операции	7 сутки	24 дня			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
КСО ПЖ, мл 3D ЭхоКГ	59,0 [36; 67,5]	76,0 [56,75; 83,25]	70,0 [41,75; 83]	73,0 [61,0; 100,0]	52,5 [41,5; 64,5]	53,5 [43,0; 87,0]	47,5 [35,0; 69,0]	67,0 [53,0; 87,0]	p _{1/5} =0,85 p _{2/6} =0,04 p _{3/7} =0,19 p _{4/8} =0,46	p _{1/2} =0,78 p _{1/3} =0,91 p _{1/4} =0,44 p _{2/3} =0,13 p _{2/4} =0,38 p _{3/4} =0,33	p _{5/6} =0,39 p _{5/7} =0,21 p _{5/8} =0,23 p _{6/7} =0,28 p _{6/8} =0,08 p _{7/8} =0,06
УО ПЖ, мл 3D ЭхоКГ	50,0 [31,75; 55,0]	48,0 [42,25; 59,5]	55,0 [44,25; 56,75]	59,0 [51,0; 76,0]	42,0 [37,5; 62,0]	46,0 [36,25; 50,75]	37,5 [34,0; 48,0]	66,0 [59,25; 77,75]	p _{1/5} =0,55 p _{2/6} =0,45 p _{3/7} =0,04 p _{4/8} =0,43	p _{1/2} =0,26 p _{1/3} =0,15 p _{1/4} =0,06 p _{2/3} =0,13 p _{2/4} =0,25 p _{3/4} =1,0	p _{5/6} =0,15 p _{5/7} =0,33 p _{5/8} =0,10 p _{6/7} =0,06 p _{6/8} =0,004 p _{7/8} =0,003
ФВ ПЖ, % 3D ЭхоКГ	46,0 [37,0; 47,75]	38,0 [35,25; 40,5]	45,0 [35,75; 45,75]	47,0 [42,0; 50,0]	48,5 [43,0; 54,0]	45,0 [38,5; 48,75]	46,0 [42,0; 49,0]	49,0 [44,0; 53,0]	p _{1/5} =0,09 p _{2/6} =0,12 p _{3/7} =0,25 p _{4/8} =0,27	p _{1/2} =0,34 p _{1/3} =0,49 p _{1/4} =0,50 p _{2/3} =0,81 p _{2/4} =0,13 p _{3/4} =0,12	p _{5/6} =0,005 p _{5/7} =0,05 p _{5/8} =0,61 p _{6/7} =0,91 p _{6/8} =0,04 p _{7/8} =0,04

Продолжение таблицы 36

Показатель	Объем ЭЖТ								р между группами	р – динамика при объеме ЭЖТ >115,1 см ³	р – динамика при объеме ЭЖТ ≤115,1 см ³
	>115,1 см ³ (n=17)				≤115,1 см ³ (n=34 до операции и n=32 в динамике)						
	до операции	7 сутки	24 дня	1 год	до операции	до операции	7 сутки	24 дня			
	1	2	3	4	5	6	7	8			
1 степень	5 (29,4)	8 (47,1)	6 (35,3)	9 (52,9)	19 (59,4)	23 (71,9)	22 (68,8)	18 (56,3)	p _{1/5} =0,01 p _{2/6} =0,16 p _{3/7} =0,04 p _{4/8} =1,0	–	–
2 степень	7 (41,2)	3 (17,6)	3 (17,6)	0 (0)	4 (12,5)	5 (15,6)	2 (5,9)	4 (12,5)	p _{1/5} =0,01 p _{2/6} =0,75 p _{3/7} =0,15 p _{4/8} =0,13	–	–
3 степень	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)	2 (11,8)	6 (18,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p _{1/5} =0,61 p _{2/6} =0,15 p _{4/8} =0,04	–	–
4 степень	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p _{1/5} =0,48 p _{4/8} =0,82	–	–

При поиске факторов, связанных с более выраженным нарушением ГПД миокарда свободной стенки ПЖ спустя год после операции, результаты однофакторного регрессионного анализа продемонстрировали ассоциацию анамнеза курения с 6,5-кратным увеличением шансов нарушения данного показателя (95 % ДИ 1,0936–38,6341, $p=0,03$). Также уровень рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше до операции ассоциирован с увеличением шансов в 5,1 раз наличия нарушенной ГПД свободной стенки ПЖ спустя год после операции (95 % 1,0185–25,5370, $p=0,047$).

Подводя итог данного раздела, стоит отметить, что наличие ВО у пациентов, подвергающихся коррекции порока МК, только в течение первой недели отражалось на менее благоприятном обратном ремоделировании ЛП, КДО ПЖ и уровне рСДЛА, и у лиц с синусовым ритмом на выраженности нарушения ГПД миокарда свободной стенки ПЖ. К месяцу после операции имели место различия только по такому показателю, как недостаточность ТК. К году наблюдения после операции пациенты различались только по массе миокарда ЛЖ, большее значение которой характеризовало лиц с ВО.

После коррекции приобретенного порока МК пациенты с ЭО имеют значительно большие объемы левых отделов сердца, более нарушенную ГПД миокарда ЛЖ, а также большие объемы правых камер сердца и более низкий параметр сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА по сравнению с пациентами без признаков ожирения.

После операции более выраженная положительная динамика обратного ремоделирования миокарда левых отделов сердца и улучшения функции ПЖ наблюдалась в группе без ЭО. Стоит отметить, что в течение года после коррекции порока у 35,3 % в группе с ЭО и у 31,3 % из группы без ЭО восстановился синусовый ритм после коррекции порока МК ($p>0,05$). Однако, ритм ФП/ТП через год после операции все еще значимо чаще встречался в группе с ЭО, что, также могло оказывать влияние на характер ремоделирования сердца. Разделение по факту наличия ВО не позволило нам оценить различия по отдаленной динамике послеоперационного ремоделирования. Вышеуказанные закономерности были

обнаружены при анализе пациентов в группах, разделенных по факту ЭО, в связи с чем важно оценивать не только висцеральное, но и эпикардальное ожирение.

5.4 Особенности течения послеоперационного периода у пациентов после коррекции порока митрального клапана в зависимости от наличия висцерального и эпикардального ожирения

В рамках данного раздела исследования изучались осложнения раннего и отдаленного послеоперационного периода у пациентов после коррекции порока МК в зависимости от наличия ВО и ЭО. Значимых различий между группами в зависимости от наличия ВО по частоте ранних послеоперационных осложнений не выявлено. Больше случаев послеоперационной ОНМК/ТИА в группе с ЭО ($p=0,043$) можно связать с более частым наличием ФП/ТП у пациентов этой группы ($p=0,014$). Летальный исход после коррекции порока МК на этапе стационарного лечения обусловлен послеоперационным кровотечением, нарастанием СН с развитием синдрома полиорганной недостаточности, фибрилляции желудочков и смерти. Данный пациент не имел признаков ни висцерального, ни эпикардального ожирения до оперативного вмешательства. Один пациент, имеющий и ВО, и ЭО, был двукратно в течение года после операции госпитализирован по поводу пароксизма ФП с восстановлением синусового ритма. Один пациент, также имеющий ВО и ЭО, был трижды госпитализирован с пароксизмом ФП – безуспешные попытки восстановления синусового ритма. Трое пациентов из групп с ВО и ЭО были однократно госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН. После коррекции порока у одного пациента в группе без ЭО имела место дисфункция протеза, потребовавшая повторного хирургического вмешательства спустя 6 месяцев после операции. При этом пациент не имел признаков ожирения (таблица 37, 38).

Таблица 37 – Причины повторных госпитализаций и функциональное состояние пациентов в течение года после коррекции митрального порока в зависимости от наличия висцерального (площадь ВЖТ > 130 см²) и эпикардального ожирения (объем ЭЖТ > 115,1 см³), оцененных дооперационно с использованием МСКТ, n (%)

Показатель	Висцеральное ожирение			Объем ЭЖТ		
	наличие (n=29)	отсутствие (n=22)	p	> 115,1 см ³ (n=17)	≤ 115,1 см ³ (n=34)	p
Госпитализации по поводу декомпенсации ХСН	3 (10,7)	0 (0)	0,125	3 (17,6)	0 (0)	0,015
Госпитализации по поводу срыва ритма	2 (7,1)	0 (0)	0,216	2 (11,8)	0 (0)	0,049
Дисфункция механического протеза МК,	0 (0)	1 (4,8)	0,248	0 (0)	1 (3,1)	0,257
ФК ХСН						
I	17 (60,7)	13 (61,9)	0,933	9 (52,9)	21 (65,6)	0,391
II	9 (32,1)	7 (33,3)	0,930	6 (35,3)	10 (31,2)	0,776
III	1 (3,6)	1 (4,8)	0,837	1 (5,9)	1 (3,1)	0,646
IV	1 (3,6)	0 (0)	0,386	1 (5,9)	0 (0)	0,170

Через год после коррекции порока МК в группе с объемом ЭЖТ > 115,1 см³ было значимо больше пациентов, имеющих нарушение ритма ФП/ТП: 8 (47,1 %) пациентов vs 3 (9,4 %) пациентов, p=0,003. В течение года после коррекции порока из тех, кто выписался из стационара с ФП/ТП (n=20), у 4 (23,5 %) пациентов в группе с ЭО и 7 (21,9 %) пациентов в группе без ЭО восстановился синусовый ритм (p=0,1325). Значимых различий в ФК ХСН (NYHA) в зависимости от наличия или отсутствия ВО/ЭО через год после операции выявлено не было.

Таблица 38 – Осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов, подвергающихся коррекции митрального порока, в зависимости от наличия висцерального ожирения (площадь ВЖТ >130 см²) или наличия эпикардального ожирения (объем ЭЖТ >115,1 см³), оцененных дооперационно с помощью МСКТ, n (%)

Показатель	Висцеральное ожирение			Объем ЭЖТ		
	наличие (n=29)	отсутствие (n=22)	p	>115,1 см ³ (n=17)	≤ 115,1 см ³ (n=34)	p
ОНМК/ ТИА	2 (6,9)	0	0,216	2 (11,8)	0	0,043
Декомпенсация ХИГМ	3 (10,3)	1 (4,5)	0,485	3 (17,6)	1 (2,9)	0,074
Анемия с гемотрансфузией	4 (13,8)	4 (18,2)	0,604	1 (5,9)	7 (20,6)	0,166
Ритм ФП/ТП при выписке	12 (41,4)	6 (27,3)	0,44	11 (64,7)	9 (26,5)	0,014
Атриовентрикулярный узловой ритм	6 (20,7)	2 (9,1)	0,269	3 (17,6)	6 (17,6)	1,0
Частая ЖЭС	2 (6,9)	3 (13,6)	0,418	3 (17,6)	3 (8,8)	0,361
Имплантация ЭКС	2 (6,9)	0	0,216	1 (5,9)	1 (2,9)	0,613
Декомпенсация ХСН	5 (17,2)	5 (22,7)	0,552	3 (17,6)	7 (20,6)	0,767
Пневмония	5 (17,2)	3 (13,6)	0,740	4 (23,5)	5 (14,7)	0,440
Инфекционные осложнения	2 (6,9)	1 (4,5)	0,765	2 (11,8)	1 (2,9)	0,223
Гидроперикард	8 (27,6)	6 (27,3)	1	4 (23,5)	11 (32,4)	0,519
Гидроторакс	13(44,8)	12 (54,5)	0,462	7 (41,2)	20 (58,8)	0,239
Реоперация	1 (3,4)	0	0,386	0	1 (2,9)	0,479
Синдром полиорганной недостаточности	0	1 (4,5)	0,479	0	1 (2,9)	0,479
Летальный исход, n (%)	0	1 (4,5)	0,251	0	1 (2,9)	0,479

Таким образом, повторные госпитализации по поводу декомпенсации СН и нарушений ритма сердца значительно чаще наблюдались в группе с эпикардальным ожирением, что можно связать с бóльшим количеством в этой группе пациентов, имеющих в анамнезе ФП.

Переходя к обсуждению, необходимо подчеркнуть, что характер ремоделирования миокарда и состояние малого круга кровообращения для пациентов с ППС являются как показателями, отражающими степень компенсации/декомпенсации порока, так и критерием своевременности выполнения кардиохирургического вмешательства и, наконец, отражением его успеха.

На ранних стадиях заболевания, когда еще не развилась яркая клиническая картина ППС, не удастся выявить признаки структурно-функциональных нарушений камер сердца при проведении стандартного протокола ЭхоКГ, поскольку они развиваются на более поздней стадии ППС, когда, вероятно, уже произошло необратимое повреждение миокарда [65]. Хотя на ранней стадии ППС можно идентифицировать признаки миокардиального фиброза при проведении инвазивной биопсии ЛЖ, но данный метод не используется в рутинной клинической практике [65, 192]. Поэтому, для стратификации риска пациентов с ППС требуется расширение протоколов стандартных методов визуализации с оценкой структуры и функции не только ЛЖ, но и ПЖ, а также миокардиальной деформации, которая является ранним маркером неблагоприятного ремоделирования [65, 268].

Настоящее исследование в качестве модели для изучения факторов, влияющих на ремоделирование миокарда при ППС, включало пациентов с пороком МК, подвергающихся коррекции порока в условиях ИК [65]. При этом в качестве маркеров ремоделирования миокарда использовали как стандартные параметры трансторакальной ЭхоКГ, такие как размеры и объемы камер сердца, так и более расширенный протокол с оценкой деформации миокарда желудочков сердца (методика speckle-tracking), а также систолической функции ПЖ по данным двухмерной и трехмерной ЭхоКГ [65].

Известно, что ожирение вносит свой вклад в процесс миокардиального ремоделирования и сопряжено как с систолической, так и диастолической дисфункцией ЛЖ, что подтверждается многочисленными данными фундаментальных и прикладных исследований [265].

В физиологических условиях роль ВЖТ и ЭЖТ заключается в ее кардиозащитном эффекте, обладая метаболической, питательной, регуляторной и механической функциями [2, 65]. При этом, патологическое увеличение висцерального и эпикардиального жира представлено увеличением размера адипоцитов и их количества, что ведет к дисбалансу адипокинов, повышению провоспалительного профиля, приводящего к воспалению, повреждению тканей, гипертрофии и фиброзу кардиомиоцитов, эндотелиальной дисфункции и липотоксическим расстройствам [2, 16, 61, 63, 65, 171]. Избыточное количество именно ВЖТ является главным предиктором развития ремоделирования и гипертрофии ЛЖ, в то время как связь величины ИМТ с характером ремоделирования во многих работах отсутствует [2, 267].

Значимость результатов настоящего исследования определена тем, что в качестве маркеров ожирения были использованы площадь ВЖТ и объем ЭЖТ (оцененные с помощью МСКТ), которые продемонстрировали более высокую диагностическую ценность по сравнению с традиционными показателями, как окружность талии и ИМТ [65]. Одним из главных результатов исследования явилось подтверждение более выраженного ремоделирования левых камер сердца и нарушения ГПД ЛЖ при наличии ВО до коррекции порока МК [65].

Стоит отметить, что имеющиеся публикации, посвященные изучению структурно-функциональных нарушений камер сердца у лиц с ВО, анализируют, в основном, категорию пациентов с ИБС [38] и пациентов с СНсФВ ЛЖ [61, 63, 64].

В качестве связующего звена между ожирением и процессами кардиоваскулярного ремоделирования в настоящее время рассматривается и ЭЖТ [65]. Эпикардиальная жировая ткань, располагающаяся между миокардом и висцеральным перикардом, является активным эндокринным органом, которая с помощью биологически активных веществ способствует развитию структурно-

функциональных нарушений камер сердца [38, 65]. Увеличение объема ЭЖТ связано с нарушением метаболизма свободных жирных кислот, формированием воспалительного инфильтрата, электромеханическим изменениям в тканях, что, согласно данным ряда исследований, приводит к фиброзу, гипертрофии миокарда, увеличению камер сердца, дисфункции ЛЖ, ремоделированию ЛП и возникновению ФП, а также желудочковых нарушений ритма сердца [61, 65, 68].

В проведенном исследовании для пациентов с пороком МК, подвергающихся кардиохирургической коррекции, продемонстрирована связь увеличения объема ЭЖТ с увеличением размера ЛП, а также с наличием ФП/ТП до операции [65]. ЭЖТ является не только участником патологического ремоделирования камер сердца, но и самостоятельно провоцирующим фактором для ФП. При этом, для пациентов с ППС наличие ФП имеет многофакторный генез: за счет ремоделирования камер сердца, а также за счет самостоятельного проаритмогенного действия ЭЖТ.

Представленные данные схожи с результатами исследований других авторов, в котором увеличение толщины ЭЖТ сочетается с бóльшим объемом ЛП ($p < 0,01$) [129], а также с фиброзом ЛП, и превосходит по сравнению с ИМТ роль в развитии ФП [28, 65]. Необходимо отметить, что подобные закономерности были ранее описаны именно для пациентов с различными составляющими метаболического синдрома [28, 65, 68, 129]. В работе Ионина В.А. у пациентов с метаболическим синдромом и толщиной ЭЖТ $> 3,5$ мм риск развития ФП в ~ 4 раза выше, чем у лиц с меньшим значением данного показателя [60]. Предполагается, что причиной проаритмогенного действия ЭЖТ является жировая инфильтрация предсердий, ведущая к развитию фиброза [65, 83].

Важно отметить, что среди кардиохирургических пациентов данные о прогностической роли толщины ЭЖТ получены в основном для когорты со сложной коронарной патологией [14, 15]. В то время, как для когорты пациентов с ППС данные ограничиваются ассоциацией толщины ЭЖТ с наличием/выраженностью кальциноза клапанов левых камер сердца [164], и ассоциацией толщины ЭЖТ, измеренной с помощью ЭхоКГ, с выраженностью ремоделирования ЛЖ при тяжелом АС [144]. При этом, толщина ЭЖТ при возраст-

ассоциированных пороках напрямую связана с тяжестью коморбидного статуса (сахарный диабет и ожирение) и пожилым возрастом пациентов [144].

Существуют также данные о связи объема ЭЖТ (по данным трехмерной ЭхоКГ) с неблагоприятными сердечно-сосудистыми и неврологическими событиями спустя год после TAVI [178]. Еще в одном исследовании продемонстрировано, что пациенты, подвергающиеся TAVI, с низким объемом ЭЖТ ($< 49 \text{ см}^3$ под данным МСКТ) и высокой плотностью ЭЖТ (≥ -86 Ед) имели более высокую общую смертность ($p=0,02$ и $p=0,01$ соответственно), даже после корректировки на возраст, пол и клинические характеристики (ОШ 1,71, $p=0,02$ и ОШ 1,73, $p=0,03$, соответственно) [143].

Вышеописанное подтверждает актуальность и научную новизну результатов настоящего исследования, посвященных изучению связи объема ЭЖТ с характером миокардиального ремоделирования кардиохирургических пациентов с митральным пороком неинфекционного генеза [65].

В рамках комплексного анализа компонентов ВО проведена оценка их влияния на ремоделирование не только левых камер сердца, но и структурно-функциональные нарушения ПЖ, особенности внутрисердечной гемодинамики у пациентов ППС, что на настоящий момент изучено недостаточно [65]. Необходимо отметить, что имеющиеся в литературе данные, описывающие связь компонентов ВО и функции ПЖ, касаются в основном двух категорий пациентов: 1) с СД 2 типа [142] и 2) с легочной артериальной гипертензией [172]. При этом, методом оценки толщины ЭЖТ в данных исследованиях была ЭхоКГ [65].

В настоящем диссертационном исследовании впервые продемонстрирована ассоциация различных компонентов ВО с нарушением систолической функции ПЖ у кардиохирургических пациентов с пороком МК [65]. По данным трехмерной ЭхоКГ лица с пороком МК и ВО характеризовались более выраженным снижением ФВ ПЖ до коррекции порока, а увеличение объема ЭЖТ также ассоциировалось с уменьшением систолической функции ПЖ по данным двумерной ЭхоКГ (TAPSE) по сравнению с пациентами без ВО или ЭО [2, 65].

Периоперационное обратное ремоделирование миокарда является зеркалом функционального статуса, качества жизни и прогноза кардиохирургических пациентов с приобретенным пороком МК [1, 13, 17]. При изучении связи ВО, в том числе ЭО, с характером послеоперационного ремоделирования камер сердца, отмечен более выраженный вклад на протяжении года после операции именно объема ЭЖТ в неблагоприятную динамику миокардиального ремоделирования. Пациенты с ЭО после коррекции приобретенного порока МК характеризовались бóльшими объемами левых и правых камер сердца, более выраженным нарушением ГПД ЛЖ и сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА по сравнению с пациентами без ЭО.

На фоне ожирения имеет место повышенный уровень лептина, напрямую коррелирующий с показателем ИМТ [2, 74]. При этом, концентрация в сыворотке крови противовоспалительного адипокина-адипонектина снижена, а синтез адипонектина в адипоцитах повышен, что в совокупности обусловлено компенсаторным механизмом для предотвращения дополнительного роста жировой ткани [2, 183]. Именно данными механизмами в настоящем исследовании объясняется повышение уровня лептина и снижение уровня адипонектина в сыворотке крови при наличии ВО у пациентов с пороком МК. Но механизм обратной связи до сих пор требует изучения [2].

Существуют данные об эффекте лептина на миокард с позиции его влияния на развитие гипертрофии кардиомиоцитов и воспалительного процесса, однако подтвержден и кардиозащитный эффект лептина от липотоксичности [106]. В настоящем диссертационном исследовании увеличение уровня лептина ассоциировалось с уменьшением ФВ ПЖ и ухудшением ГПД миокарда ЛЖ [3]. Таким образом, ранее выявленная связь количественного увеличения висцеральной и эпикардиальной жировой ткани с ремоделированием миокарда левых и правых отделов сердца может быть связана именно с провоспалительной активностью жировой ткани [2, 65].

Доказан антиоксидантный эффект адипонектина, а также его способность влиять на ингибирование апоптоза и процессы фиброза миокарда. При этом,

существует, так называемый «парадокс адипонектина», заключающийся в спорной прогностической роли адипонектина при сердечно-сосудистых заболеваниях [167]. Связи между уровнем адипонектина сыворотки крови и объемом ЭЖТ в настоящей диссертационной работе также найдено не было. При этом продемонстрирована положительная связь уровня адипонектина с дезадаптивным ремоделированием миокарда в виде увеличения индексированных объемов ЛП и ПП [2].

Как известно, компенсаторная экспрессия адипонектина жировой тканью с повышением его концентрации в крови нацелена на замедление альтеративных процессов [2, 3]. Это объясняется разрывом связи между самим адипонектином и его рецептором, что является первичным. В свою очередь, вторичным является сохранение повышенной экспрессии гена адипонектина в условиях хронического воспаления, что и обуславливает повышенную концентрацию адипонектина крови [3, 100]. Описанная закономерность требует дальнейшего изучения причинно-следственной связи. Однако вне зависимости от выраженности висцеральных проявлений ожирения у пациентов с пороком МК может выявляться повышение в крови уровня адипонектина и его ассоциация с неблагоприятным ремоделированием сердца [2].

Следует сделать вывод, что наличие эпикардального ожирения способствует развитию локального воспаления, приводящего к структурно-функциональным нарушениям миокарда, но не имеет параллельной связи с уровнем адипонектина в крови. Однако, наличие повреждения миокарда и дилатация камер сердца может сопровождаться повышением уровня адипонектина в крови в качестве компенсаторной реакции для предотвращения процессов нарушения метаболизма и деструкции кардиомиоцитов [2].

В проведенном исследовании обнаружено, что как увеличение уровня лептина, так и адипонектина ассоциируется с повышенными значениями галектина-3. Обнаруженная связь именно с данным маркером может быть объяснена тем, что галектин-3 – ранний предвестник нарушения структуры миокарда и его фиброза. Данный маркер устойчив к гемодинамическому стрессу, что также подчеркивает его превосходство с позиции диагностической ценности среди маркеров

ремоделирования сердца [59]. Вероятно, эти результаты могут еще раз подчеркнуть роль патологической активности жировой ткани в развитии фиброза миокарда, что в том числе продемонстрировано в настоящем исследовании в виде структурных нарушениях предсердий и функциональных нарушений желудочков сердца [2].

Не обнаружено связи между уровнями экспрессии генов *LEP* и *ADIPOQ* в эпикардальной и подкожной жировой ткани и концентрацией адипокинов в сыворотке крови. Полученные результаты можно объяснить нарушенной связью адипокинов с их рецепторами при ожирении, что приводит к резистентности рецепторов к адипокинам и, в результате, несмотря на повышенный уровень адипокинов в сыворотке крови, экспрессия их генов продолжается, что приводит отсутствию связи между экспрессией и сывороточным содержанием [3, 81]. При проведении иммуноблотинга с нормализацией на общий белок в представленном исследовании в обоих жировых депо (ЭЖТ и ПЖТ) идентифицированы такие адипокины, как оментин, резистин, висфатин, адипонектин, но выраженность их экспрессии варьируется в зависимости от типа ткани и наличия ожирения.

Таким образом, выявлена связь висцерального и эпикардального ожирения с процессами структурного и функционального ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенными пороками МК [65]. Доказано, что характер послеоперационного неблагоприятного ремоделирования как левых, так и правых камер сердца более выраженно связан с наличием именно эпикардального ожирения (увеличение объема ЭЖТ $>115,1 \text{ см}^3$ по данным МСКТ). У пациентов с пороком МК более высокий уровень лептина характерен для лиц с висцеральным и эпикардальным ожирением, при этом более низкий уровень адипонектина характерен только для пациентов с висцеральным ожирением [2].

Более того, в настоящем исследовании продемонстрирована связь между увеличением объемов обоих предсердий, нарушением ГПД миокарда ЛЖ, а также ухудшением систолической функции ПЖ и выраженностью нарушения адипокинового статуса пациентов [2]. Повышение уровня как провоспалительного адипокина – лептина, так и противовоспалительного адипокина – адипонектина имеет ассоциацию с увеличением маркера фиброза миокарда – галектина-3 [2].

Связь повышения противовоспалительного адипокина с повышением маркера фиброза миокарда обусловлена компенсаторной экспрессией адипонектина в ответ на дезадаптивные структурно-функциональные нарушения камер сердца [2, 65]. При этом, в проведенном исследовании не обнаружено ассоциации между уровнем адипокинов в сыворотке крови и уровнем экспрессии генов адипокинов в образцах жировой ткани, что объясняется нарушенной связью между адипокинами и их рецепторами при ожирении, приводящей к резистентности рецепторов к сывороточному уровню адипокинов [3].

Таким образом, идентификация новых маркеров ремоделирования миокарда и прогноза пациентов с пороком МК (висцеральное/эпикардальное ожирение; ЛГ, и факторы с ней ассоциирующиеся) позволит еще до коррекции порока, своевременно модифицировать факторы, способные оказать негативное влияние на характер течения заболевания и исходы пациентов, что, в свою очередь, может повлиять на эффективность лечения и исходы операции [65]. При отсутствии возможности модификации данных факторов еще на этапе до коррекции порока МК, крайне важна разработка подходов к ранней послеоперационной вторичной профилактике нежелательных исходов у данных пациентов. В рамках вторичной послеоперационной профилактики представляется необходимым представление для пациентов не только образовательного материала по изменению образа жизни и стандартной послеоперационной реабилитации, но и разработка подходов к персонифицированной физической реабилитации с ранних сроков, что явилось следующей задачей настоящего исследования.

ГЛАВА 6 РАЗРАБОТКА СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К КОМПЛЕКСНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Главной целью реабилитации пациентов после операции на сердце является своевременное и комплексное восстановление физического и психологического состояния пациента, его эмоционального статуса, качества жизни после перенесенного вмешательства [10, 12, 38, 241].

На сегодняшний день ни в одних рекомендациях (национальных и зарубежных медицинских сообществ), посвященных ведению пациентов с ППС, не описан детальный подход к послеоперационной реабилитации (в том числе времени начала тренировок, их тип и продолжительность) [86].

В реальной клинической практике для пациентов, перенесших хирургическую коррекцию ППС, используется алгоритм послеоперационной реабилитации, доказавший свою эффективность и безопасность для пациентов, перенесших КШ в условиях ИК [8, 10, 86]. Однако даже при неосложненном послеоперационном периоде при коррекции ППС использовать алгоритм реабилитации, обоснованных для ИБС, не является корректным, поскольку условия гемодинамики и ее изменения после коррекции порока принципиально отличаются от внутрисердечной гемодинамики при ишемическом поражении миокарда [86, 89].

Таким образом, актуальна разработка персонифицированного подхода к стационарной и амбулаторной послеоперационной реабилитации пациентов, перенесших операцию, направленную на коррекцию порока клапанов сердца в условиях ИК.

В связи с этим следующей задачей настоящего исследования явилась разработка персонифицированной программы послеоперационной реабилитации с оценкой ее эффективности и безопасности, в том числе программы ранней стационарной физической реабилитации с аэробными тренировками на тредмиле, а также амбулаторной физической реабилитации с использованием дистанционных

технологий у пациентов, перенесших кардиохирургическую коррекцию порока МК неинфекционного генеза в условиях ИК.

6.1 Оценка эффективности и безопасности программы ранней физической реабилитации после коррекции пороков сердца

В рамках первого этапа подисследования 3 были проанализированы данные 80 включенных пациентов с пороком МК, подвергающихся плановому кардиохирургическому лечению с применением срединной стернотомии в условиях ИК за период с 2020 по 2023 гг. Медиана возраста пациентов составила 60,8 [47,5; 69,0] лет, 58,8 % (n=47) пациентов были мужского пола.

Поражение клапанов сердца более чем у трети пациентов было представлено в виде стеноза МК, у трети выявлена МН, у 22,5 % пациентов имел место порок МК в сочетании с пороком ТК. Сочетание порока МК и АК имело место у 16 (25 %) пациентов. Наиболее часто выявляемой этиологией порока была РБС, регистрируемая более чем у половины пациентов; у 45 % имела место ССТД. Дегенеративное поражение МК в сочетании с пороком АК верифицировано у 8,75 % пациентов (таблица 2).

Изолированная коррекция порока МК проведена 49 (61,25 %), двухклапанная коррекция – 31 (38,8 %) пациенту (коррекция порока МК и пластика ТК – n=18, коррекция митрально-аортального порока – n=13) [86]. Пациентам с недостаточностью МК изолированная пластика МК была выполнена 9 (11,3 %), а опорное кольцо NeoRing (НеоКор, Российская Федерация) установлено 28 (35 %) пациентам. Протезирование МК было выполнено 43 (53,8 %) пациентам: использовали механические протезы «МЕДИНЖ-2» (МедИнж, Российская Федерация) и «St. Jude» (St. Jude Medical, Канада) – 29 и 5 пациентов соответственно, биологический протез «ЮниЛайн» (НеоКор, Российская Федерация) – 9 пациентов. У 50 % пациентов интраоперационно выполнено

лигирование ушка левого предсердия, у 36,2 % человек – радиочастотная абляция лёгочных вен по поводу ФП, у 7,5 % – биатриальная процедура MAZE IV [22, 86].

Пациентам группы контроля (n=47) после операции проводилась стандартная кардиореабилитация (со 2-х суток лечебная физкультура с элементами дыхательной гимнастики и дозированная ходьба). Пациентам основной группы (n=33) дополнительно, начиная с 8 сут. после вмешательства, инициировались физические тренировки на тредмиле, курс которых составил 14 дней [86]. Тренировка включала три этапа: подготовительный (5 мин), основной (5–30 мин) и заключительный (5 мин). Подбор программы осуществлялся с учетом результатов КПНТ. Через неделю после операции и через медиану 24-е сутки после операции по окончании курса тренировок проводилась оценка безопасности разработанной программы реабилитации, а также ее эффективность с оценкой динамики ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ и функционального статуса согласно КПНТ [22, 86].

Группа контроля (n=47) и основная группа (n=33) были сопоставимы по возрасту, ФК ХСН и другим ключевым параметрам, а также по структуре поражения клапанного аппарата сердца до операции (стеноз МК у 14 пациентов группы контроля и 11 пациентов основной группы; недостаточность МК n=14/10; порок МК и недостаточность ТК n=11/7; порок МК и АК n=8/5, соответственно), параметрам интраоперационного периода и объему выполненного вмешательства (одноклапанная коррекция у 28 пациентов основной группы и 21 пациента в группе контроля; двухклапанная коррекция (МК+ТК) у 11 и 7 пациентов; двухклапанная коррекция (МК+АК) у 8 и 5 пациентов, соответственно (p>0,05)), а также сопоставимы по показателям трансторакальной ЭхоКГ и функциональному статусу на 7-е сутки после операции (таблица 39) [86].

Таблица 39 – Параметры клинико-функционального статуса и внутрисердечной гемодинамики пациентов на 7-сутки после коррекции порока МК в зависимости от стратегии послеоперационной реабилитации

Показатель	Основная группа (n=33)	Группа контроля (n=47)	p
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	60,7 [47,5; 69,0]	61,3 [49,0; 67,6]	0,29
Пол, (мужчины), n (%)	18 (54,5)	29 (61,7)	0,24
Индекс массы тела, кг/м ² Me [Q1; Q3]	26,9 [24,7; 30,5]	27,2 [24,3; 31,6]	0,15
ФК ХСН (NYHA), n (%):			
I	0 (0)	0 (0)	–
II	21 (63,64)	29 (61,7)	0,26
III	12 (36,36)	18 (38,3)	0,34
IV	0 (0)	0 (0)	–
Ритм ФП/ТП, n (%)	17 (51,5)	23 (48,9)	0,37
Высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ, n (%)	7 (21,2)	9 (19,4)	0,41
Кардиопульмональный нагрузочный тест, Me [Q1; Q3]			
VO ₂ реак, мл/кг/мин	9,7 [6,8; 12,5]	9,5 [5,5; 12,2]	0,2
ТФН (Вт)	50,0 [50,0; 50,0]	50,0 [50,0; 75,0]	0,2
Трансторакальная эхокардиография, Me [Q1; Q3]			
ФВ ЛЖ, %	58,6 [48,4; 63,2]	56,9 [46,2; 62,8]	0,27
КДР ЛЖ, см	5,9 [5,2; 6,4]	5,7 [5,0; 6,1]	0,1
pСДЛА, мм рт. ст.	34,7 [31,5; 36,5]	32,3 [29,7; 35,8]	0,36

На 7 сутки по данным КПНТ в группе контроля ЧСС в покое зафиксирована на уровне 80,0 [75,3; 99,0] уд/мин, ЧСС на максимуме нагрузки составила 104,2 [96,4; 118,0] уд/мин; в основной группе до инициации программы тренировок по данным КПНТ данные показатели составили 82,5 [76,3; 106,2] уд в мин в покое и

107,0 [97,0; 123,5] в мин на максимуме нагрузки, соответственно (без значимых различий между группами; $p > 0,05$).

За время стационарного лечения у включенных в исследование пациентов не было зарегистрировано жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, эпизодов коронарной недостаточности, нестабильности гемодинамики, диастаза грудины, развития синдрома полиорганной недостаточности.

Во время выполнения КПНТ и последующих тренировок на тредмиле в рамках ранней реабилитации не было зарегистрировано осложнений. Клинически переносимость нагрузок пациентами была удовлетворительной [89]. В течение физических тренировок не наблюдалось смены ритма, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, эпизодов ишемии, десатурации, не отмечено эпизодов гипотонии. Основным поводом для прекращения тренировки явились слабость и усталость пациентов [89].

Отмечено, что в основной группе в результате тренировок прирост ЧСС на максимуме нагрузки не превышал рекомендуемые границы, что свидетельствовало об адекватной реакции пациента на нагрузку [86, 89]. До тренировки на тредмиле ЧСС в покое – 85,8 [73,0; 110,0] уд/мин, на максимуме нагрузки во время тренировки на тредмиле ЧСС составило – 114,2 [89,0; 141,0] уд/мин; SpO₂ до тренировки – 97,0 [96,0; 99,0] %, после тренировки – 96,8 [96,0; 98,0] %. Дельта прироста артериального давления в период тренировки составила не более 30 мм рт. ст. [86, 89].

По данным трансторакальной ЭхоКГ в двух группах наблюдалось равнозначное обратное ремоделирование левых камер сердца после выполненного хирургического вмешательства. На фоне тренировок в основной группе не наблюдалось ухудшения параметров внутрисердечной гемодинамики. В основной группе выявлено уменьшение КДО и КСО ЛЖ спустя 14 дней тренировок (динамика внутри группы с 7-х суток до 24-х суток после операции $p=0,001$ и $p=0,001$ соответственно). В группе контроля наблюдалась сопоставимая с основной группой динамика КДО ЛЖ ($p=0,003$) и КСО ЛЖ ($p=0,002$) (таблица 40) [86, 89]. После хирургического лечения порока МК выявлена значимая динамика КДР ЛЖ,

сопоставимая в обеих группах (в основной группе ($p=0,02$), в группе контроля $p=0,03$). Размеры ЛП уменьшились в обеих группах, но более значимо - в основной группе ($p<0,001$), по сравнению с контрольной ($p=0,03$) [86, 89].

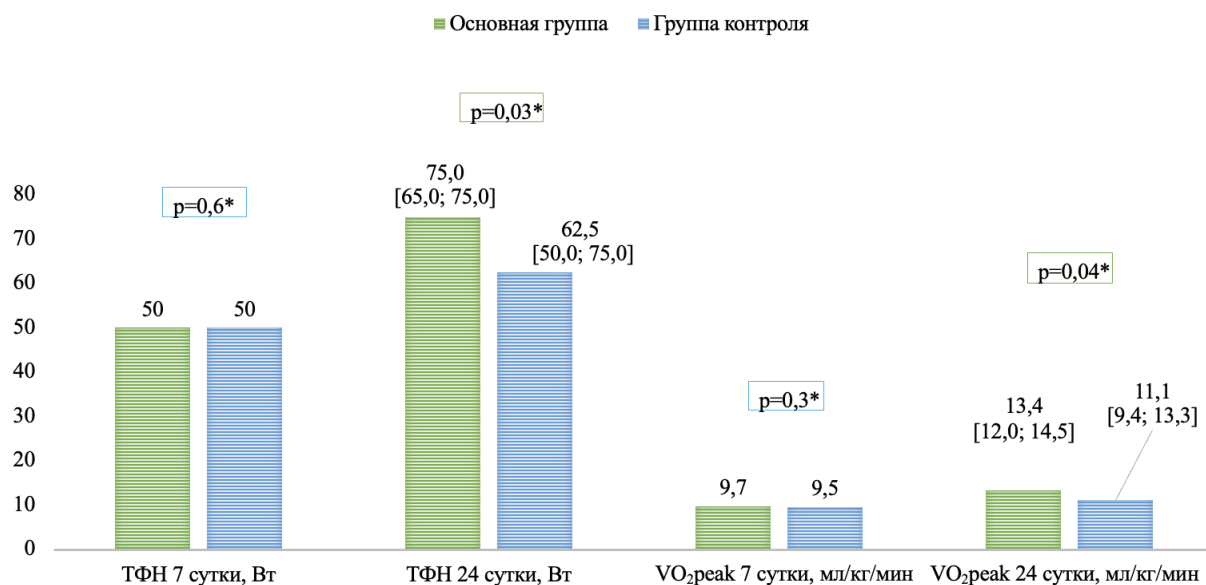
В двух группах наблюдалась также и равнозначная динамика систолической функции ПЖ по данным двумерной ЭхоКГ. На 7-е сутки значение TAPSE после операции было снижено в двух группах, что обусловлено характером обратного ремоделирования сердца, в особенности у пациентов после пластики ТК ввиду его относительной недостаточности. У двух групп пациентов наблюдалось равнозначное увеличение TAPSE к 24-м суткам после операции: в основной группе ($p=0,04$), в группе контроля ($p=0,04$) (таблица 40).

На фоне 14 дней тренировок в основной группе не обнаружено снижения ФВ ЛЖ ($p=0,28$), не наблюдалось повышения рСДЛА по данным ЭхоКГ ($p=0,23$). Полученные данные демонстрируют, что раннее начало аэробных физических тренировок на тредмиле не отражается негативно на параметрах внутрисердечной гемодинамики и особенностях обратного ремоделирования сердца [86, 89].

При оценке динамики функционального статуса на фоне 14-дневного курса тренировок по данным КПНТ в основной группе отмечено значимое увеличение ТФН ($p=0,002$), увеличение VO_2 peak ($p=0,001$). В контрольной группе достоверной динамики параметров КПНТ не выявлено. ($p=0,09/p=0,08$). При этом на 14-й день курса тренировок величина VO_2 peak и уровень ТФН у пациентов основной группы были значимо выше, как и динамика данных показателей по сравнению с соответствующими показателями группы контроля (рисунок 33) [86, 89].

Таблица 40 – Динамика параметров ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ в зависимости от программы реабилитации после коррекции митрального порока, Me [Q1; Q3]

Показатель	7 сутки после операции			24-е сутки после операции		
	Основная группа (n=33)	Группа контроля (n=47)	p	Основная группа (n=33)	Группа контроля (n=47)	p
ЛП, см	5,3 [5,0; 5,6]	5,1 [4,8; 5,7]	0,11	4,9 [4,5; 5,3]	4,9 [4,7; 5,2]	0,46
ФВ ЛЖ, %	58,6 [48,4; 63,2]	56,9 [46,2; 62,8]	0,27	59,2 [50,4; 63,0]	57,0 [49,0; 62,0]	0,31
КДР ЛЖ, см	5,9 [5,2; 6,4]	5,7 [5,0;6,1]	0,14	5,5 [4,8; 5,75]	5,4 [4,8; 5,7]	0,18
КДО ЛЖ, мл	146 [123;179]	151 [128;183]	0,21	131 [107; 140]	134 [110;147]	0,33
КСО ЛЖ, мл	70,0 [51,0; 95,0]	74,0 [55,0; 99,0]	0,37	53,5 [41,0; 66,0]	56,0 [43,0; 65,0]	0,49
pСДЛА, мм рт. ст.	34,7 [31,5; 36,5]	32,3 [29,7; 35,8]	0,36	32,5 [30,5; 34,0]	31,5 [28,5; 35,0]	0,41
ТАРСЕ, см	1,4 [1,2;1,7]	1,5 [1,3;1,7]	0,23	1,55 [1,3; 1,75]	1,6 [1,3;1,8]	0,27



* – различия между группами на 7-е и 24-е сутки после операции

Рисунок 33 – Динамика параметров кардиопульмонального нагрузочного теста в зависимости от характера реабилитации пациентов после коррекции митрального порока

Проведение ранних физических тренировок у пациентов основной группы оказалось эффективным и в улучшении динамики показателей КЖ по данным опросника SF-36 (при отсутствии значимых межгрупповых различий на 7-е сут после операции) [22]. Так, показатель физического компонента здоровья в основной группе увеличился с 35,1 [33,2; 38,1] до 64,4 [53,4; 66,9] на фоне 14 дней тредмил-тренировок ($p=0,03$), а показатель психического компонента здоровья – с 49,1 [39,5; 63,4] до 82,1 [66,9; 88,1] ($p=0,03$). При этом динамика КЖ в группе контроля была незначимой ($p=0,1$ и $p=0,16$ соответственно) (рисунок 34) [22].

На фоне 14 дней физических тренировок в основной группе отмечалось значимое увеличение числа лиц с отсутствием тревоги и депрессии – с 9 % до 27,3 % ($p=0,04$), в том числе за счёт тенденции к уменьшению клинически выраженной депрессии (с 30,3 до 15,2 %; $p=0,07$) согласно шкале HADS (рисунок 35) [22].

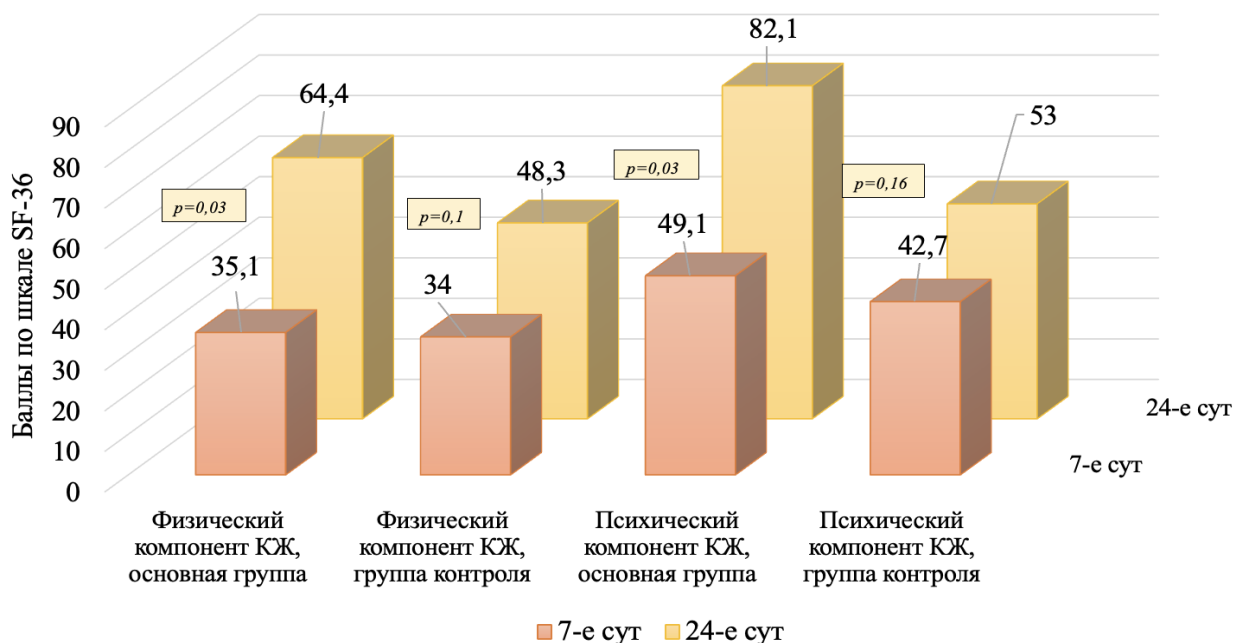


Рисунок 34 – Динамика показателей качества жизни, оцененных опросником SF-36, в зависимости от программы реабилитации пациентов после коррекции порока митрального клапана

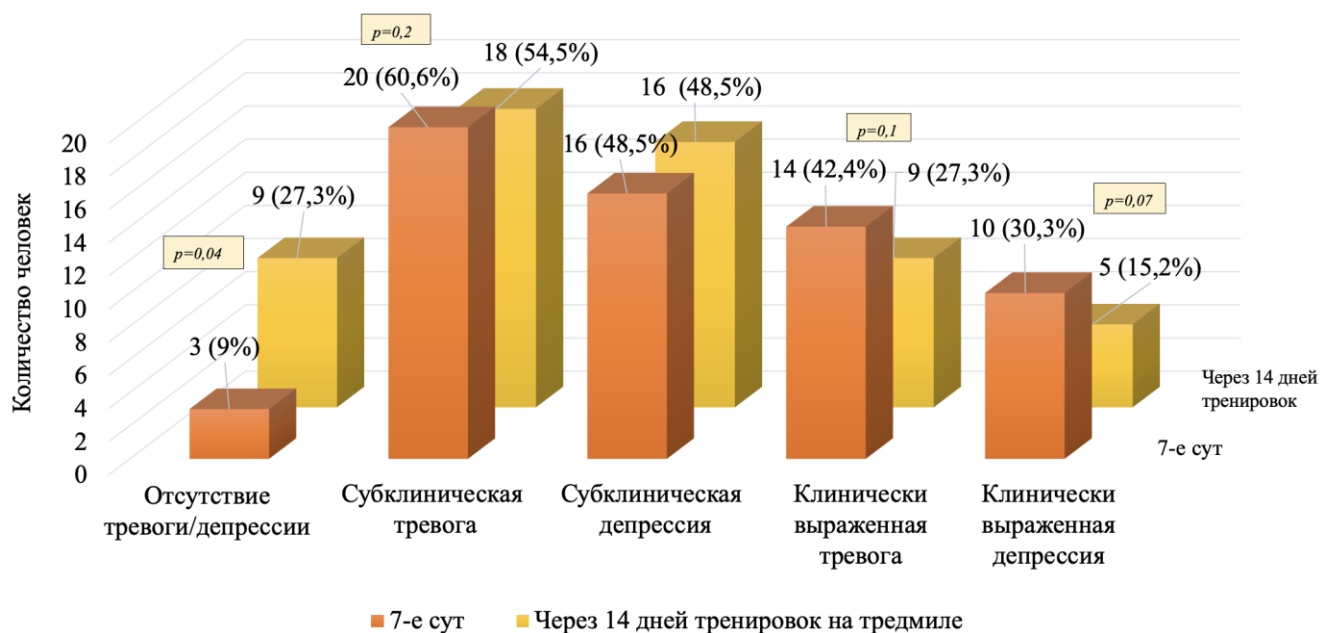


Рисунок 35 – Динамика уровня тревоги и депрессии согласно опроснику HADS у пациентов после коррекции порока митрального клапана из группы ранней физической реабилитации через 14 дней тренировок на тредмиле

В свою очередь, у пациентов группы контроля, проходивших стандартную программу послеоперационной кардиореабилитации, к 24-м сут. наблюдения при оценке результатов шкалы HADS не установлено значимого уменьшения уровня тревоги и депрессии [22]:

– динамика числа лиц без тревоги/депрессии увели: 7-е сут – 7 (14,9 %)/ 24-е сут – 10 (21,3 %; $p=0,12$).

– динамика числа пациентов с субклинической тревогой: 7-е сут – 22 (46,8 %)/ 24-е сут – 26 (55,3 %; $p=0,1$), с субклинической депрессией: 7-е сут – 24 (51,1 %)/ 24-е сут – 23 (48,93 %; $p=0,6$).

– динамика числа лиц с клинически выраженной тревогой: 7-е сут – 18 (38,2 %)/ 24-е сут – 12 (25,5 %; $p=0,08$), с клинически выраженной депрессией: 7-е сут – 16 (34 %)/ 24-е сут – 13 (27,7 %; $p=0,16$) [22].

Таким образом, через 14 дней физических тренировок умеренной интенсивности на тредмиле полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности персонализированной программы ранней реабилитации, инициированной с 8-х суток у пациентов после хирургической коррекции порока МК [22, 86]. Эффект ранней стационарной физической реабилитации проявлялся отсутствием ухудшения параметров внутрисердечной гемодинамики, более значимым улучшением функционального статуса пациентов (динамика VO_{2peak} и ТФН по данным КПНТ), повышением показателей КЖ, снижением уровня тревоги и депрессии в раннем послеоперационном периоде (медиана 24 дня после операции) по сравнению с группой пациентов со стандартной послеоперационной кардиореабилитацией [22, 86].

6.2 Анализ эффективности комплексной программы послеоперационной физической реабилитации с использованием дистанционных технологий у пациентов после хирургической коррекции порока митрального клапана

Все более актуальным становится разработка технологий дистанционного наблюдения за кардиологическими пациентами. Данный метод применим и в сфере амбулаторной кардиореабилитации [89]. Использование дистанционного контроля в рамках третьего амбулаторного этапа послеоперационной реабилитации пациентов становится актуальным решением [49, 50] с учетом имеющихся данных о сопоставимости и даже преимуществах с позиции безопасности и эффективности контролируемых домашних программ тренировок и реабилитации в условиях медицинского учреждения [72, 168, 182, 246]. Однако на территории Российской Федерации опыт применения телемедицинских технологий для дистанционной реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а тем более в когорте кардиохирургических пациентов пока ограничивается единичными исследованиями [50, 72, 89].

В свою очередь, для лиц, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК, применение комплексной программы реабилитации с использованием дистанционных технологий реабилитации на амбулаторном этапе, прежде всего, направлено на сохранение преемственности сформированной в стационаре программы кардиореабилитации и повышение приверженности рекомендованным при выписке методам вторичной профилактики [89].

Поэтому в рамках настоящего исследования следующим этапом проводилось изучение клинической безопасности и эффективности комплексной реабилитации, включающей раннюю реабилитацию с физическими тренировками в стационаре и дистанционную реабилитацию с использованием мобильного приложения на амбулаторном этапе у пациентов после коррекции порока МК в условиях ИК [89].

6.2.1 Эффективность программы ранней реабилитации с применением дистанционных технологий на амбулаторном этапе у пациентов после хирургической порока митрального клапана

В рамках второго этапа подисследования 3 включено 68 пациентов, перенесших хирургическую коррекцию порока МК за период с 2023 по 2024 год включительно. Методом случайной рандомизации (метод конвертов) пациенты распределены на две группы: группа основная (n=34) и группа контроля (n=34) в зависимости от подхода к реабилитации [89]. В основной группе было выделено две подгруппы пациентов (повторная случайная рандомизация методом конвертов) в зависимости от используемых компонентов реабилитации: подгруппа комплексной реабилитации (n=16) с включением тредмил-тренировок на раннем стационарном этапе минимум с 8-х суток после операции в течение 2 недель и дистанционной реабилитацией на амбулаторном этапе с использованием мобильного приложения, и подгруппа дистанционной реабилитации (n=18) на амбулаторном этапе с использованием мобильного приложения, но без использования ранних тренировок на тредмиле на стационарном этапе. В группе контроля (n=34) не проводилось ранних тредмил-тренировок, также пациенты не включались в программу дистанционной реабилитации. Пациенты группы контроля после операции подвергались только стандартным методам послеоперационной кардиореабилитации [89].

Пациенты значимо не различались по основным дооперационным показателям, а также по частоте сохранения ФП на 7-е сутки после операции, частоте сохранения высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ, как и функциональному классу ХСН (таблица 41) [89].

Таблица 41 – Особенности демографического, клинического статуса и характера клапанного поражения у пациентов с митральным пороком в зависимости от стратегии послеоперационной реабилитации

Показатель	Основная группа		Группа контроля (n=34)	p
	Подгруппа дистанционной реабилитации (n=18)	Подгруппа комплексной реабилитации (n=16)		
Демографические характеристики и антропометрические данные				
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	59 [46,5; 63,5]	56,5 [41,4; 69,5]	62,0 [49,4; 68]	0,39
Мужчины, n (%)	10 (55,5)	8 (50)	20 (58,8)	0,34
ИМТ, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	25,4 [21,8; 33]	25,9 [22,3; 34,5]	23,9 [22,3; 28]	0,75
Характер поражения клапанного аппарата, n (%)				
Генез порока:				
РБС	9 (50)	7 (43,7)	13 (38,2)	0,39
Дегенеративный	2 (11,1)	2 (12,5)	5 (14,7)	0,78
ССТД	7 (38,8)	7 (43,7)	16 (47)	0,48
Изолированный порок				
МК	10 (55,5)	11 (61,1)	22 (64,7)	0,29
МК+АК	3 (16,6)	2 (12,5)	6 (17,6)	0,50
МК+ТК	5 (27,8)	3 (18,7)	6 (17,6)	0,16
Клинико-anamнестические характеристики, 7-е сутки после операции, n (%)				
Фибрилляция предсердий	9 (49,96)	6 (37,5)	17 (50)	0,14
Нормосистолический вариант	6 (33,3)	6 (37,5)	12 (35,3)	0,47
Высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ	4 (22,2)	3 (18,75)	8 (23,52)	0,29
ФК ХСН (NYHA):				
I	2 (11,1)	3 (18,7)	4 (11,7)	0,64
II	14 (77,8)	12 (75)	26 (76,4)	0,81
III	2 (11,1)	1 (6,2)	4 (11,7)	0,43

Значимых различий в показателях интраоперационного периода между подгруппами основной группы и группой контроля выявлено не было (таблица 42) [89].

Таблица 42 – Параметры интраоперационного периода у пациентов с митральным пороком в зависимости от подхода к реабилитации, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Основная группа		Группа контроля (n=34)	p
	Подгруппа дистанционной реабилитации (n=18)	Подгруппа комплексной реабилитации (n=16)		
Общее время операции, мин	205,0 [181,8; 242,6]	206,5 [192,5; 256,0]	210,0 [200,5; 274,4]	0,39
Время пережатия аорты, мин	79,5 [71,4; 93,1]	77,5 [67,2; 93,5]	76,0 [64,9; 94,2]	0,62
Длительность ИК, мин	108,0 [98,2; 120,2]	103,6 [96,2; 124,4]	102,0 [93,7; 133,6]	0,77
Длительность нахождения в отделении анестезиологии и реанимации, часы	23,5 [22,4; 84,6]	24,4 [23; 56,2]	24 [23; 30,3]	0,9

В госпитальном периоде значимых различий в частоте и характере осложнений в подгруппах основной группы и группе контроля обнаружено не было (таблица 43) [89].

Таблица 43 – Клинические параметры послеоперационного госпитального периода пациентов после коррекции митрального порока в зависимости от подхода к реабилитации, n (%)

Показатель	Основная группа		Группа контроля (n=34)	p
	Подгруппа дистанционной реабилитации (n=18)	Подгруппа комплексной реабилитации (n=16)		
Пароксизм ФП/ТП	6 (33,3)	6 (37,5)	10 (29,4)	0,3
Гидроторакс, не требующий пункции	11 (61,1)	10 (62,5)	19 (55,8)	0,41
Гидроперикард, не требующий пункции	5 (27,8)	3 (18,75)	9 (26,4)	0,29
Перикардит	1 (5,5)	2 (12,5)	6 (17,6)	0,23
Повторное вмешательство на клапане	0	0	1 (2,9)	0,2
Ревизия по поводу кровотечения	1 (5,5)	0	1 (2,9)	0,35

Проведен анализ периоперационного функционального статуса, оцененного с помощью ТШХ и КПНТ (на 7-е и 24 сутки после операции), в исследуемых группах в зависимости от подхода к послеоперационной реабилитации (таблица 44). Показатели ТШХ в подгруппе комплексной реабилитации спустя 24 дня были значимо выше, чем в группе контроля [89]. При этом отмечена более выраженная положительная динамика функционального статуса пациентов из подгруппы комплексной реабилитации уже к моменту завершения второго стационарного этапа реабилитации в сравнении с пациентами без включения ранних физических тренировок в программу реабилитации [89].

Таблица 44 – Динамика функционального статуса пациентов после коррекции митрального порока в зависимости от подхода к реабилитации, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Основная группа		Группа контроля (n=34)	p
	Подгруппа дистанционной реабилитации (n=18)	Подгруппа комплексной реабилитации (n=16)		
	1	2	3	
Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, метры				
ТШХ до операции	339 [273,2; 378,7]	336 [277,5; 400]	349,5 [294,5; 396,4]	0,47
ТШХ 6 сутки после операции	302 [234,3; 368,2]	303 [245; 342,5]	300 [249,3; 353,4]	0,71
ТШХ после II этапа реабилитации	344,3 [309,6; 407]	370,0 [329,5; 435]	331 [298,0; 397,9]	p=0,02 p _{1/2} =0,04 p _{2/3} =0,01
Кардиопульмональный нагрузочный тест после операции, ТФН, ватты				
7-е сутки	50 [25; 62,5]	50 [25; 75]	50 [25; 62,5]	0,33
Через 24 дня	50 [50; 75]	62,5 [50; 75]	50 [50; 50]	p=0,07 p _{2/3} =0,04
Через 4 мес.	75 [75; 87,5]	75 [75; 100]	75 [50; 75]	p=0,04 p _{1/2} =0,04 p _{1/3} =0,04 p _{2/3} =0,02
VO2 peak, мл/кг/мин				
7-е сутки	7,2 [5,1; 13,4]	7,8 [5,4; 12,5]	6,3 [4,7; 12,3]	0,22
Через 24 дня	10,3 [6,2; 15,9]	12,3 [8,4; 17,4]	9,8 [6,6; 14,7]	p=0,03 p _{1/2} =0,04 p _{2/3} =0,02
Через 4 мес.	13,7 [9,8; 17,9]	17,3 [11,4; 23]	12,0 [8,6; 15]	p=0,04 p _{1/2} =0,06 p _{1/3} =0,04 p _{2/3} =0,03

В основной группе пациентов (подгруппа комплексной и подгруппа дистанционной реабилитации) наблюдались более высокие показатели функционального статуса, оцененные по результатам КПНТ к четвертому месяцу наблюдения, чем в группе контроля [89]. В подгруппе комплексной реабилитации наблюдался более значимый прирост показателей ТФН ($p=0,03$) и $VO_2\text{peak}$ ($p=0,04$) в динамике спустя 24 дня после операции с дальнейшим их увеличением ($p=0,04$; $p=0,01$) к 4-му месяцу наблюдения по сравнению с таковыми на 7-е сутки послеоперационного периода при сравнении с динамикой в подгруппе дистанционной реабилитации (рисунок 36) [89].

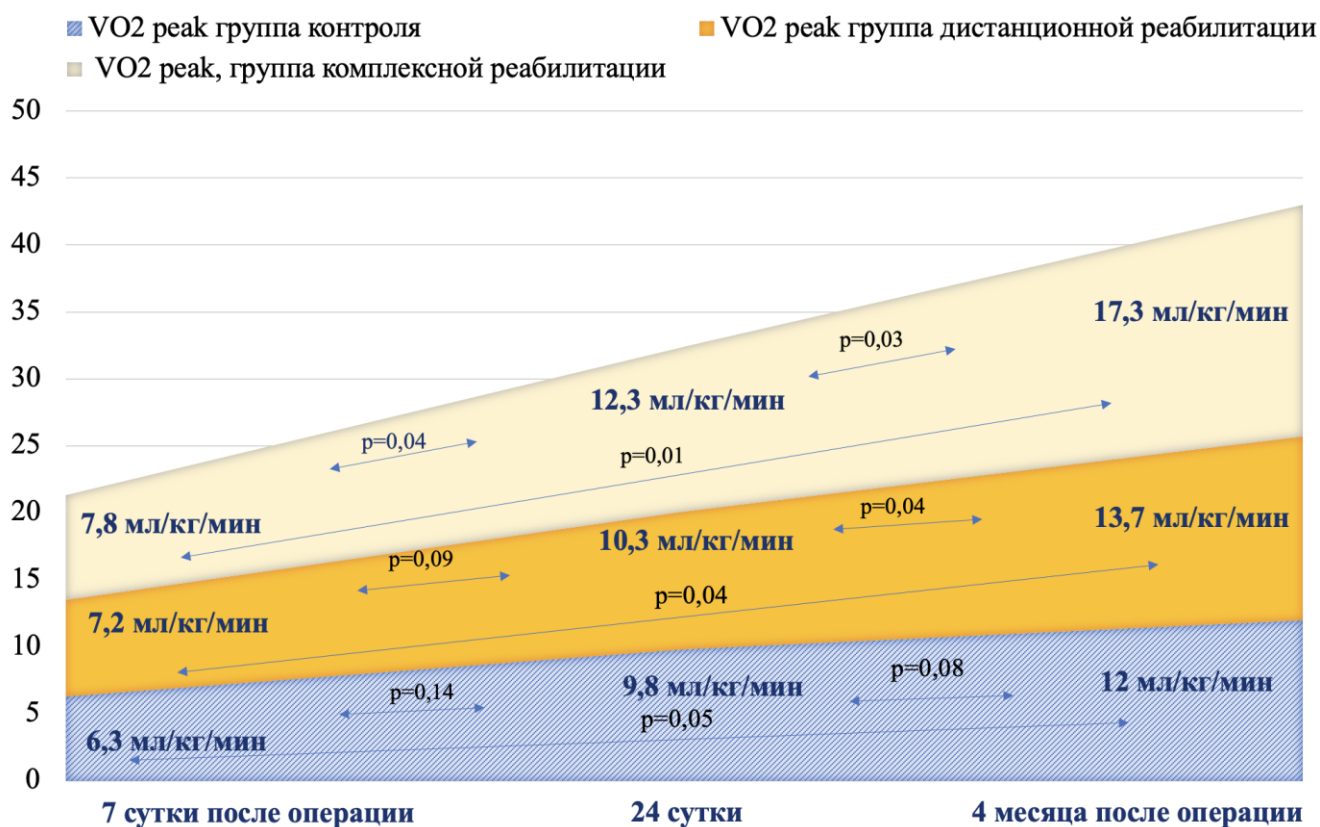


Рисунок 36 – Послеоперационная динамика пикового потребления кислорода в зависимости от выбора программы реабилитации в течение четырех месяцев после коррекции митрального порока

Во время выполнения нагрузочного теста и последующих тренировок в рамках ранней стационарной реабилитации не было зарегистрировано осложнений; не выявлялись признаки нарастания сердечной и коронарной

недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца, нарушений гемодинамики. Клинически переносимость нагрузок пациентами была удовлетворительной [89].

При анализе приверженности к использованию рекомендаций в рамках дистанционной реабилитации с мобильным приложением через 4 мес. после включения в программу реабилитации выявлено, что в подгруппе комплексной реабилитации 13 (81,2 %) из 16 пациентов пользовались мобильным приложением для дистанционной реабилитации, тогда как в группе дистанционной реабилитации – 14 (77,8 %) из 18 пациентов ($p>0,05$) [89]. При этом из подгруппы комплексной реабилитации только 8 (50 %) пациентов не менее 5 раз в неделю на протяжении 4 месяцев использовали раздел приложения «Дозированная ходьба» и «Лечебная гимнастика», в то время как 5 (31,2 %) пациентов использовали приложение нерегулярно (медиана количества посещений разделов физической реабилитации составила 7 [5;10] раз) за весь период наблюдения и 3 (18,7 %) пациента не использовали приложение [89]. Консультации у кардиолога через чат получили 5 (31,2 %) пациентов. В свою очередь, в подгруппе дистанционной реабилитации не менее 5 раз в неделю в течение 4 месяцев занимались 7 (38,8 %) человек, что оказалось значимо меньше такового в подгруппе комплексной реабилитации ($p=0,04$). Нерегулярно приложение использовали также 7 (38,8 %) пациентов данной группы. Приложение не использовали 22,2 % пациентов. Консультации через чат получали 3 (16,6 %) пациентов, что также значимо меньше, чем в подгруппе комплексной реабилитации ($p=0,04$) [89].

В подгруппе комплексной реабилитации ($n=16$) также была оценена комплаентность к использованию фитнес-браслета для занятий домашними тренировками. Двое (12,5 %) пациентов не пользовались фитнес-браслетом, не выполняли рекомендованные домашние тренировки и не использовали приложение для дистанционной реабилитации. Восемь (50 %) – пользовались фитнес-браслетом, выполняя рекомендованные упражнения 5 раз в неделю, 5 (31,2 %) пациентов пользовались фитнес-браслетом, выполняя тренировки

нерегулярно, 1 (6,2 %) пациентка пользовалась браслетом, но не выполняла рекомендуемые упражнения в рамках домашних тренировок [89].

При оценке безопасности проводимых домашних тренировок в рамках амбулаторной дистанционной реабилитации с использованием мобильного приложения у 4 пациентов согласно фитнес-браслету (браслет был использован не менее 5 раз в неделю) имела место склонность к тахикардии, потребовавшая коррекции терапии с последующей нормализацией ЧСС [89]. У 2 пациентов с помощью фитнес браслета и последующей записи ЭКГ с помощью ECG dongle верифицирован пароксизм тахисистолического варианта ФП. В первом случае ритм восстановился самостоятельно, в последующем была скорректирована доза бета-блокаторов и назначены препараты калия (перорально). У второй пациентки осуществлена плановая госпитализация с целью проведения электроимпульсной терапии, завершившаяся восстановлением синусового ритма [89].

Таким образом, включение пациентов после хирургической коррекции порока МК в условиях неосложненного послеоперационного периода в программу комплексной реабилитации, включающей ранние физические тредмил-тренировки, начиная с 8-х суток после операции умеренной интенсивности (60 % от $VO_2\text{peak}$) с последующей амбулаторной дистанционной реабилитацией с использованием мобильного приложения, демонстрирует свою безопасность и эффективность в виде значимого улучшения функционального статуса пациента [89]. При этом раннее начало реабилитационных мероприятий, включающих физические тренировки, ассоциируется с повышением приверженности к использованию дистанционных технологий реабилитации в дальнейшем. В свою очередь, применение дистанционных методов реабилитации после хирургической коррекции порока является безопасным, эффективным и для большинства пациентов комфортным методом кардиологической реабилитации на амбулаторном этапе. Дистанционные технологии в кардиореабилитации позволяют корректировать выполняемую физическую нагрузку под контролем субъективной ее переносимости, ЧСС, выявляя опасные нарушения ритма сердца, способствуя повышению мотивации пациентов к занятиям [89]. При очевидных преимуществах

комплексной программы послеоперационной реабилитации обращает на себя внимание недостаточная комплаентность больных к использованию дистанционных технологий. Перспективным представляется изучение долгосрочных результатов комплексной реабилитации у пациентов после коррекции порока сердца, имеющих хорошую комплаентность к использованию дистанционных технологий для реабилитации и для контроля проводимых тренировок.

6.2.2 Анализ отдаленной эффективности и безопасности комплексной программы физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции порока митрального клапана

Оценка отдаленных результатов разработанной комплексной программы физической реабилитации в течение года после операции проведена в группе комплексной реабилитации у 16 пациентов, перенесших коррекцию порока МК. В течение года после операции проводился анализ динамики функционального статуса пациентов, обратного ремоделирования камер сердца, а также динамики маркеров миокардиального напряжения крови. Проводился сравнительный анализ полученных результатов в зависимости от включения пациента после операции в программу комплексной физической реабилитации (ранние аэробные физические тренировки на тредмиле в рамках стационарных этапов реабилитации с последующей персонифицированной амбулаторной реабилитацией с использованием мобильного приложения и дистанционных технологий контроля за проводимыми тренировками, n=16) или использования стандартного подхода послеоперационной реабилитации (ЛФК и дозированная ходьба с последующим наблюдением у терапевта/кардиолога по месту жительства), который применялся после операции у 23 из 34-х пациентов группы контроля [4, 89].

При оценке динамики дистанции ТШХ в группе комплексной реабилитации уже по завершению второго этапа послеоперационной реабилитации была отмечена бóльшая пройденная дистанция, чем у пациентов в группе контроля с сохранением преимущества и спустя год после вмешательства (рисунок 37).



Рисунок 37 – Динамика дистанции теста 6-минутной ходьбы в течение года после коррекции митрального порока в зависимости от используемой программы послеоперационной реабилитации

Анализ динамики параметров КПНТ в группе комплексной реабилитации продемонстрировал значимый прирост показателей ТФН, VO₂ peak и кислородного пульса к году после операции по сравнению со статусом пациентов через неделю после вмешательства (p=0,006, p=0,009, p=0,002, соответственно) (таблица 45). В то время как через год после операции лица, подвергающиеся стандартным методам послеоперационной реабилитации, имели значимо более низкое значение ТФН, VO₂peak при сравнении с величиной данных показателей у пациентов комплексной реабилитации (таблица 45) [4].

Таблица 45 – Параметры кардиопульмонального нагрузочного теста через неделю и год после хирургической коррекции митрального порока в зависимости от выбора метода послеоперационной реабилитации, Me [Q1; Q3]

Показатель	7-е сутки после операции			Через год после операции		
	Группа комплексной реабилитации (n=16)	Группа контроля (n=23)	p	Группа комплексной реабилитации (n=16)	Группа контроля (n=23)	p
Пиковая ЧСС, уд/мин	113 [103,8; 125,8]	114,5 [100,0; 129,5]	0,81	110,5 [95,5; 131,5]	109 [102; 125,8]	0,92
ТФН, Вт	50 [25; 75]	50 [25;75,0]	0,78	87,5 [75; 112,5]	75 [56,3; 100]	0,04
VO ₂ реак, мл/кг/мин	7,8 [5,4; 12,5]	7,2 [5,1; 11,8]	0,53	20,1 [14,8; 24,2]	12,5 [10,6; 16,5]	0,01
Анаэробный порог, мл/кг/мин	6,7 [4,6; 10,3]	6,0 [4,5; 9,0]	0,65	14,8 [11,1; 18,1]	11,0 [10,1;16,2]	0,22
O ₂ пульс max, мл/уд	6,2 [4,1; 8,6]	5,8 [4,2;8,2]	0,45	12,5 [11,8; 13,6]	7,9 [6,6; 12,4]	0,20
O ₂ пульс анаэробного порога, мл/уд	6,0 [4,2; 8,2]	5,3 [4,0;7,7]	0,70	11 [9,8; 11,9]	7,4 [6,2; 11,7]	0,27

В зависимости от использованного метода реабилитации не было выявлено значимых различий в характере обратного ремоделирования камер сердца согласно данным ЭхоКГ через год после операции (таблица 46).

Таблица 46 – Параметры трансторакальной эхокардиографии до операции и через год в зависимости от выбора метода послеоперационной реабилитации, Me [Q1; Q3]

Показатель	7-е сутки после операции			Через год после операции		
	Группа комплексной реабилитации (n=16)	Группа контроля (n=23)	p	Группа комплексной реабилитации (n=16)	Группа контроля (n=23)	p
ЛП, см	5,2 [5; 5,8]	5,2 [4,8; 5,5]	0,44	4,5 [4,3; 4,9]	4,9 [4,8;5,1]	0,09
КДР ЛЖ, см	3,7 [3,2; 3,9]	3,7 [3,2; 4]	0,71	3,3 [3; 3,6]	3,4 [2,9; 3,6]	0,88
КДР ЛЖ, см	5,8 [5,6; 5,9]	5,8 [5,3; 6,2]	0,94	5,1 [4,9; 5,4]	5,3 [4,9; 5,5]	0,7
КСО ЛЖ, мл	58,0 [41,8; 66,0]	58,0 [41,0; 71,0]	0,84	44,0 [35,0; 54,0]	47,5 [33,5;54,5]	0,88
КДО ЛЖ, мл	167,0 [150,3; 178,3]	151,0 [130; 192,5]	0,64	124,0 [116,8; 138]	132,5 [113; 147,5]	0,69
ФВ ЛЖ, %	66,0 [61,5; 72,5]	67,0 [63,8;72,0]	0,73	65,0 [63,5;70,0]	68,0 [62,0;74,0]	0,4
Расчетное СДЛА, мм рт. ст.	45,0 [28,0;53,3]	44,0 [34,5;56,5]	0,52	29,0 [22,5;29,5]	31,5 [26,5;37,5]	0,16
TAPSE, см	2,1 [1,9; 2,5]	2,0 [1,8; 2,4]	0,79	1,5 [1,2; 1,9]	1,7 [1,6; 1,9]	0,44

В результате анализа периоперационного уровня маркеров миокардиального напряжения, в течение 4 месяцев после операции отмечены более высокие уровни NT-proBNP в группе контроля, по сравнению с пациентами группы комплексной реабилитации с нивелированием межгрупповых различий через год после коррекции порока (рисунок 38). Через год после коррекции порока МК значимых различий в уровне sST2 не наблюдалось (таблица 47) [4].



Рисунок 38 – Динамика уровня NT-proBNP в течение года у пациентов после коррекции порока МК в зависимости от подхода к послеоперационной реабилитации

Таблица 47 – Сравнение уровня маркеров миокардиального напряжения в течение года у пациентов после коррекции митрального порока в зависимости от применяемой программы послеоперационной реабилитации, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Группа комплексной реабилитации (n=16)	Группа контроля (n=23)	p
До операции			
sST2, нг/мл	15,8 [10,3; 30,3]	23,7 [20,1; 30,3]	0,3
NT-proBNP, пмоль/л	12,4 [5,8; 35,4]	13,8 [6,1; 37]	0,5
7-е сутки после операции			
sST2, нг/мл	36,3 [24,3; 54,8]	32,1 [26,4; 54,6]	0,72
NT-proBNP, пмоль/л	104,0 [42,7; 194,8]	239,3 [151,2; 703,7]	0,02
1 месяц после операции			
sST2, нг/мл	21,1 [14,2; 25,6]	16,9 [12,5; 25,7]	0,86
NT-proBNP, пмоль/л	63,3 [18,6; 122,1]	126,6 [89,0; 158,5]	0,04
4 месяца после операции			
sST2, нг/мл	16,7 [13,2; 22,8]	26,3 [18,9; 39,5]	0,2
NT-proBNP, пмоль/л	29,0 [9,9; 58,1]	119,9 [79,9; 171,6]	0,017
1 год после операции			
sST2, нг/мл	17,7 [11,9; 23,2]	23,7 [16,5; 40,6]	0,41
NT-proBNP, пмоль/л	50,8 [8,2; 73,0]	58,1 [22,9; 114]	0,25

Через год после операции на сердце проведен сравнительный анализ приверженности пациентов физической активности в зависимости от программы послеоперационной реабилитации [4]. Выявлено, что в основной группе (комплексная реабилитация) 87,5 % больных минимум 5 раз в неделю проходили дистанцию более 5 тысячи шагов в сутки, 81,3 % пациентов продолжали выполнять минимум 3 раза в неделю лечебную гимнастику и ежедневно выполняли утреннюю зарядку (46,15 %), 31,3 % регулярно посещали бассейн, 25 % пациентов занимались на тренажерах в домашних условиях или в тренажерном зале [4]. В группе контроля 43,5 % пациентов минимум 5 раз в неделю проходили дистанцию более 5 тысяч шагов в сутки, 8,7 % занимались лечебной гимнастикой минимум 3 раза в неделю и выполняли утреннюю зарядку и 1 пациент (4,3 %) посещал бассейн ($p=0,02$; $p=0,001$; $p=0,04$; $p=0,03$ по сравнению с основной группой, соответственно) [4].

Полученные данные актуализируют необходимость применения физической реабилитации у пациентов с пороками МК на раннем стационарном этапе, как безопасного и эффективного инструмента улучшения долгосрочных исходов операции [4, 89]. В условиях неосложненного послеоперационного периода инициация ранних физических тренировок умеренной интенсивности на тредмиле минимум с 8-х суток после хирургической коррекции порока МК с дальнейшей дистанционной реабилитацией пациентов в рамках амбулаторного этапа с использованием мобильного приложения для реабилитации и современных устройств для контроля переносимости персонализированно подобранной программы тренировок, продемонстрировала свою безопасность и эффективность с позиции значимого улучшения функционального состояния пациента и уменьшения уровня маркера миокардиального напряжения (NT-proBNP) в течение года после операции [4, 89].

6.3 Поиск факторов, ассоциированных с достижением комбинированной конечной точки эффективности коррекции порока и послеоперационной реабилитации

6.3.1 Предикторы достижения комбинированной конечной точки в раннем послеоперационном госпитальном периоде

В состав комбинированной конечной точки эффективности хирургической коррекции порока и проводимой послеоперационной реабилитации по завершению второго стационарного этапа реабилитации (через медиану 24 дня после вмешательства) вошли следующие критерии, достигаемые при завершении второго стационарного этапа реабилитации: величина $VO_{2peak} \geq 14,5$ и мл/кг/мин и ТФН ≥ 100 Вт согласно КПНТ, уровень физического здоровья > 41 и уровень психического здоровья ≥ 48 баллов по данным опросника SF-36, что является медианой уровня показателей во всей выборке пациентов к 24 дню наблюдения, уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ менее 38 мм рт. ст. (определяющий низкую вероятность ЛГ), отсутствие послеоперационных тяжелых осложнений, повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН или клапан-обусловленных, а также отсутствие летальных исходов за данный период.

В рамках однофакторного регрессионного анализа выявлено, что со снижением шансов достижения комбинированной конечной точки эффективности хирургической коррекции порока МК и послеоперационной реабилитации на 24 сутки после операции ассоциировалось наличие женского пола (ОШ 0,163; 95 % ДИ 0,065–0,412; $p=0,001$), ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) (ОШ 0,293; 95 % ДИ 0,123–0,700; $p=0,039$), поражения МК по типу стеноза (ОШ 0,254; 95 % ДИ 0,107–0,604; $p=0,001$), недостаточности ТК, требующей хирургической коррекции (ОШ 0,290; 95 % ДИ 0,120–0,705, $p=0,004$), уровня рСДЛА более 50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ до операции (ОШ 0,425; 95 % ДИ 0,185–0,976, $p=0,041$), нарушения сопряжения

ПЖ–ЛА до операции (TAPSE/рСДЛА менее 0,35 мм/мм рт. ст.) (ОШ 0,286; 95 % ДИ 0,093–0,879, $p=0,031$).

Тогда как наличие на 7 сутки величины $VO_{2peak} \geq 8,4$ мл/кг/мин ассоциировалось с увеличением шансов в 3,692 раза достижения комбинированной конечной точки эффективности хирургической коррекции порока и послеоперационной реабилитации на 24-е сутки после операции (95 % ДИ 1,357–10,043, $p=0,009$), как и значение ТФН ≥ 50 ВТ на 7-е сутки после операции ассоциировалось с увеличением в 2,889 раза достижения конечной точки (95 % ДИ 1,093–7,639, $p=0,044$).

Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности достижения к медиане 24 дня после операции комбинированной конечной точки эффективности хирургической коррекции порока сердца и послеоперационной реабилитации. Число наблюдений составило 73. Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 51,8 %.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (2) и (6):

$$P=1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \% \quad (2)$$

$$z = 1,567 - 1,869X_{\text{пол}} - 2,600X_{\text{недостаточность ТК}} + 1,776X_{\text{величина } VO_{2 \text{ peak}} \geq 8,4 \text{ мл/кг/мин 7 сут}} - 0,974X_{\text{рСДЛА} > 50 \text{ мм рт. ст. по ЭхоКГ до операции}} \quad (6)$$

где P – оценка вероятности достижения комбинированной конечной точки,

z – показатель степени логистической функции,

$X_{\text{пол}}$ – (1 – женский пол, 0 – мужской пол),

$X_{\text{недостаточность ТК}}$ – (1 – наличие недостаточности ТК, 0 – отсутствие недостаточности ТК, требующей хирургической коррекции),

$X_{\text{величина } VO_{2 \text{ peak}} \geq 8,4 \text{ мл/кг/мин 7 сут}}$ – (1 – $VO_{2 \text{ peak}} \geq 8,4$ мл/кг/мин, 0 – $VO_{2 \text{ peak}} < 8,4$ мл/кг/мин),

$X_{\text{рСДЛА} > 50 \text{ мм рт. ст. по ЭхоКГ до операции}}$ – (1 – рСДЛА > 50 мм рт. ст., 0 – рСДЛА ≤ 50 мм рт. ст.).

Наличие женского пола ассоциировалось с уменьшением шансов достижения комбинированной конечной точки эффективности хирургической коррекции порока МК и послеоперационной реабилитации в 5,434 раза (ОШ 0,184; 95 % ДИ

0,065–0,520, $p=0,001$), наличие недостаточности ТК в 11, 363 раза (ОШ 0,088; 95 % ДИ 0,025–0,316, $p<0,001$), а уровень рСДЛА до операции более 50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ ассоциировался с уменьшением шансов в 2,463 раза достижения конечной точки на 24-е сутки после операции (ОШ 0,406; 95 % ДИ 0,152–0,964, $p=0,042$). Тогда как наличие $VO_2 \text{ peak} \geq 8,4$ мл/кг/мин на 7-е сутки после операции ассоциировался с увеличением шансов достижения комбинированной конечной точки эффективности операции и послеоперационной реабилитации в 5,907 раза на 24-е сутки после коррекции порока МК (95 % ДИ 1,358–10,044, $p=0,011$) (рисунок 39).

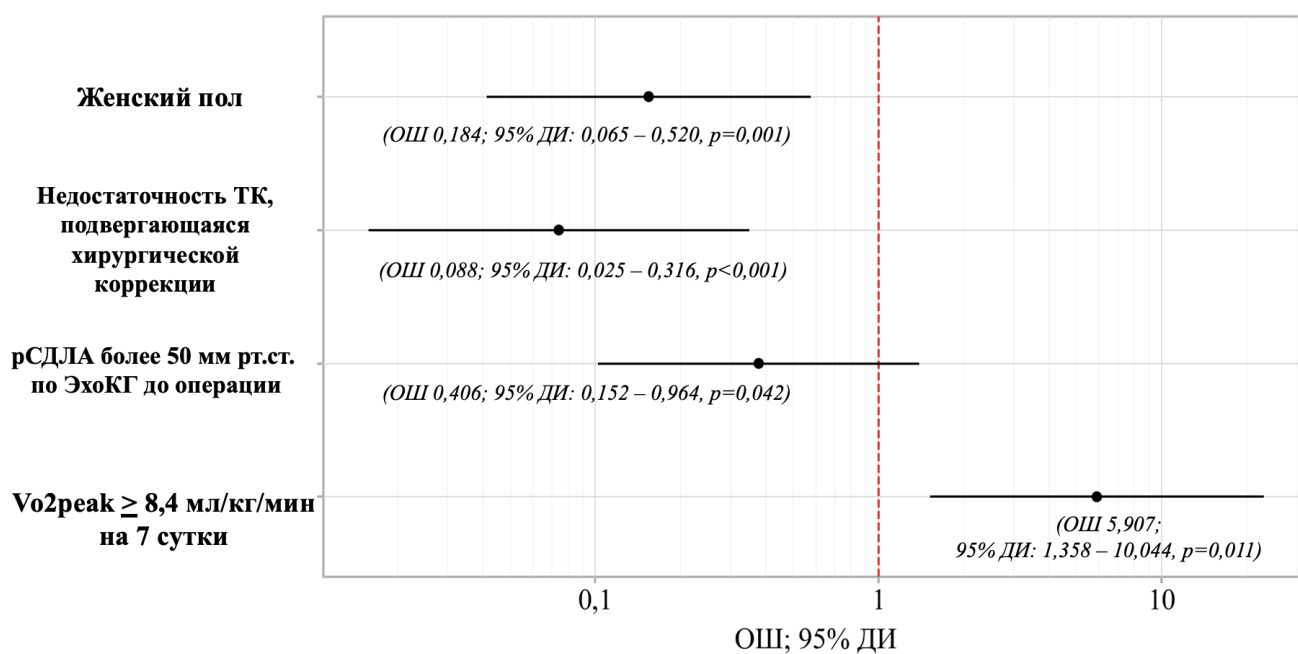


Рисунок 39 – Оценки отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов достижения комбинированной конечной точки эффективности операции и реабилитации пациентов через 24 дня после коррекции митрального порока

Разработанная модель является статистически значимым предиктором достижения комбинированной конечной точки через 24 дня после коррекции порока МК (AUC = 0,873; 95 % ДИ 0,794–0,952, $p<0,001$). Пороговое значение оценок вероятности Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,678. То есть при значении функции 0,678 и

выше прогнозировалась высокая вероятность достижения госпитальной комбинированной конечной точки эффективности хирургии порока и послеоперационной реабилитации, при значениях ниже 0,678 – низкая. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 76,1 % и 88,9 %, соответственно

Таким образом, идентифицированные факторы, ассоциирующиеся с достижением комбинированной конечной точки эффективности операции и послеоперационной реабилитации в рамках раннего послеоперационного периода (24 дня после коррекции порока МК) представлены как демографическими характеристиками, так и типом порока, выраженностью нарушения гемодинамики малого круга кровообращения и наличием недостаточности ТК, нарушением сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА на дооперационном этапе, что подчеркивает важность более детальной оценки вероятности ЛГ в дооперационном периоде и характера ремоделирования не только левых, но и правых камер сердца, а также решения о возможности модификации факторов, помимо порока сердца, ее усугубляющих.

6.3.2 Предикторы достижения комбинированной конечной точки эффективности операции и реабилитации через год после коррекции митрального порока

В состав комбинированной конечной точки эффективности хирургической коррекции порока и проводимой послеоперационной реабилитации через год после вмешательства вошли следующие критерии, достигнутые к году после операции: величина $VO_{2peak} \geq 15$ и мл/кг/мин и ТФН ≥ 100 Вт согласно КПНТ, уровень физического здоровья ≥ 50 и уровень психического здоровья ≥ 50 баллов по данным опросника SF-36, уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ менее 38 мм рт. ст. (определяющий низкую вероятность ЛГ) и динамика снижения рСДЛА от

дооперационных значений к году после операции более 25 %, отсутствие послеоперационных тяжелых осложнений, повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН или клапан-обусловленных, а также отсутствие летальных исходов за данный период.

Пациенты, достигающие комбинированную конечную точку эффективности операции и послеоперационной реабилитации через год после коррекции порока МК, характеризовались:

- более молодым возрастом 55,0 [45,3; 63,8] (n=62) по сравнению с не достигшими конечной точки 65,0 [58,0; 68,0] лет (n=51), $p < 0,001$.

- меньшим ИМТ $26,2 \pm 4,45$ кг/м² (n=63) по сравнению с пациентами, не достигшими конечную точку $28,7 \pm 5,8$ (n=50) ($p = 0,016$).

Проведя однофакторный регрессионный анализ, выявлено, что следующие факторы ассоциировались с недостижением комбинированной точки эффективности хирургической коррекции МК и послеоперационной реабилитации через год после операции:

- Наличие женского пола ассоциировалось с уменьшением шансов в 3,474 раза достижения конечной точки (ОШ 0,288; 95 % ДИ 0,133–0,622, $p = 0,001$).

- Наличие ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) ассоциировалось с уменьшением шансов в 2,541 раза достижения конечной точки через год после операции (ОШ 0,393; 95 % ДИ 0,185–0,8382, $p = 0,015$).

- Наличие ФП до операции и ее послеоперационное сохранение ассоциировалось с уменьшением шансов в 2,244 раза достижения конечной точки спустя год после операции (ОШ 0,446; 95 % ДИ 0,211–0,943 $p = 0,03$).

- Наличие величины TAPSE/pСДЛА до операции менее 0,35 мм/мм рт.ст ассоциировалось с уменьшением шансов достижения конечной точки через год после коррекции порока в 3,020 раза (ОШ 0,331; 95 % ДИ 0,130–0,845, $p = 0,019$).

При этом наличие величины ТФН 100 Ватт и более при проведении КПНТ через 24 дня после операции ассоциировалось с увеличением шансов в 7,8 раз достижения конечной точки через год после операции (95 % ДИ 1,652–36,838, $p = 0,001$). Шансы достижения конечной точки через год после операции были в 23,

810 раз выше и у пациентов, имеющих уровень $VO_{2peak} \geq 14,5$ мл/кг/мин по данным КПНТ, выполненным через 24 дня после операции (95 % ДИ 2,944–192,591, $p < 0,001$).

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности достижения комбинированной конечной точки эффективности хирургии порока и послеоперационной реабилитации через год после операции. Число наблюдений составило 77. Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 24,4 %.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (2) и (7):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \% \quad (2)$$

$$z = 4,352 - 1,024X_{\text{пол}} - 0,056X_{\text{Возраст}} - 0,561X_{\text{TAPSE/рСДЛА менее 0,35 до операции}} \quad (7)$$

где P – оценка вероятности достижения конечной точки,

z – показатель степени логистической функции,

$X_{\text{пол}}$ – (1 – женский пол, 0 – мужской пол),

$X_{\text{TAPSE/рСДЛА менее 0,35 до операции}}$ – (1 – $\text{TAPSE/рСДЛА} < 0,35$ мм/мм рт. ст., 0 – $\text{TAPSE/рСДЛА} \geq 0,35$ мм/мм рт. ст.).

При наличии женского пола шансы достижения комбинированной конечной точки спустя год после операции уменьшаются в 2,785 раза (ОШ 0,359; 95 % ДИ 0,105–0,807, $p = 0,007$), тогда как при увеличении возраста на 1 год шансы уменьшаются в 1,057 раза (ОШ 0,946; 95 % ДИ 0,895–0,979, $p = 0,006$), а при наличии дооперационного нарушения сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА (TAPSE/рСДЛА менее 0,35 мм/мм рт. ст.) шансы уменьшаются в 1,75 раз (ОШ 0,571; 95 % ДИ 0,126–0,983, $p = 0,014$) (рисунок 40).

Разработанная модель является статистически значимым предиктором достижения комбинированной конечной точки через год после коррекции порока МК ($AUC = 0,752$; 95 % ДИ 0,644–0,859, $p < 0,001$). Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,687. То есть при значении функции 0,687 и выше прогнозировалась высокая вероятность достижения комбинированной конечной точки эффективности хирургии порока и послеоперационной реабилитации через год после операции, при значениях ниже 0,687 – низкая. Чувствительность и

специфичность полученной прогностической модели составили 56,8 % и 87,9 %, соответственно.

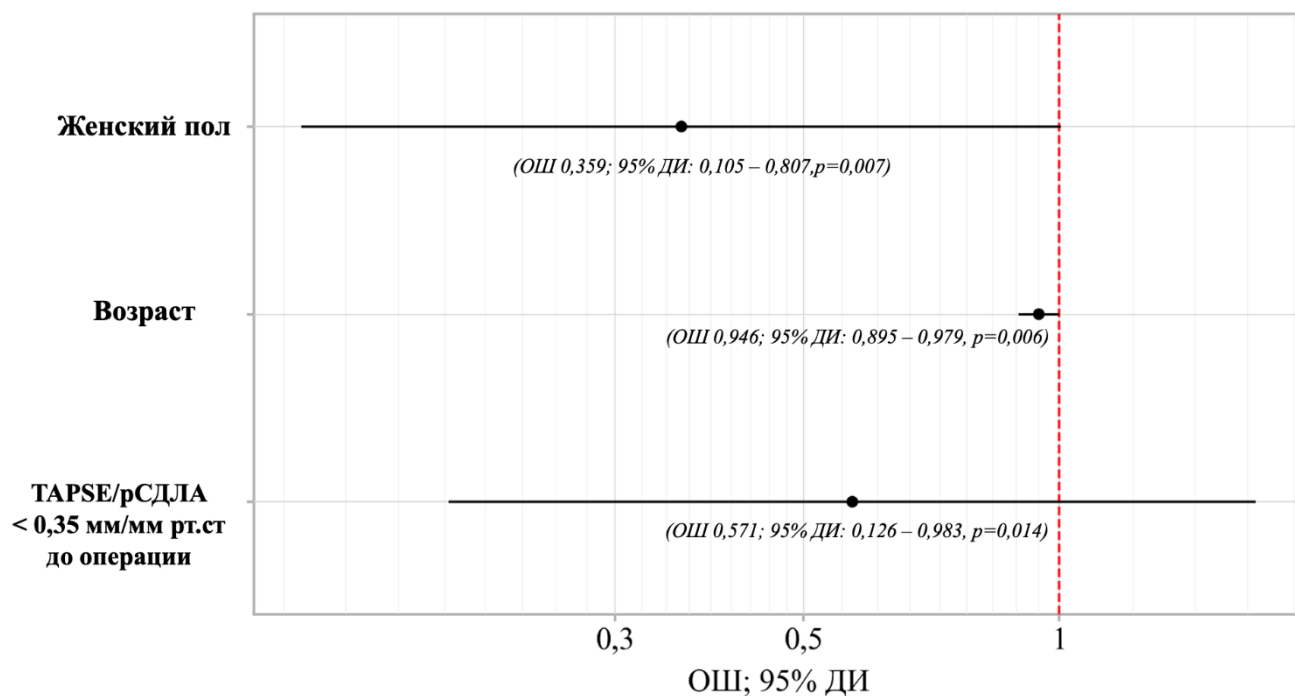


Рисунок 40 – Оценки отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов комбинированной конечной точки эффективности операции и послеоперационной реабилитации у пациентов после коррекции митрального порока

Таким образом, к факторам, ассоциирующимся с недостижением комбинированной конечной точки эффективности операции и послеоперационной реабилитации спустя год после коррекции порока МК относятся: более старший возраст пациента, женский пол, наличие ФП, ожирения, а также нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА < 0,35 мм/мм рт. ст. Тогда как, наличие уровня ТФН ≥ 100 Вт и $VO_{2peak} \geq 14,5$ мл/кг/мин по данным КПНТ на 24-е сутки после операции ассоциируются с увеличением шансов в 7,8 раз и 23,8 раз достижения конечной точки спустя год после операции.

Переходя к обсуждению, главным результатом настоящего раздела исследования является разработка персонифицированной комплексной трехэтапной программы послеоперационной реабилитации для пациентов, перенесших коррекцию порока МК неинфекционного генеза,

продемонстрировавшей свою безопасность и эффективность как в раннем, так и отдаленном периодах наблюдения.

Уникальность полученных данных обусловлена тем, что на сегодняшний день основные принципы кардиореабилитации разработаны для пациентов с ИБС, в первую очередь, перенесших острые коронарные синдромы, а также кардиохирургических пациентов, в частности, подвергнутых прямой реваскуляризации миокарда [10]. Послеоперационная реабилитация пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, имеет общие черты для всех пациентов, подвергнутых стернотомии и ИК. Однако структура и содержание программы реабилитации, сроки ее начала зависят от патологии сердца и сосудов, а для когорты пациентов с ППС эффективность и особенности проведения послеоперационной реабилитации с физическими тренировками изучены недостаточно [4, 8, 10, 89, 109, 138].

На сегодняшний день не определены четкие сроки начала стационарной реабилитации, характер физических тренировок и их интенсивность в условиях неосложненного послеоперационного периода у пациентов, перенесших коррекцию ППС. Понимание данной проблемы у большинства врачей отсутствует, как и отсутствует убежденность в необходимости физической реабилитации пациента после операции уже в рамках первого стационарного этапа [5, 7, 12].

Важно отметить, что имеющиеся национальные и зарубежные рекомендации не представляют детализации программы послеоперационной реабилитации пациентов после хирургической коррекции ППС [32, 43, 91, 92, 148]. В национальных экспертных документах, опубликованных в конце 2024 года, рекомендуется только с 8–14 дня проводить ТШХ для оценки функционального состояния, выбора оптимального режима физических тренировок и контроля их эффективности [32, 43]. Однако 14-е сутки являются у большинства пациентов в условиях неосложненного послеоперационного периода уже завершением первого стационарного этапа реабилитации. При хорошей переносимости нагрузок и отсутствии осложнений и препятствий для проведения реабилитации с физическими тренировками выполнение нагрузочного теста и инициация

физических аэробных тренировок на более раннем периоде уже значительно может сказаться на сроках физического восстановления пациента и улучшения его качества жизни. Вероятно, в рекомендациях данные сроки были обозначены с целью минимизации возможных рисков при более раннем начале физических нагрузок, а также ввиду отсутствия рандомизированных клинических исследований, доказавших неоспоримую безопасность более раннего подхода к нагрузочному тесту.

Более того, в национальных рекомендациях сроки начала аэробных физических тренировок обозначены, как не ранее чем через 6 недель после операции. Однако на данный период у большинства пациентов уже завершается второй стационарный этап реабилитации, а проведение аэробных физических тренировок уже на амбулаторном этапе не является широко доступным видом помощи, и может быть осуществлено только у минимума прооперированных пациентов, согласных продолжать ежедневно посещать амбулаторный стационар/реабилитационный центр (при условиях его наличия по месту жительства) для прохождения данного курса тренировок. Это сказывается и на информированности пациентов, их готовности к участию в программах реабилитации и последующей мотивации поддерживать физическую активность на неопределенно долгий период после перенесенной операции на сердце.

Зачастую алгоритм ведения пациента после выписки из стационара, где проводилось кардиохирургическая коррекция порока, в принципе ограничивается динамической оценкой лабораторных анализов крови и параметров инструментальных методов исследования, и рутинным наблюдением пациента в поликлинике по месту жительства, что нельзя приравнять к необходимой в течение нескольких месяцев после операции комплексной реабилитации [5, 7, 12].

Активных реабилитационных мероприятий как в госпитальном периоде, так и тем более и на амбулаторном этапе под контролем квалифицированных специалистов чаще всего не проводится, что напрямую может сказываться на прогнозе пациентов [170].

Безопасность физических тренировок, начатых в течение первого месяца после операции, а также их положительное влияние на функциональный статус пациентов продемонстрированы результатами одноцентровых наблюдательных и единичных рандомизированных клинических исследований на примере пациентов после хирургической коррекции аортальных и митральных пороков сердца [58, 86, 90, 131, 134, 135, 138, 139, 177]. Показано, что раннее начало реабилитации улучшило послеоперационную функциональную способность (данные ТШХ), сокращает продолжительность искусственной вентиляции легких, зависимость от оксигенотерапии, а также время пребывания в стационаре у пациентов, перенесших плановое кардиохирургическое вмешательство [43, 50, 90, 131, 134, 135, 138, 139, 177]. Однако в представленных публикациях нет единообразия сроков начала реабилитации с физическими тренировками и их интенсивности, характера физических упражнений, а также единообразия когорты пациентов, перенесших хирургическую коррекцию ППС [86].

По результатам отечественного одноцентрового исследования Бокерия Л.А. и соавт. продемонстрирован эффект и безопасность тренировок различной интенсивности в раннем периоде у пациентов после операции на открытом сердце. Эффект данной программы ранней реабилитации отразился в уменьшении индекса массы тела, КДР ЛЖ, улучшении ФВ ЛЖ и функционального статуса тренирующейся группы пациентов. Более того, на основании полученных результатов исследования были разработаны протоколы перехода от аэробных физических тренировок умеренной интенсивности к интервальным тренировкам высокой интенсивности среди взрослых пациентов после операций на открытом сердце. Однако в данное исследование была включена объединенная когорта пациентов с различной кардиологической патологией: после КШ, после протезирования МК, протезирования АК, реконструкции ТК, также и пациенты после сочетанного кардиохирургического вмешательства. При этом инициация физических тренировок у данных пациентов приходилась после 16-х суток послеоперационного периода, то есть начиная уже со второго периода стационарного этапа послеоперационной реабилитации [50, 86, 90].

Одним из первых рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности программы комплексной реабилитации с применением аэробных физических тренировок уже через месяц после коррекции ППС в дополнении к стандартной кардиореабилитации, явилось исследование CopenHeartVR [134]. Пациентам после хирургического вмешательства на АК (62 %), МК (36 %) или ТК/легочном клапане (2 %) в течение месяца после хирургической коррекции ППС инициировалась программа физических тренировок интенсивностью от 70 % до 85 % от уровня максимальной ЧСС (65–75 % VO_2peak) длительностью от 45 до 60 мин. В рамках данной программы применялись различные видов аэробных нагрузок: тредмил, эллипс, гребля, велосипед. В дни без аэробных физических тренировок пациентам было рекомендовано заниматься силовыми упражнениями, состоящими из одного подхода по 10 повторений для 6-и разных целевых групп мышц. Тренировку верхней части тела начинали не ранее, чем через три месяца после операции. С пациентами также проводились занятия с клиническим психологом. Длительность курса тренировок составила 12 недель. Применение вышеописанной программы комплексной кардиореабилитации по сравнению со стандартной реабилитацией (без структурированных физических тренировок и психологической поддержки) повлияло на значимое улучшение VO_2peak через 4 месяца после операции (24,8 мл/кг/мин против 22,5 мл/кг/мин, $p=0,045$), но не повлияло на психологический компонент здоровья качества жизни (шкала SF-36) пациентов спустя 6 месяцев после операции (53,7 против 55,2 балла, $p=0,40$) [110, 134]. К недостаткам данного исследования следует отнести: 1. неоднородную когорту пациентов, среди которых исследовалась комплексная программа реабилитации; 2. Не раннее начало реабилитации (с 30-х суток после операции); 3. Применение нагрузок высокой интенсивности ассоциировалось со значимым увеличением частоты несерьезных нежелательных явлений, о которых сообщали сами пациенты [22, 86, 89].

Представлены результаты Британского одноцентрового рандомизированного клинического исследования, посвященного ранней реабилитации пациентов после перенесенной стернотомии по поводу КШ и/или хирургической коррекции порока

МК/АК, с началом физических тренировок уже через 2 недели после операции на сердце в дополнении к стандартным методам послеоперационной кардиореабилитации [138]. В рамках цитируемого исследования методом случайной рандомизации пациенты были разделены на две группы: в первой группе пациенты (n=80) после стернотомии подвергались стандартным методам кардиореабилитации с подключением аэробных тренировок на велоэргометре или тредмиле умеренной интенсивности (от 40 до 70 % от макс. ЧСС) только спустя 6 недель после операции, в то время как во второй группе пациентов (n =78) через 2 недели после операции были начаты интервальные тренировки умеренной интенсивности в дополнении к стандартным методам кардиореабилитации. Весь курс кардиореабилитации длился 8 недель с выполнением тренировок 2 раза в неделю длительностью 1 час. Инициация физических тренировок на раннем послеоперационном этапе спустя 2 недели после вмешательства была столь же эффективной, как и начало тренировок через 6 недель после стернотомии. Группа ранней кардиореабилитации достигла такого же улучшения по функциональному статусу (динамика дистанции ТШХ), как и группа пациентов со стандартной послеоперационной кардиореабилитацией, однако на 4 недели раньше. Безопасность ранней кардиореабилитации, хотя и не была доказана однозначно, однако разницы между двумя группами исследования в вероятности возникновения у участников неблагоприятных или серьезных нежелательных явлений отсутствовала [86, 138].

В рамках настоящего диссертационного исследования была включена группа пациентов, перенесших как изолированную коррекцию порока МК, так и коррекцию митрального порока в сочетании с коррекцией АК и/или ТК с неинфекционным генезом порока [4, 86, 89]. При условиях наличия неосложненного послеоперационного периода уже с 7-х суток пациентам проводилось нагрузочное тестирование, при этом оно ограничивалось не только данными ТШХ, но и выполнением КПНТ, что является принципиально важными для персонификации типа и характера последующих физических тренировок. Реабилитация с аэробными физическими тренировками на тредмиле начиналась

минимум с 8-х суток после хирургической коррекции ППС, что кардинально отличается по срокам от ранее опубликованных работ [22, 86, 89].

Характер физических тренировок в рамках разработанной нами персонафицированной программы ранней реабилитации пациентов с пороком МК подразумевал нагрузки умеренной интенсивности с индивидуальным расчетом скорости/угла наклона беговой дорожки при проведении тренировок (значение целевого потребления кислорода 60 % от $VO_2\text{peak}$, тренировочный пульс, не превышающий 75 % от пикового ЧСС при КПНТ, воспринимаемое напряжение по шкале Борга, не превышающее 13 баллов по 20 -балльной шкале) [87, 89]. В настоящем диссертационном исследовании сессии тренировок проводились практически ежедневно на протяжении 14 дней, что также является одним из отличий от программ тренировок, опубликованных ранее, где сессии тренировок проводились 2 раза в неделю [86, 138].

Через 14 дней тренировок полученные результаты свидетельствовали о безопасности и эффективности персонафицированной программы ранней реабилитации пациентов с пороком МК, проявляясь отсутствием ухудшения параметров внутрисердечной гемодинамики, более значимым улучшением функционального статуса пациентов (динамика $VO_2\text{peak}$ и ТФН по данным КПНТ) по сравнению с группой стандартной послеоперационной кардиореабилитацией [86, 89].

Данные проведенного исследования согласуются с результатами пилотной работы Ambari A. с соавт. [177], где у пациентов после хирургической коррекции митральных пороков сердца ревматического генеза продемонстрирован положительный эффект ранней послеоперационной реабилитации на динамику $VO_2\text{peak}$ и дистанцию ТШХ к окончанию II-го этапа реабилитации. Ранняя реабилитация в данном исследовании была начата через 2 недели после коррекции МК, состояла минимум из 12 сессий, включающих аэробные тренировки и статические нагрузки. Как и в настоящей работе результаты исследования Ambari A. получены на пациентах с основным-митральным пороком сердца, однако исследование данного коллектива авторов носит ретроспективный характер, и срок

инициации тренировок обозначен на неделю позже, чем в настоящей работе. Более того, уровень VO_2 peak в данной работе определялся с использованием формулы Cahallin (VO_2 peak = (дистанция в тесте 6-минутной ходьбы * 0,06) – (0,104*возраст) + (0,052* вес) + 2,9), а не при проведении КПНТ, как в настоящем исследовании, что подразумевает относительную достоверность полученных показателей [86, 177].

Факт хирургической коррекции патологии клапанов сердца непосредственно сказывается на улучшении переносимости физических нагрузок, социализации пациента, а, следовательно, и на его КЖ при неосложнённом течении послеоперационного периода [22, 31]. КЖ пациента определяется как объёмом оперативного вмешательства, типом имплантируемого протеза и характером реконструктивной операции на клапане, необходимостью приёма антикоагулянтной терапии и контроля международного нормализованного отношения [31], сроками пребывания в стационаре, так и исходным настроением пациента на операцию, наличием коморбидной патологии и возрастной группы, не позволяющей иметь высокий реабилитационный потенциал [22]. Более того, эмоциональное состояние играет ключевую роль в темпе физического восстановления пациента и его приверженности мерам вторичной профилактики [12, 22, 70]. В то же время восстановление пациента как личности и его социальная интеграция в общество, то есть достижение удовлетворённости человека своим физическим, психическим состоянием и социальным статусом, не могут быть в полной мере достигнуты без комплексной реабилитации [22, 68].

Существуют исследования, демонстрирующие комплексный эффект программ кардиореабилитации, в том числе на КЖ пациентов после хирургической коррекции ППС [22, 29, 58, 86, 126, 134]. Однако эти работы включают в основном программы физической реабилитации, начатые не ранее 2 недель после вмешательства, с изучением динамики КЖ пациентов в отдалённом периоде наблюдения [29, 58, 134].

Результаты настоящего исследования продемонстрировали наглядный эффект ранней инициации физических тренировок на тредмиле, отражающийся и

в более значимом улучшении физического и психического компонентов КЖ, а также уменьшении выраженности тревоги/депрессии уже к завершению II-го стационарного этапа реабилитации по сравнению с пациентами после коррекции порока МК, проходящими стандартную послеоперационную кардиореабилитацию [22].

Помимо первых двух стационарных этапов реабилитации после операции на сердце, крайне важен заключительный – третий амбулаторный этап послеоперационной реабилитации. Третий этап на территории Российской Федерации в основном ограничивается наблюдением у терапевта/фельдшера, в лучшем случае у кардиолога, по месту жительства. Чаще всего пациенты не информированы и не выполняют возможные программы домашних физических тренировок [26]. В амбулаторном звене по месту жительства отсутствует индивидуальный подход к амбулаторной физической реабилитации с возможностью динамической оценки переносимости нагрузок. Это связано как с дефицитом кадров и времени на прием/работу с пациентом, так и недостаточным финансированием данного направления, низкой доступностью отделений амбулаторной реабилитации. Современные тенденции диктуют условия для совершенствования подходов к амбулаторному наблюдению за пациентами с использованием дистанционных технологий [168, 182].

В настоящем исследовании были затронуты два принципиально новых аспекта послеоперационной реабилитации для пациентов с ППС: изучение эффекта 14-дневного курса персонифицированно подобранных физических тренировок в рамках стационарного этапа реабилитации, начиная минимум с 8-х суток после операции, а также изучение безопасности и эффективности дистанционной программы реабилитации с использованием мобильного приложения с контролем выполнения подобранных домашних тренировок в рамках амбулаторного этапа [4, 86, 89].

Применение персонифицированной комплексной реабилитации пациентов после коррекции порока МК, состоящей из физических тренировок на тредмиле, инициированных рано уже в рамках первого стационарного этапа и продолжением физической реабилитации в домашних условиях под дистанционным контролем

врача-кардиолога, отразилось на следующих параметрах эффективности: уровне ТФН, VO_2 peak, значениях концентрации NT-proBNP в крови в течение года после операции по сравнению с пациентами, подвергающимися стандартной программе кардиореабилитации после вмешательства [4, 86, 89].

Более того, лучшая приверженность к регулярному использованию мобильного приложения для дистанционной реабилитации была характерна также для группы пациентов, проходящих комплексную реабилитацию по сравнению с дистанционной амбулаторной реабилитацией [4, 89]. Вероятно, это объясняется началом физических тренировок в группе комплексной реабилитации еще на стационарном этапе, что, явилось дополнительной мотивацией для сохранения данного физического режима и настроения пациента и после выписки. Более того, детальное обсуждение в стационаре с пациентом перспектив физической активности в рамках будущих домашних тренировок (дозированная ходьба и ЛФК с использованием приложения) и ознакомление пациента с программой приложения заранее, могло быть также стимулом для выполнения рекомендованного объема физической активности как в рамках стационарного, так и амбулаторного этапа реабилитации. Повышению приверженности и вовлеченности пациентов также могло способствовать использование фитнес-браслетов и ЭКГ-контроля в группе комплексной реабилитации [4, 89].

На сегодняшний день доказаны преимущества как со стороны безопасности, так и эффективности домашних физических тренировок под контролем медицинского персонала по сравнению с реабилитацией в медицинских учреждениях в рамках амбулаторного этапа послеоперационной реабилитации [72, 246]. Одной из причин данного преимущества является настрой пациента на занятия в располагающих для него домашних условиях, в подходящем для него режиме, с отсутствием необходимости частого посещения медицинского учреждения, где в рамках групповых тренировок он может чувствовать себя менее комфортно. Поэтому внедрение дистанционных технологий для контроля и оценки безопасности/эффективности программы физической реабилитации в рамках третьего амбулаторного этапа реабилитации становится все более актуальным решением [49, 50, 89]. Однако на территории Российской Федерации опыт

применения телемедицинских технологий для дистанционной реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а тем более в когорте кардиохирургических пациентов пока ограничивается единичными исследованиями [4, 26, 49, 50, 72, 89].

Разработанная программа дистанционной амбулаторной реабилитации для пациентов после операции на сердце [25] продемонстрировала свой вклад в сохранение преемственности инициированной в стационаре программе ранней физической реабилитации, и как следствие, повышение комплаентности пациентов к рекомендованному лечению и мерам вторичной профилактики [22, 86, 89]. Так, через год после операции выявлено, что в группе комплексной реабилитации 82,3 % регулярно проходили дистанцию более 5 тысячи шагов в сутки, 76,4 % пациентов регулярно продолжали выполнять лечебную гимнастику и ежедневно выполняли утреннюю зарядку (35,2 %), 29,4 % минимум 2 раза в неделю посещали бассейн, 29,4 % пациентов занимались на тренажерах. В то время как в группе контроля (без ранней стационарной реабилитации и амбулаторной дистанционной реабилитации) таких физически активных пациентов было значительно меньше [4].

Более того, использование девайсов для контроля переносимости физических тренировок, способствовало большей вовлеченности пациентов в процесс тренировки и своевременном реагировании как самого пациента, так и врачебного персонала при возникновении нежелательных событий в течение тренировок (нарушения ритма и проводимости, нежелательные симптомы, потребовавшие изменения режима тренировок, медикаментозной терапии или очного обращения за медицинской помощью).

Необходимость персонифицированного подхода к послеоперационной реабилитации пациентов с ППС обусловлена возможностью модификации имеющихся предикторов неблагоприятных исходов пациентов, как на дооперационном этапе, так и начиная с раннего послеоперационного периода. Так, индивидуально спланированная программа кардиореабилитации в клинике, специализирующейся на клапанных пороках сердца, позволяет снизить комбинированную конечную точку – повторные госпитализации и/или смертельный исход – до 23 % (по сравнению с 37 % в группе контроля [153]). Кроме того, экономический анализ показал, что в группе с интенсивной

кардиореабилитацией общие затраты на одного пациента с ППС, подвергающегося кардиохирургической коррекции, оказались на 883 евро меньше таковых в контрольной группе ($p < 0,001$) [89, 153].

В настоящем исследовании были идентифицированы факторы, ассоциирующиеся с недостижением комбинированной конечной точки эффективности операции и послеоперационной реабилитации через год после коррекции порока МК. К данным факторам относятся: более старший возраст пациента, женский пол, наличие ФП, ожирения, а также нарушение сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка -легочной артерии $< 0,35$ мм/мм рт. ст. В свою очередь, наличие уровня ТФН ≥ 100 Вт и $VO_2\text{peak} \geq 14,5$ мл/кг/мин по данным КПНТ на 24-е сутки после операции ассоциируются с увеличением шансов в 7,8 раз и 23,810 раз достижения комбинированной конечной точки спустя год после операции. В рамках подисследования 3 в группе стандартной и группах активной послеоперационной реабилитации более чем у 20 % после операции присутствовала высокая вероятность ЛГ. Вероятно, для пациентов с пороком МК и ЛГ с менее благоприятным фенотипом (кластер 3), который представлен в подисследовании 1, наличие отягощенного коморбидного статуса и выраженности периоперационной дисфункции ПЖ будут отражаться на эффективности послеоперационной реабилитации. Это подчеркивает важность выбора персонифицированного подхода к срокам и программе реабилитации у таких пациентов.

Полученные данные актуализируют необходимость активного информирования медицинского персонала о важности своевременного начала работы с кардиохирургическими пациентами с акцентом на меры вторичной профилактики еще на этапе до операции. Самого пациента на дооперационном этапе также крайне важно посвящать в характер подготовки к хирургическому вмешательству и особенностям послеоперационного восстановления. Особый акцент нужно уделять дооперационному изменению образа жизни и снижению веса, выполнению допустимой физической активности, тренировкам дыхательных мышц. Для улучшения комплаентности пациента к участию в программах послеоперационной кардиореабилитации еще до коррекции порока важно обсуждать предполагаемую программу реабилитации, с детализацией эффекта как

стандартных методов кардиореабилитации, так и ранних физических тренировок, и возможности использования современных устройств для реабилитации, как безопасного и эффективного инструмента улучшения исходов операции.

Также особое внимание необходимо уделять состояниям, способным повлиять на неблагоприятное ремоделирование миокарда (ФП, ожирение и ЛГ) как до, так и после операции. Потому что характер ремоделирования камер сердца и тяжесть ЛГ – это зеркало как функционального статуса пациента, так и его КЖ, и прогноза, а как следствие и реабилитационного потенциала, что было продемонстрировано в полученных результатах настоящего исследования.

Таким образом, в качестве способа профилактики неблагоприятных событий, для улучшения функционального статуса пациента и достижения более низких значений уровня NT-proBNP после хирургической коррекции порока МК в условиях неосложненного послеоперационного периода представляется неотъемлемым использование программы комплексной реабилитации, включающей ранние физические тредмил-тренировки умеренной интенсивности с последующей амбулаторной реабилитацией с использованием мобильного приложения для реабилитации и современных устройств для контроля переносимости персонафицированно подобранной программы тренировок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приобретенные пороки сердца поражают миллионы людей во всем мире и оказывают серьезное влияние на систему здравоохранения. Несмотря на успехи в изучении патофизиологии развития ППС, активное внедрение в клинику миниинвазивных методов коррекции клапанной патологии сердца, ППС остаются плохо диагностируемой патологией. Заболевание выявляется на поздних стадиях, до сих пор существует неравенство в диагностических и лечебных технологиях в различных регионах мира и страны [6, 263].

ППС являются основным фактором потери физической активности и ухудшения качества жизни населения всего мира, являясь одной из основных причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [6, 251]. Существующие географические, этнические и временные тенденции в эпидемиологии ППС имеют решающее значение для разработки эффективных программ в области здравоохранения для первичной и вторичной профилактики [6, 267].

Несмотря на имеющуюся тенденцию преобладания среди структуры клапанных заболеваний сердца пороков АК, преимущественно дегенеративного генеза клапанного поражения, до сих пор ведущую позицию во всем мире занимают заболевания МК, находясь на втором месте среди ППС и составляя более трети случаев [94, 105].

Несмотря на наличие показаний к хирургической коррекции ППС от 30 до 85 % пациентов не получают своевременно помощь [105]. Результаты анализа современного международного регистра, включающего в том числе пациентов с пороком МК ревматического генеза из Российской Федерации (Euro Valvular Heart Disease II Survey), продемонстрировали недостаточный охват хирургической помощью пациентов, имеющих рекомендации класса I для коррекции порока. Только у 70 % с неоспоримыми показаниями к хирургии порока МК – вмешательство было выполнено [105].

При наличии невыраженной симптоматики выживаемость пациентов с пороком МК в течение 10 лет может достигать 80 %, тогда как при прогрессировании симптомов не превышает 60 %. Наличие тяжелой недостаточности МК характеризуется 7 % риском смерти в течение года [6, 53]. Доказано, что хирургическое вмешательство улучшает симптомы и предотвращает СН, снижая смертность пациентов с тяжелой органической МР примерно на 70 %.

Для пороков сердца характерен «латентный период», описанный Росс Дж. и Браунвальдом Ю., когда в дебюте заболевания еще отсутствует клиническая симптоматика [237]. Однако даже в рамках латентного периода уже имеет место повреждение миокарда в виде фиброза и гипертрофии, отражаясь и на диастолической, и на систолической функции желудочков сердца, ремоделирование которых уже может быть невозвратным даже после коррекции порока [190, 191, 229]. Несвоевременная коррекция порока уже на фоне дезадаптивного ремоделирования камер сердца и нарушений внутрисердечной гемодинамики, а как следствие более тяжелых нарушений гемодинамики малого круга кровообращения, может ассоциироваться с риском неблагоприятного послеоперационного прогноза [210].

Все эти факты еще раз подчеркивают важность раннего выявления и оценки порока МК, а также своевременного принятия решения о тактике хирургического лечения.

Определяя тактику ведения пациента с ППС, крайне важны дооперационные меры вторичной профилактики, направленные на коррекцию состояний/факторов, помимо порока, способных привести к ухудшению миокардиального ремоделирования и повлиять на прогноз хирургического вмешательства. К таким факторам относятся составляющие коморбидного статуса пациентов с пороками сердца, изменение которого является значимым за последнее десятилетие.

Высокий риск развития осложнений в периоперационном периоде остается крайне актуальной проблемой с учетом тенденций в изменении фенотипа пациентов: хирургической коррекции порока подвергается все более «тяжелая» когорта больных. В связи с этим, анализ коморбидности у пациента с ППС является

важным этапом в определении лечебной стратегии, а также в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов [76, 148].

В рамках первой задачи настоящего исследования проведенный двенадцатилетний анализ (2012–2023 гг.) данных наблюдательного регистра позволил доказать существенное изменение фенотипа пациентов с пороками клапанов сердца различной локализации и генеза ($n=1629$), подвергающихся хирургической коррекции в условиях ИК. Выявленное постарение пациентов на 5 лет, а также утяжеление коморбидного статуса, являются отражением современного фенотипа кардиохирургического пациента.

Анализ динамики исходов пациентов за двенадцать лет наблюдения также актуализировал вклад ЛГ в повышение шансов госпитальной летальности и риск пятилетней смертности после коррекции порока. Примечательно, что за 12 лет наблюдения из всех случаев ($n=210$) наличия ЛГ по данным ЭхоКГ среди пациентов с различными ППС у 86,2 % был именно порок МК неинфекционного генеза. Оценив частоту встречаемости ЛГ именно при поражении МК неинфекционного генеза, ее наличие выявлено у 21,7 % пациентов. Отмечено, что факт наличия ЛГ по данным ЭхоКГ до коррекции порока МК ассоциируется с повышением шансов смерти более, чем в 2 раза в течение 5 лет после операции.

Крупное австралийское исследование подтверждает серьезное влияние ЛГ на исходы пациентов со значимой МР даже при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ. Установлено, что уже «пограничная» ЛГ (рСДЛА 30,00–39,99 мм рт. ст.) связана с повышенным риском смерти от всех причин по сравнению с пациентами с нормальным рСДЛА по данным ЭхоКГ [209]. Такие же тенденции были представлены и в других работах [76, 203, 208, 216, 223, 224, 249, 253].

Полученные результаты актуализировали изучение современного фенотипа пациентов с ЛГ и пороком МК неинфекционного генеза, подвергающихся хирургической коррекции в условиях ИК, что явилось второй задачей настоящего диссертационного исследования.

У пациентов с пороком МК наличие высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ (критерий согласно Национальным клиническим рекомендациям: скорость

ТР 2,9 м/сек и выше, а также наличие дополнительных признаков ЛГ и дисфункции ПЖ) [35], подразумевает необходимость дообследования пациента на предмет идентификации факторов, способных повлиять на повышение давления в малом круге кровообращения помимо имеющегося порока, а также проведения инвазивной оценки гемодинамики малого круга кровообращения при средне-тяжелой ЛГ и ремоделировании ПЖ [32, 33, 43, 51]. Однако проведение как расширенного протокола ЭхоКГ с детальной оценки структурно-функциональных нарушений желудочков сердца, так и КПОС – золотого стандарта инвазивной диагностики ЛГ и определения ее гемодинамического типа, у когорты кардиохирургических пациентов с ППС осуществлялось в единичных исследованиях и не распространено повсеместно в клинической практике. Большинство пациентов перед коррекцией ППС при значении рСДЛА по ЭхоКГ в пределах 40–50 мм рт. ст. могут не подвергаться инвазивной оценке гемодинамики вовсе. Однако верификация имеющейся ЛГ, как и оценка ее типа принципиально может отражать периоперационный прогноз пациента [51].

С учетом доступности трансторакальной ЭхоКГ в реальной клинической практике, именно по ЭхоКГ-критериям высокой вероятности ЛГ в настоящем диссертационном исследовании было проведено первичное разделение пациентов с пороком МК, так как именно данные критерии являются отправной точкой для дальнейшего более детального обследования пациента и определения фенотипа заболевания.

В настоящем исследовании из 105 пациентов у 64 имела место высокая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ [51]. Пациенты с ЛГ чаще характеризовались ревматическим генезом порока и такой сопутствующей патологией как ХБП (46,9 %) тяжелой стадии. Факт наличия ЛГ до коррекции порока МК отражался на более тяжелом функциональном статусе пациентов с превалированием более, чем у половины больных, III ФК ХСН (NYHA), присутствии ВНТК (50 %), требующей хирургической коррекции, и более выраженного ремоделирования правых камер сердца. Кроме того, эти пациенты характеризовались более частым наличием курения в анамнезе, по сравнению с пациентами без ЛГ. У пациентов с пороком МК

была доказана связь анамнеза курения с дооперационным повышением уровня рСДЛА на В-коэффициент = 5,97; $p=0,04$ [30, 51].

В работах зарубежных авторов показано, что помимо самого ППС, на уровень рСДЛА и тяжесть ЛГ может влиять возраст, наличие ФП с увеличением размера ЛП, характер коморбидной патологии (составляющие метаболического синдрома, ХБП). При этом ЛГ чаще характерна для женщин [44, 97, 115, 118, 137, 163, 189].

Данные современного регистра (Euro Valvular Heart Disease II Survey), включающего пациентов с митральными пороками ревматического генеза с показаниями к хирургической коррекции, подтверждают значимую распространенность факторов кардиоваскулярного риска: 11,1 % являются курильщиками с хроническим заболеванием легких у 8,6 %, в 44,3 % случаях присутствует АГ, 28,5 % характеризуются наличием нарушений липидного обмена и 12,3 % СД 2 типа. При этом, на момент определения показаний к коррекции порока уже у 44 % имеет место III ФК ХСН и у 47,3 % пациентов присутствует ФП [105].

Вышеописанный фенотип пациентов схож с представленным портретом кардиохирургических пациентов с пороком МК настоящего диссертационного исследования. При этом, вышеперечисленные факторы могут усугублять как характер ремоделирования камер сердца, так и тяжесть ЛГ.

Проведенная инвазивная оценка гемодинамики малого круга кровообращения в рамках настоящей диссертационной работы дополнила комплексное представление о гемодинамическом типе ЛГ у современного фенотипа пациентов с пороком МК. Отмечено, что у большинства пациентов до операции имела место комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ (62,5 %) [51]. Показано, что пациентов с пороком МК и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ при сравнении с изолированной посткапиллярной ЛГ до коррекции порока характеризует более выраженное повышение рСДЛА по данным ЭхоКГ до вмешательства, более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА и повышение уровня маркеров миокардиального напряжения (NT-proBNP и sST2), более тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения с

характерным ответом на вазореактивный тест илопростом в виде снижения срДЛА и сердечного выброса с повышением ЛСС, а также вмешательство на бóльшем количестве клапанов [33, 51].

Для оценки тяжести сосудистого ремоделирования при ЛГ в рамках третьей задачи настоящего исследования проводилась оценка морфометрических характеристик сосудов легких после выполнения интраоперационной биопсии легочной ткани. Для пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и пороком МК характерно более выраженное сосудистое ремоделирование с артериализацией венул и более частое наличие пандемического тромбоза артериол (53,3 %) по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (9 %). При этом, показано, что уровень рсДЛА и выраженность систолической дисфункции правого желудочка (TAPSE) косвенно отражают морфометрические изменения сосудов легких, что доказывает отсутствие необходимости рутинного проведения биопсии легкого у данной категории пациентов, хотя вмешательство не отразилось на периоперационных рисках [33, 51].

Выход за пределы стандартного обследования пациента с ППС и ЛГ, с применением комплексной оценки тяжести ЛГ и ее гемодинамического типа еще на этапе до операции, может позволить предсказать характер периоперационного течения заболевания и динамики ЛГ, а также еще на этапе до операции подготовиться к возможным мерам компенсации послеоперационной ЛГ и недостаточности ПЖ при условии их сохранения.

Эффективность кардиохирургической коррекции порока МК и прогноз пациента зависит от множества периоперационных факторов, начиная с возраста и характера коморбидных состояний, длительности заболевания и состояния тяжести пациента, особенностей самого хирургического этапа и его объема, возможных интраоперационных осложнений, квалификации кардиохирургической команды, реабилитационного потенциала пациента и возможности своевременно начатой послеоперационной комплексной программы реабилитации.

Предполагается, что чем дольше имеют место нарушения внутрисердечной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения до операции, тем

меньше вероятность нормализации структуры и функции камер сердца даже после успешно проведенной коррекции порока [176, 222, 224].

Действительно, после успешно выполненного кардиохирургического лечения митрального порока адекватное обратное ремоделирование сердца, как и регресс ЛГ не всегда могут быть достигнуты несмотря на удовлетворительную функцию клапанного аппарата и сохранную систолическую функцию ЛЖ. Характер ЛГ в пред- и послеоперационном периодах коррекции пороков клапанов сердца, ее вклад в отдаленный прогноз пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, изучался в единичных работах зарубежных исследователей [179, 207, 245]. Однако проводимые исследования, в основном, ограничивались ретроспективным изучением характера нарушений гемодинамики малого круга кровообращения у лиц после хирургической коррекции клапанной патологии, используя разные критерии подтверждения ЛГ и градации ее тяжести. К тому же, в рамках данных исследований не использовался расширенный протокол ЭхоКГ и подтверждение ЛГ инвазивным методом с идентификацией ее гемодинамического типа. Не акцентируется внимание на потенциально новые маркеры коморбидного статуса и компоненты висцерального ожирения, как составляющие различных фенотипов пациентов с пороком МК.

Результаты ретроспективного одноцентрового исследования демонстрируют сохранение ЛГ в течение года после протезирования МК у 42,6 % пациентов (уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ > 40 мм рт.ст) [207].

Современные данные европейского регистра, куда вошли и пациенты из РФ, свидетельствуют о том, что у больных, имеющих в анамнезе проведенное вмешательство на МК (n=332) после операции сохраняется повышение рСДЛА в пределах 30–55 мм рт. ст. в 52,6 % случаев, тогда как у 23,5 % имеет место уровень рСДЛА более 55 мм рт. ст. [105].

Результаты настоящей диссертационной работы свидетельствуют о сохранении через год после коррекции порока МК высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ (рСДЛА \geq 38 мм рт. ст. и дополнительные признаки ЛГ) у 20,3 % (у 13 из 64 пациентов).

Ранее проведенные попытки идентификации факторов, вовлеченных в сохранение ЛГ после коррекции порока МК, продемонстрировали, что ЛГ чаще наблюдалась у женщин пожилого возраста с тяжелой степенью ЛГ (ОШ 1,761; $p=0,03$) до операции и значительной ТР (ОШ 1,739; $p=0,01$). Хирургическими факторами, связанными с сохранением ЛГ после коррекции порока МК, были размер протеза и проведение аннулопластики ТК [207].

Известно, что факт наличия рСДЛА более 55 мм рт. ст. до операции при наличии дисфункции ПЖ наиболее вероятно ассоциируется с повышением шансов ее сохранения и после операции [206].

Крайне важным представляется поиск факторов, ассоциированных с сохранением ЛГ и структурно-функциональных нарушений ПЖ после эффективной коррекции клапанной патологии, так как повышение срДЛА на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется с 1,38-кратным увеличением риска смерти (95 % ДИ 1,13–1,68) после операции [179].

В связи с этим, в рамках решения следующей задачи настоящего диссертационного исследования проведен анализ факторов, ассоциирующихся с недостаточной динамикой показателей, отражающих ЛГ по данным ЭхоКГ в течение года после операции. Отмечено, что с менее благоприятной динамикой ЛГ (дельта снижения уровня рСДЛА менее 25 %) ассоциируются следующие факторы: перенесенная накануне операции новая коронавирусная инфекция, III ФК ХСН (NYHA) до операции, анамнез курения, наличие ХБП 3А-4 стадии, уровень рСДЛА более 50 мм рт. ст. до коррекции порока, поражение МК по типу стеноза, сочетанная коррекция порока МК и АК.

Выполненное хирургической коррекции ППС зачастую может эффективно снимать посткапиллярный компонент ЛГ. Однако у ряда пациентов может сохраняться повышенное сопротивление малого круга (прекапиллярный компонент) в послеоперационном периоде, неблагоприятно влияя на гемодинамические параметры, вплоть до развития дисфункции ПЖ [44, 223, 253]. Присутствие и идентификация прекапиллярного компонента дополнительно к

посткапиллярной ЛГ после операции имеет решающее значение, поскольку это может влиять на прогноз и принципы лечения пациентов [40, 44, 120, 271].

В рамках диссертационного исследования периоперационная динамика ЛГ помимо ее оценки по данным ЭхоКГ была дополнена инвазивной верификацией динамики ЛГ и ее типа у 21 пациента. Несмотря на успешную хирургическую коррекцию порока МК через 1 год после операции по данным КПОС у 71,43 % пациентов сохранялась ЛГ (n=15). При этом у 6 пациентов (28,5 %) сохранялась комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ, у остальных изолированная посткапиллярная ЛГ. После операции регресс ЛГ по данным КПОС наблюдался только у 28,5 % (n=6) [33].

Выявлено, что факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в регресс ЛГ по данным КПОС через год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза – 100 у.е., наличие дооперационной ФП/ТП – 73 у.е., наличие СД 2 типа – 72 у.е., сочетанное вмешательство на МК и АК – 61 у.е., степень ожирения – 56 у.е., мужской пол – 48 у.е., рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше по данным ЭхоКГ до операции – 38 у.е. Факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ через год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза – 100 у.е., наличие СД 2 типа – 90 у.е., сочетанное вмешательство на МК и АК – 31 у.е., наличие почечной дисфункции ХБП 3А–4 стадии – 31 у.е. Наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ через год после операции является: количество корригированных клапанов – 100 у.е. Характер морфологических изменений легких не оказал значимого влияния на особенности периоперационной динамики ЛГ по данным КПОС через год после операции [33].

Важно отметить, что среди вышеописанных факторов имеют место потенциально модифицируемые, устранение или компенсация которых на периоперационном этапе позволит достичь лучшей динамики ЛГ после коррекции порока. К данным факторам относятся: дооперационная ФП, СД 2 типа, степень ожирения.

Значимое изменение «портрета» пациентов за последние 12 лет, подразумевает необходимость выделения благоприятного и неблагоприятного фенотипов пациентов с пороком МК и дооперационной ЛГ, для прогнозирования характера периоперационного течения заболевания и разработки персонализированных мер, направленных на дооперационную компенсацию состояний, способных повлиять на характер течения ЛГ, и подходов к послеоперационной вторичной профилактике, что и явилось одной из задач настоящего исследования.

Среди включенных в анализ пациентов с пороком МК и ЛГ удалось выделить три кластера, принципиально отличающихся по типу и генезу порока, характеру коморбидного статуса, а как следствие и тяжести заболевания. Выявлено, что пациенты кластера 3 характеризовались наименее благоприятным периоперационным течением заболевания: более выраженное поражение левых камер сердца и нарушение систолической функции ПЖ до операции (TAPSE по ЭхоКГ и СВ по КПОС), более частое наличие ВНТК, так же как и сохранение более выраженной дисфункции ПЖ через год после вмешательства. Данные пациенты в течение раннего послеоперационного периода чаще имели гидроторакс и в течение первого месяца после операции характеризовались более высоким уровнем NT-proBNP. В рамках основных переменных третьего кластера присутствуют такие сопутствующие состояния как ФП и тяжелая стадия ХБП (3А–4), а также более старший возраст и длительность порока характеризуют пациентов кластера 3, что, вероятно, может обосновать более тяжелый портрет и послеоперационное течение заболевания таких пациентов.

В то время как пациенты из кластера 2 характеризуются благоприятным фенотипом и имеют менее тяжелые нарушения структурно-функциональных особенностей ПЖ как до операции, так и через год после вмешательства, имея также значимо меньшую величину уровня NT-proBNP в первый месяц после операции и более высокую оценку общего состояния здоровья, а также физического и ролевого физического функционирования, лучшую ТФН через год после

коррекции порока. Пациенты кластера 2 были моложе, с генезом порока в основном на фоне РБС, без ФП, большинство пациентов не имели коморбидную патологию.

Среди выделенных кластеров только у 5 пациентов имел место регресс ЛГ через год после операции. В основном это были пациенты кластера 2. Частота достижения комбинированной конечной точки (смерть, тяжелые послеоперационные осложнения, кардиальные осложнения) не различалась в зависимости от кластера пациентов. Данные морфометрии сосудов легких у пациентов с ЛГ на фоне митрального порока значимо не различались в зависимости от выделенных фенотипов пациентов.

Примечательно, что уровень рСДЛА как по данным ЭхоКГ, так и СДЛА по данным КПОС не являются ключевыми показателями в определении тяжести состояния пациентов с пороком МК и ЛГ, и характера периоперационного течения заболевания. Ключевыми факторами, определяющими дооперационную тяжесть пациента и характер послеоперационного течения, являются: тип поражения МК и объем клапанного вмешательства, присутствие ФП, выраженность ремоделирования не только левых, но и правых камер сердца, характер и тяжесть коморбидной патологии [33, 51]. Действительно, тяжесть коморбидной патологии и выраженность структурно-функциональных изменений камер сердца, объем клапанной патологии будут зеркалом тяжести любого кардиохирургического пациента с ППС. Однако каждый из данных факторов будет выступать дополнительным триггером формирования неблагоприятной периоперационной динамики ЛГ и правожелудочковой дисфункции.

В рамках настоящего диссертационного исследований показано, что в течение года после операции пациентов с дооперационной ЛГ характеризовал стабильно сниженный показатель систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE), что может быть обусловлено дополнительным проведением его пластики у данной когорты пациентов помимо коррекции митрального порока. Периоперационная динамика функции ПЖ после коррекции ППС зависит от многих факторов. Предполагается, что рассечение перикарда при операциях на открытом сердце может отразиться на снижении продольной

сократимости ПЖ. При этом, несмотря на уменьшение продольного движения после рассечения перикарда, сферичность ПЖ увеличивается, что позволяет поддерживать ФВ ПЖ [17, 113]. Поэтому параметры, оценивающие продольное движение, такие как TAPSE, могут недостоверно отражать функцию ПЖ после операции, что можно связать именно с изменением формы ПЖ, особенно у пациентов с ЛГ. Полученные данные подразумевают важность использования дополнительных маркеров правожелудочковой дисфункции помимо TAPSE для комплексной и истинной оценки его структурно-функциональных нарушений [136].

Наличие дисфункции ПЖ до операции у пациентов с дегенеративным пороком МК отражается в 22 % разнице в выживаемости в течение 8 лет после хирургической коррекции порока даже после поправки на такие факторы, как дилатация ЛЖ и его дисфункция, тяжесть МР, рСДЛА и тип операции (ОШ 1,44; 95 % ДИ 1,17–1,77; $p < 0,001$) [213].

Полученные данные подчеркивают необходимость использования ЭхоКГ в качестве принципиально важного инструмента для оценки периоперационной динамики ЛГ и для анализа характера обратного миокардиального ремоделирования на протяжении как минимум года после операции. Принципиально обращать внимание не только на значение скорости ТР и как следствие хотя бы минимальную вероятность ЛГ, но и учитывать дополнительные признаки ЛГ, как дисфункция ПЖ и характер его ремоделирования, признаки повышения центрального венозного давления, компрессии правыми камерами сердца левых, расширение ствола ЛА [35, 51]. У пациентов с высокой вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ как до коррекции порока, так и в послеоперационном периоде принципиально важным является расширение протокола ЭхоКГ с целью детальной оценки параметров миокардиальной деформации желудочков сердца и комплексной оценки систолической функции ПЖ (TAPSE, ФИП ПЖ, ФВ ПЖ, сопряжение ПЖ–ЛА), не ограничиваясь одним параметром.

Еще одним важным маркером неблагоприятного прогноза и общей летальности для пациентов с пороком МК является нарушение сердечно-

сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА, представленное в виде величины TAPSE/pСДЛА $\leq 0,35$ мм/мм рт. ст. (ОШ 3,69; 95 % ДИ 1,31–10,1; $p=0,011$). В многофакторном анализе снижение соотношения TAPSE/pСДЛА являлось независимым предиктором 90-дневной летальности у пациентов с протезированием МК [ОШ=4,41; 95 % ДИ 1,60–12,15; $p=0,004$]. При анализе выживаемости по Kaplan-Meier продемонстрировано, что пациенты с нарушением сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА имеют более низкие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с сохраненным сопряжением (ОШ=6,01; 95 % ДИ 2,59–13,99; $p<0,001$) [252].

В рамках настоящего диссертационного исследования дооперационное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА (TAPSE/pСДЛА менее 0,35 мм/мм рт. ст.) выступило в качестве фактора, ассоциирующегося с недостижением комбинированной конечной точки эффективности хирургической коррекции порока МК и послеоперационной реабилитации на 24 сутки после операции (ОШ 0,286; 95 % ДИ 0,093–0,879, $p=0,03$), как и уровень pСДЛА более 50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ до операции (ОШ 0,425; 95 % ДИ 0,185–0,976, $p=0,041$). Более того, наличие TAPSE/pСДЛА до операции менее 0,35 мм/мм рт.ст ассоциировалось с уменьшением шансов достижения комбинированной конечной точки через год после коррекции порока МК в 3,020 раза (ОШ 0,331; 95 % ДИ 0,130–0,845, $p=0,019$).

Полученные результаты еще раз подчеркивают необходимость выявления структурно-функциональных нарушений камер сердца на этапе латентного течения порока. Данный комплекс показателей позволит своевременно определить начальные признаки дисфункции как ЛЖ (нарушение ГПД ЛЖ), так и ПЖ (ГПД свободной стенки ПЖ, нарушение систолической функции ПЖ по данным двумерной и трехмерной ЭхоКГ и сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА). В свою очередь, оптимизируя дооперационную подготовку современного фенотипа коморбидного кардиохирургического пациента и принятие более раннего решения о сроках коррекции ППС.

В настоящем диссертационном исследовании ожирение явилось одним из факторов, доказавших свой вклад в неблагоприятный характер периоперационной

динамики ЛГ у пациентов после коррекции порока МК. Также по результатам 12-летнего анализа динамики фенотипа пациентов с пороком МК показано, что коморбидное состояние как ожирение стало выявляться значимо чаще (с 23,2 % до 40,2 %, $p=0,001$).

Ожирение может нарушать гомеостаз в малом круге кровообращения и усугублять уже исходно имеющееся ремоделирование легочного сосудистого русла за счет повышения уровня циркулирующих воспалительных маркеров, периваскулярной инфильтрации иммунных клеток, токсического действия пищевых насыщенных жирных кислот на эндотелий легочного сосудистого русла, вызывая прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, вазоспазм, гиперкоагуляционное состояние [51, 198]. Увеличение массы тела может усиливать системное сосудистое воспаление, что, в свою очередь, может способствовать ангиопролиферации легочного сосудистого русла и, таким образом, приводить к повышению ДЛА и последующей дисфункции ПЖ [258].

Поэтому в рамках поиска факторов, способных оказать неблагоприятный эффект на характер ремоделирования как левых, так и правых камер сердца в рамках одной из задач диссертационного исследования проводилось изучение ассоциации висцеральных проявления ожирения с особенностями периоперационного миокардиального ремоделирования.

Ранее зарубежными и отечественными авторами была продемонстрирована роль нарушений адипокинового статуса и избыточного содержания эпикардиальной жировой ткани в развитии гипертрофии и фиброза миокарда, нарушении структурно-функциональных особенностей ЛЖ, повышении жесткости артериального русла [14, 15, 34, 55, 60–65, 83–85, 187, 200]. Однако вышеописанные исследования проведены преимущественно на пациентах с коронарной патологией или общей когорте пациентов с СНсФВЛЖ с акцентом на изучение ремоделирования левых камер сердца. Соответственно, роль компонентов висцерального ожирения в патогенезе, особенностях периоперационного неблагоприятного ремоделирования камер сердца и характера внутрисердечной

гемодинамики у кардиохирургических пациентов с некоронарогенной патологией – пороками клапанов сердца требует дальнейшего исследования.

При оценке влияния стандартного антропометрического критерия ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) на характер ремоделирования камер сердца у кардиохирургических пациентов с пороком МК различия обнаружены только по такому параметру как размер ЛП, бóльшее значение которого было свойственно для лиц с ожирением, чем без него ($p=0,002$).

В том время как комплексный анализ висцеральных проявлений ожирения в настоящей диссертационной работе позволил выявить различия в характере как дооперационного миокардиального ремоделирования, так и его периоперационных показателей в зависимости от выраженности нарушений адипокинового баланса и наличия висцерального и/или эпикардиального ожирения.

На дооперационном этапе выявлена ассоциация повышения уровня лептина крови на 1 нг/мл с ухудшением ГПД миокарда ЛЖ до операции, со снижением ФВ ПЖ. Увеличение значения соотношения лептина/ адипонектина (нг/мкг) ассоциируется со снижением ФВ ПЖ (B коэффициент= $-1,6$, $p=0,048$) и TAPSE (B коэффициент= $-0,1$, $p=0,03$) [2, 65]. Наличие висцерального ожирения, верифицированного по данным МСКТ (площадь висцеральной жировой ткани более 130 см^2) у пациентов до хирургической коррекции митрального порока имеет значимую ассоциацию с нарушением ГПД миокарда ЛЖ и показателей систолической функции ПЖ как по данным двухмерной, так и трехмерной ЭхоКГ. Так, повышение площади ВЖТ на 1 см^2 ассоциируется со снижением дооперационной ФВ ПЖ на B коэффициент = $-0,005$ ($p=0,0063$), а также снижением ФИП ПЖ на B -коэффициент = $-0,054$ ($p=0,011$). При этом значимость ассоциации площади ВЖТ с выраженностью дисфункции ПЖ была сохранена несмотря на принудительное включение других факторов, как и включая уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ [2, 65]. При этом при анализе миокардиального ремоделирования через год после коррекции порока МК выявлены различия в зависимости от наличия висцерального ожирения только по значению массы миокарда ЛЖ, которая была больше у пациентов с висцеральным ожирением ($p=0,04$).

Ранее существующие данные о прогностической роли толщины ЭЖТ получены в основном для когорты кардиохирургических пациентов со сложной коронарной патологией [14, 15, 65]. В то время, как для когорты пациентов с ППС данные ограничиваются ассоциацией толщины ЭЖТ с наличием/выраженностью кальциноза клапанов левых камер сердца [64], и ассоциацией толщины ЭЖТ, измеренной с помощью ЭхоКГ, с выраженностью ремоделирования ЛЖ при тяжелом АС [44]. При этом, толщина ЭЖТ при возраст-ассоциированных пороках напрямую связана с тяжестью коморбидного статуса (сахарный диабет и ожирение) и пожилым возрастом пациентов [44].

В рамках настоящего диссертационного исследования увеличение объема эпикардальной жировой ткани $> 115,1 \text{ см}^3$ по данным МСКТ показало значимый вклад в неблагоприятное периоперационное ремоделирование камер сердца, ассоциируясь как с дооперационным ухудшением миокардиальной деформации ЛЖ и ухудшением систолической функции ПЖ, так и увеличенными правыми камерами сердца с более частым сохранением III степени недостаточности ТК через год после коррекции порока МК. В течение года после операции для пациентов с эпикардальным ожирением также было характерно более выраженное ухудшение сопряжения ПЖ–ЛА.

Проявления висцерального ожирения не внесли значимый вклад в характер нарушения миокардиальной деформации свободной стенки ПЖ. При поиске факторов, связанных с более выраженным нарушением ГПД миокарда свободной стенки ПЖ через год после операции, результаты однофакторного регрессионного анализа продемонстрировали ассоциацию анамнеза курения с 6,5-кратным увеличением шансов нарушения данного показателя (95 % ДИ 1,0936–38,6341, $p=0,03$). Также уровень рСДЛА 38 мм рт. ст. и выше до операции ассоциирован с увеличением шансов в 5,1 раз наличия нарушенной ГПД свободной стенки ПЖ через год после коррекции митрального порока (95 % ДИ 1,0185–25,5370, $p=0,047$).

Поэтому при подготовке пациента к плановой хирургической коррекции порока МК в условиях ИК помимо оценки антропометрических характеристик с целью прогнозирования характера обратного ремоделирования камер сердца

необходима оценка площади ВЖТ и объема ЭЖТ по данным МСКТ. Выявление ожирения и его висцеральных проявлений еще на этапе до операции позволит разработать меры вторичной профилактики, включающие коррекцию образа жизни, и персонализированную программу послеоперационной реабилитации.

Главным принципом послеоперационного ведения пациента в условиях неосложненного течения заболевания является его ранняя активизация с вовлечением в программу комплексной послеоперационной реабилитации. Послеоперационная реабилитация является одной из главных мер вторичной профилактики нежелательных событий, способствуя более раннему восстановлению пациента после операции на сердце в условиях ИК. Однако зачастую послеоперационное ведение пациентов, перенесших коррекцию порока МК в условиях ИК, ограничивается стандартными подходами на стационарном этапе с последующим наблюдением кардиологом/терапевтом или фельдшером по месту жительства, без применения программ активной реабилитации в течение всех трех реабилитационных этапов после перенесенного вмешательства [5, 7, 45].

На территории Российской Федерации с 2016 года введены рекомендации по послеоперационной реабилитации пациентов, перенесших КШ в условиях ИК [10]. Однако для пациентов, перенесших хирургическую коррекцию ППС, до сих пор не существует разработанной и установленной послеоперационной программы физической реабилитации как на территории нашей страны, так и за рубежом. В обновленных Европейских и Американских, Национальных рекомендациях [32, 43, 148] также не обозначены четкие сроки инициации, характер и интенсивность физической послеоперационной реабилитации, вид программы и ее структура для пациентов после хирургической коррекции ППС [89]. Применять принципы послеоперационной реабилитации пациентов после КШ для когорты больных после коррекции ППС не представляется правомерным с учетом наличия различий во внутрисердечной гемодинамике и характере ремоделирования камер сердца, течении послеоперационного периода [4, 10, 22, 86, 89].

Безопасность физических тренировок, начатых в течение первого месяца после операции, а также их положительное влияние на функциональный статус

пациентов продемонстрированы результатами одноцентровых наблюдательных и рандомизированных клинических исследований [58, 90, 131, 138] на примере пациентов после хирургической коррекции аортальных и митральных пороков сердца. Однако в представленных публикациях нет единообразия сроков начала реабилитации с физическими тренировками и их интенсивности, характера физических упражнений, а также единообразия когорты пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, включая пациентов как после КШ, так и после коррекции пороков, или гибридных вмешательств [4, 86].

До настоящего времени не разработан оптимальный протокол тренировок в рамках стационарного этапа реабилитации, а также не определена когорта пациентов с пороками клапанов сердца, в которой использование такого подхода было бы безопасным и наиболее эффективным [7, 86, 90, 131, 138, 170].

Поэтому разработка комплексной персонифицированной послеоперационной программы реабилитации после коррекции порока МК, представляется актуальной проблемой практического здравоохранения, что и явилось заключительной задачей настоящего диссертационного исследования [89].

Полученные результаты продемонстрировали, что после хирургической коррекции порока МК, начиная с 8-х суток неосложненного послеоперационного периода при условии наличия ФВ ЛЖ $> 40\%$ и отсутствия противопоказаний к выполнению физических тренировок, в комплекс реабилитационных мероприятий целесообразно включить физические тренировки на тредмиле мощностью 60% от $VO_2\text{peak}$, продолжительностью 14 дней с целью улучшения показателей качества жизни и эмоционального состояния, функционального статуса пациентов в раннем послеоперационном периоде, а также приверженности к физической активности через год после операции [4, 22, 86, 89].

В свою очередь, после завершения второго стационарного этапа реабилитации у пациентов после коррекции порока МК в рамках амбулаторного этапа целесообразно включать программу дистанционной реабилитации длительностью 4 месяца с использованием мобильного приложения и устройств дистанционного контроля двигательной активности и записи электрокардиограммы

для коррекции выполняемой в домашних условиях физической нагрузки под контролем субъективной ее переносимости, частоты сердечных сокращений. Данный способ амбулаторной реабилитации продемонстрировал свою безопасность, выявляя опасные нарушения ритма сердца, и эффективность, способствуя повышению долгосрочной мотивации пациентов к занятиям [4, 89].

В рамках настоящего исследования проведен анализ достижения комбинированной конечной точки эффективности хирургической коррекции порока МК и проводимой послеоперационной реабилитации по завершению второго стационарного этапа реабилитации – через медиану 24 дня после вмешательства. Составляющими комбинированной конечной точки являлись: оптимальный функциональный статус пациента и его качество жизни, низкая вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ, отсутствие послеоперационных тяжелых осложнений, повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН или клапан-обусловленных, а также отсутствие летальных исходов за данный период. Впервые показано, что следующие дооперационные факторы потенциально снижают эффективность вмешательства и реабилитации в рамках госпитального периода после операции: женский пол, ВНТК, уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ > 50 мм рт. ст.. Тогда как величина $VO_{2peak} \geq 8,4$ мл/кг/мин на 7-е сутки после операции ассоциируется с благоприятным исходом операции и ранней реабилитации в течение госпитального периода. Наличие совокупности вышеописанных неблагоприятных прогностических факторов у пациента с митральным пороком подразумевает важность принятия более раннего решения о необходимости коррекции порока и выборе персонифицированного подхода комплексной послеоперационной реабилитации с ранних сроков при отсутствии противопоказаний.

В состав комбинированной конечной точки эффективности хирургической коррекции порока и проводимой послеоперационной реабилитации через год после вмешательства вошли следующие критерии, достигнутые к году после операции: величина $VO_{2peak} \geq 15$ и мл/кг/мин и ТФН ≥ 100 Вт согласно КПНТ, уровень физического здоровья ≥ 50 и уровень психического здоровья ≥ 50 баллов по данным

опросника SF-36, уровень рСДЛА по данным ЭхоКГ менее 38 мм рт. ст. (определяющий низкую вероятность ЛГ) и динамика снижения рСДЛА от дооперационных значений к году после операции более 25 %, отсутствие послеоперационных тяжелых осложнений, повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН или клапан-обусловленных, а также отсутствие летальных исходов за данный период. Впервые показано, что к факторам, ассоциирующимся с недостижением комбинированной конечной точки эффективности операции и послеоперационной реабилитации через год после коррекции порока МК, относятся: более старший возраст пациента, женский пол, наличие ФП, ожирения, а также нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА $< 0,35$ мм/мм рт. ст. Выявлены маркеры достижения комбинированной конечной точки через год после операции: уровень ТФН ≥ 100 Вт и $VO_{2peak} \geq 14,5$ мл/кг/мин по данным КПНТ при оценке данных параметров в госпитальном периоде – через медиану 24-е сутки после операции.

Из выше представленных неблагоприятных факторов ожирение и ФП еще на этапе до операции являются состояниями, компенсация которых может быть достигнута за счет изменения образа жизни, коррекции медикаментозной терапии и сопутствующих заболеваний. Послеоперационно необходимо акцентировать внимание на своевременно начатую программу комплексной реабилитации, а также коррекцию факторов и состояний, потенциально способных привести к дисфункции ПЖ и нарушениям гемодинамики малого круга кровообращения (рисунок 41).

Стандартный подход

- Отсутствие должной дооперационной работы с пациентом по модификации имеющихся факторов риска. Оценка ожирения лишь по ИМТ.
- Отсутствие комплексной оценки ремоделирования камер сердца по данным ЭхоКГ до и после операции в раннем и отдаленном периоде. Оценка только стандартных показателей (размеры камер сердца, ФВ ЛЖ, функция клапана, состояние перикарда, даже рСДЛА не во всех протоколах).
- Стандартная послеоперационная реабилитация в рамках первых двух этапов (лечебная физкультура, дозированная ходьба, школа здоровья). В рамках третьего этапа – наблюдение в лучшем случае у кардиолога, чаще всего у терапевта или фельдшера по месту жительства с отсутствием подобранных персонализированных программ активной послеоперационной реабилитации.

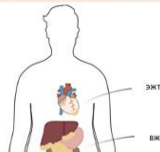
ДИАГНОСТИКА И ПОДГОТОВКА ПЕРЕД КОРРЕКЦИЕЙ ПОРОКА МК: от стандарта к точности



- Нарушение продольной деформации ЛЖ и свободной стенки ПЖ при $> -20\%$;
- Нарушение систолической функции ПЖ:
 - TAPSE $< 1,7$ см;
 - ФИП ПЖ $< 35\%$
- ФВ ПЖ (ЗД ЭхоКГ) $< 45\%$;
- Нарушение сопряжения ПЖ/ЛА (TAPSE/рСДЛА) $< 0,35$ см/мм рт.ст.

Глубокая оценка функции сердца

Дополнение стандартной ЭхоКГ оценкой деформации миокарда и работы правого желудочка.



Эпикардальное ожирение - объем эпикардальной жировой ткани $> 115,1$ см³



Висцеральное ожирение - площадь висцерального жира > 130 см²



Анализ висцерального ожирения

Проведение МСКТ с оценкой висцеральной и эпикардальной жировой ткани помимо рутинного измерения ИМТ



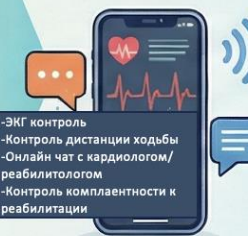
Модификация рисков до операции

Коррекция диабета, ожирения и фибрилляции предсердий для лучшей динамики давления в легочной артерии.

Программа комплексной трехэтапной послеоперационной реабилитации с персонализированным подходом



Ранние тредмил тренировки (в стационаре) с 8-х суток после операции в условиях неосложненного послеоперационного периода (длительность тренировок - 14 дней) для улучшения качества жизни и функционального состояния пациента



- ЭКГ контроль
- Контроль дистанции ходьбы
- Онлайн чат с кардиологом/реабилитологом
- Контроль комплаентности к реабилитации



Дистанционная программа реабилитации (4 мес.) с помощью мобильного приложения и устройств дистанционного контроля безопасности тренировок

Факторы недостижения комбинированной точки эффективности операции и послеоперационной реабилитации через год после коррекции порока МК:

- более старший возраст пациента,
- женский пол,
- ФП, ожирение,
- нарушение сопряжения ПЖ -ЛА $< 0,035$ см/мм рт.ст.

Достижение эффективной коррекции порока и послеоперационной реабилитации на 24-е сутки и через год при:

- $Vo_2\text{peak} \geq 8.4$ мл/кг/м² на 7-е сутки.
- ТФН ≥ 100 Вт и $Vo_2\text{peak} \geq 14.5$ мл/кг/м² на 24-е сутки.

Рисунок 41 – Оптимизация подхода к периоперационному ведению пациента, подвергающегося хирургической коррекции митрального порока в условиях искусственного кровообращения

Таким образом, проведенный в настоящем исследовании комплексный анализ фенотипа пациентов с пороком МК в зависимости от характера ЛГ, а также поиск факторов, влияющих на неблагоприятную динамику ЛГ и периоперационного ремоделирования миокарда через год после операции, позволил идентифицировать модифицируемые состояния, коррекция или компенсация которых еще на этапе до операции, вероятно, может способствовать улучшению течения заболевания и выраженности нарушений гемодинамики малого круга кровообращения. Ключевыми факторами, определяющими дооперационную тяжесть пациента и характер послеоперационного течения, являются: тип поражения МК и объем клапанного вмешательства, присутствие ФП, выраженность ремоделирования не только левых, но и правых камер сердца, характер и тяжесть коморбидной патологии.

Несмотря на пул проведенных работ, до сих пор не разработан алгоритм дооперационной подготовки пациента с ППС, направленный на компенсацию или модификацию факторов, ассоциированных с неблагоприятной периоперационной динамикой ЛГ и правожелудочковой недостаточностью. Очевидно, что для пациентов с патологией МК раннее направление на хирургическое вмешательство до значительного повышения давления в легочной артерии и ухудшения функции ПЖ может улучшить показатели выживаемости [249, 271].

При этом более детальный анализ параметров миокардиальной дисфункции по данным ЭхоКГ на момент принятия решения о коррекции порока позволит расширить когорту пациентов, имеющих бессимптомное течение порока, но выраженную «скрытую» дисфункцию миокарда.

Предложено применение нового подхода к периоперационной оценке характера структурно-функциональных нарушений камер сердца с использованием расширенного протокола трансторакальной ЭхоКГ с оценкой миокардиальной деформации, параметров систолической функции ПЖ, сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА, позволяющей верифицировать дезадаптивное миокардиальное ремоделирование и детально изучить систолическую дисфункцию

правого желудочка, сохраняющуюся у ряда пациентов после коррекции порока МК при наличии дооперационной ЛГ.

Помимо оценки вероятности ЛГ по данным трансторакальной ЭхоКГ обосновано проведение КПОС для окончательной верификации характера нарушений гемодинамики малого круга кровообращения и типа ЛГ у пациентов с пороком МК, подвергающихся коррекции порока в условиях ИК. Подтверждает данный факт выявленная у большинства пациентов до коррекции порока комбинированная пост-/прекапиллярная (62,5 %) ЛГ, характеризующаяся более выраженным нарушением гемодинамики малого круга кровообращения и сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ–ЛА, повышением уровня NT-proBNP, а также вмешательством на бóльшем количестве клапанов. При этом доказано отсутствие необходимости проведения рутинной биопсии ткани легкого пациентам с ЛГ на фоне пороков клапанов сердца.

Выделены модели благоприятного и неблагоприятного фенотипов пациентов с пороком МК и дооперационной ЛГ. Доказано, что тяжесть ЛГ и ее тип, характер коморбидного фона, тип порока и объем клапанного вмешательства может влиять на характер послеоперационного ремоделирования камер сердца и сохранение ЛГ, несмотря на эффективную коррекцию порока МК и наличие сохранной ФВ ЛЖ.

На этапе до хирургической коррекции порока МК необходимо оценить факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятной динамикой ЛГ после коррекции порока. К факторам, модификация или компенсация на периоперационном этапе которых возможна, относятся: дооперационная ФП, СД 2 типа, степень ожирения. Коррекция данных состояний еще на этапе до операции потенциально позволит достичь лучшей динамики ЛГ после коррекции порока.

Обоснована целесообразность расширения диагностических подходов к оценке висцеральных проявлений ожирения с анализом площади ВЖТ и объема ЭЖТ по данным МСКТ до коррекции порока МК, как факторов, ассоциирующихся с выраженностью дооперационных структурно-функциональных нарушений камер сердца и послеоперационного дезадаптивного ремоделирования миокарда.

Получены новые данные о клинической безопасности и эффективности трехэтапной программы комплексной послеоперационной реабилитации, включающей ранние физические тренировки на тредмиле и амбулаторную реабилитацию с использованием дистанционных технологий пациентов после коррекции приобретенного порока МК неинфекционного генеза в условиях ИК. Обоснована целесообразность использования данного подхода с позиции профилактики низкой приверженности к физической активности после реабилитации и улучшения функционального состояния пациента. Представленные клинические эффекты подтверждены динамикой маркера миокардиального напряжения на фоне послеоперационной комплексной реабилитации.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили предложить модели прогнозирования риска недостижения комбинированной конечной точки эффективности кардиохирургического вмешательства и послеоперационной реабилитации в рамках госпитального периода, а также в течение года после операции с использованием параметров демографического статуса, характера клапанного поражения и коморбидной патологии, особенностей ремоделирования ПЖ и нарушений гемодинамики малого круга кровообращения.

Ограничениями подисследования 3 является то, что не оценен эффект разработанной программы реабилитации на отдельно выделенной группе пациентов с ЛГ. Однако данное исследование следует рассматривать как пилотное, которое в дальнейшем позволит перенести разработанную стратегию послеоперационной реабилитации пациентов с пороком МК на группу пациентов с пороком МК и ЛГ.

Ограничением регистровой части исследования является оценка госпитальных и негоспитальных исходов пациентов в разные временные промежутки вне зависимости от применяемой тактики хирургического вмешательства и медикаментозной терапии, подходы к которой могли совершенствоваться в период с 2012 по 2023 годы. Также ограничением регистровой части исследования является невозможность осуществления оценки частоты негоспитальной смерти в течение пяти лет после хирургического

вмешательства в группе из третьего периода наблюдения (2020-2023 г) у большинства пациентов с пороком МК, ввиду проведения хирургического вмешательства не более 4-х лет назад. Основными ограничениями настоящего диссертационного исследования являлось также отсутствие применяемых мер вторичной профилактики и модификации медикаментозного лечения на этапе до хирургической коррекции порока, небольшая выборка пациентов в рамках проводимых подисследований, а также ограничение когортой включенных в подисследования пациентов группой с пороком МК неинфекционного генеза.

Вышеописанное акцентирует внимание на важность тщательной работы с пациентом еще до принятия решения о наличии или отсрочке показаний к коррекции порока. Аспекты организации помощи на дооперационном этапе требуют оптимизации с позиции персонификации подхода к выбору типа вмешательства, его сроков на основании комплексного анализа дооперационного фенотипа пациентов с митральными пороками, что определяет перспективы развития данной темы диссертационного исследования в клинической практике и научной сфере. Поскольку для лечения ЛГ при патологии левых камер сердца не одобрено специфической медикаментозной терапии, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, может ли более раннее вмешательство на МК улучшить исходы у пациентов с ППС на ранних стадиях ЛГ или даже до ее развития. В свою очередь, после операции до сих пор не определены сроки решения вопроса о тактике ведения пациента и возможном назначении специфической терапии ЛГ при условии эффективной коррекции порока и максимальной медикаментозной терапии СН, сохранной функции ЛЖ, при этом, идентификации комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ. Необходимо расширение когорты пациентов, подвергающихся комплексной послеоперационной программе реабилитации, включая пациентов с пороком АК, с коморбидной патологией различной тяжести, оценив отдаленные результаты программы реабилитации на бóльшем пуле пациентов.

ВЫВОДЫ

1. За 12-летний период наблюдения достоверно изменился фенотип пациентов, подвергающихся хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца, за счет увеличения медианы возраста на 5 лет ($p < 0,0001$); роста доли пациентов с патологией аортального клапана ($p = 0,02$) и дегенеративным поражением клапанов (с 40,8 % до 53,0 %, $p = 0,004$), наличием коморбидной патологии (ожирение в 1,57 раз; артериальная гипертензия в 1,24 раза, сахарный диабет 2 типа в 1,7 раз, $p < 0,001$). Риск госпитальной летальности после коррекции порока определяют: возраст пациента, вид и тяжесть послеоперационных осложнений, наличие легочной гипертензии по данным эхокардиографии до операции (AUC = 0,894; 95 % ДИ 0,819–0,968, $p < 0,001$; чувствительность и специфичность модели: 90,3 % и 80,5 %). Риск пятилетней смертности после коррекции порока определяют: неревматический генез клапанного поражения, наличие дооперационной легочной гипертензии и недостаточности трикуспидального клапана, требующей хирургической коррекции (AUC = 0,650; 95 % ДИ 0,581–0,719, $p < 0,001$; чувствительность и специфичность модели: 61,3 % и 65,6 %).

2. У пациентов с показаниями к хирургической коррекции порока митрального клапана неинфекционного генеза в 21,7 % случаев имеются признаки легочной гипертензии по данным трансторакальной эхокардиографии. Данные пациенты до операции характеризуются более частым наличием ревматической болезни сердца (56,3 %) и вторичной недостаточности трикуспидального клапана (50 %), анамнеза курения (37,5 %) и хронической болезни почек 3А–4 стадии (46,9 %), более тяжелым проявлением хронической сердечной недостаточности по сравнению с больными без легочной гипертензии (34,1 %, $p = 0,043$; 14,6 %, $p < 0,001$; 22 %, $p = 0,04$; 34,1 %, $p = 0,004$, соответственно). Комбинированная пост-/прекапиллярная легочная гипертензия является наиболее частым гемодинамическим типом у пациентов до коррекции митрального порока (62,5 %).

3. Выраженность легочной гипертензии (уровень расчетного систолического давления в легочной артерии) и дисфункция правого желудочка (TAPSE) по данным трансторакальной эхокардиографии косвенно отражают морфометрические изменения сосудов легких, выявленные при интраоперационной биопсии легкого у пациентов с пороком митрального клапана.

4. По данным кластерного анализа сформировано три фенотипа пациентов с пороком митрального клапана и дооперационной легочной гипертензией в зависимости от генеза и типа порока, возраста и коморбидного статуса пациентов. Менее благоприятный фенотип, характеризующийся до операции более выраженным ремоделированием миокарда левых камер сердца, более частым наличием вторичной недостаточности трикуспидального клапана и дисфункции правого желудочка с ее сохранением через год после коррекции порока, представлен пациентами с наличием фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, хронической болезни почек 3А–4 стадии. Благоприятный фенотип пациентов при ревматическом генезе порока и отсутствии отягощенного коморбидного фона характеризуется менее выраженными структурно-функциональными нарушениями правого желудочка до операции и адаптивными процессами его обратного ремоделирования в течение года после операции (более сохранной систолической функцией правого желудочка (TAPSE; $p=0,04$), менее выраженным нарушением миокардиальной деформации свободной стенки правого желудочка и сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка/легочной артерии; $p=0,03$); более высокими показателями качества жизни и толерантности к физической нагрузке ($p=0,04$) через год после операции.

5. Шансы недостижения значимой послеоперационной динамики расчетного систолического давления в легочной артерии (дельта снижения $> 25\%$) по данным трансторакальной эхокардиографии в течение года после коррекции митрального порока увеличиваются в 10,57 раз при наличии индекса массы тела ≥ 25 кг/м², в 5,43 раза при дооперационном уровне расчетного систолического давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст., в 11,1 раз при наличии митрального стеноза, в 6,25 раз при сочетанной коррекции порока митрального и аортального клапанов,

в 5,26 раз при наличии III функционального класса сердечной недостаточности NYHA, в 3,44 раза при перенесенной накануне операции новой коронавирусной инфекции, в 11,1 раз при анамнезе курения и в 16,66 раз при наличии хронической болезни почек 3А–4 стадии.

6. Наиболее значимый вклад в недостижение регресса легочной гипертензии через год после операции по данным катетеризации правых камер сердца (при оценке рангов значимости комплекса факторов) оказывают: наличие митрального стеноза – 100 у.е., дооперационной фибрилляции предсердий – 73 у.е., сахарного диабета 2 типа – 72 у.е., сочетанное вмешательство на митральном и аортальном клапанах – 61 у.е., степень ожирения – 56 у.е., мужской пол – 48 у.е. В сохранение изолированной посткапиллярной легочной гипертензии через год после операции наиболее значимый вклад оказывают факторы: наличие митрального стеноза – 100 у.е., сахарного диабета 2 типа – 90 у.е. Наиболее значимым фактором, повышающим вероятность сохранения комбинированной пост-/прекапиллярной легочной гипертензии через год после операции, является количество корригированных клапанов – 100 у.е.

7. Выявлена связь между показателями адипокинового статуса и дооперационного структурно-функционального нарушения миокарда желудочков сердца у пациентов с митральным пороком: ассоциация повышения уровня лептина крови на 1 нг/мл с ухудшением глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (В коэффициент = 0,09, $p=0,03$) и со снижением фракции выброса правого желудочка (В коэффициент = -0,15; $p=0,045$); ассоциация повышения величины отношения уровня лептина к адипонектину (нг/мкг) со снижением фракции выброса правого желудочка (В коэффициент = -1,6, $p=0,048$) и TAPSE (В коэффициент = -0,1, $p=0,03$).

8. Наличие висцерального ожирения по данным мультиспиральной компьютерной томографии (площадь висцеральной жировой ткани более 130 см²) у пациентов до хирургической коррекции митрального порока, ассоциируется с увеличением в 5,7 раз шансов наличия нарушенной глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка, а также с выраженностью систолической

дисфункции правого желудочка (в том числе при поправке на пол, возраст, индекс массы тела, сопутствующую фибрилляцию предсердий и тип порока, степень легочной гипертензии). Через год после коррекции порока пациенты с висцеральным ожирением отличались бóльшим значением массы миокарда левого желудочка по сравнению с пациентами без ожирения ($p=0,04$).

9. Объем эпикардальной жировой ткани $> 115,1 \text{ см}^3$ по данным мультиспиральной компьютерной томографии ассоциируется с увеличением объема предсердий и ухудшением систолической функции правого желудочка (TAPSE $< 1,7 \text{ см}$; ОШ 4,6; 95 % ДИ 1,2543–16,7481, $p=0,021$) по данным эхокардиографии до коррекции митрального порока, в том числе с поправкой на пол, возраст, тип порока, характер коморбидной патологии и легочной гипертензии. Только при наличии объема эпикардальной жировой ткани $> 115,1 \text{ см}^3$ имеет место III степень недостаточности трикуспидального клапана (11,8 %) через год после операции ($p=0,04$). Объем эпикардальной жировой ткани $> 115,1 \text{ см}^3$ до коррекции митрального порока ассоциируется с увеличением размеров правых камер сердца через год после операции.

10. Разработанная программа ранней физической реабилитации в дополнение к стандартной послеоперационной реабилитации, начиная с 8-х суток неосложненного послеоперационного периода коррекции митрального порока с индивидуальным расчётом скорости/угла наклона беговой дорожки, продемонстрировала свою безопасность при отсутствии негативного влияния на параметры внутрисердечной гемодинамики. Эффективность программы ранней физической реабилитации проявляется улучшением с 7-х до 24-х суток после операции: функционального статуса пациентов (прирост медианы толерантности к физической нагрузке с 50 до 75 Ватт, $p=0,002$ и пикового потребления кислорода с 9,7 до 13,4 мл/кг/мин, $p=0,001$); качества жизни с увеличением физического (с 35,1 до 64,4, $p=0,03$) и психического (с 49,1 до 82,1, $p=0,03$) компонентов здоровья, эмоционального состояния с увеличением числа лиц с отсутствием тревоги и депрессии с 9 % до 27,3 % ($p=0,04$). У пациентов, подвергающихся стандартной послеоперационной реабилитации, значимой динамики параметров

функционального статуса к 24-м суткам не выявлено ($p=0,09/p=0,08$), как и динамики качества жизни ($p=0,1$ и $p=0,16$), и динамики уровня тревоги и депрессии ($p=0,12$).

11. Разработанная программа комплексной послеоперационной реабилитации, включающая 14-дневный курс ранних физических тренировок на тредмиле (I и II стационарный этап) и дистанционную реабилитацию (амбулаторный III этап) с использованием мобильного приложения для реабилитации и современных устройств для контроля переносимости персонифицированно подобранной программы тренировок продемонстрировала безопасность в течение года после операции. Данная комплексная программа демонстрирует бóльшую эффективность по сравнению со стандартной программой реабилитации с достижением более низкого уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида к 4-му месяцу после коррекции порока ($p=0,04$) и улучшения функционального статуса пациентов к году наблюдения (прирост дистанции теста 6-минутной ходьбы, $p=0,02$; пикового потребления кислорода, $p=0,01$; мощности нагрузки, $p=0,04$).

12. Пациенты с митральным пороком при комплексной послеоперационной реабилитации, имеют более высокие показатели приверженности к физической активности через год после хирургической коррекции порока: 87,5 % пациентов 5 раз в неделю проходят дистанцию 5 тысяч шагов в сутки, 81,3 % пациентов продолжают выполнять 3 раза в неделю лечебную гимнастику, 25 % пациентов занимаются на тренажерах. Пациенты, проходящие стандартную программу послеоперационной реабилитации, через год после коррекции порока имеют худшую приверженность к физической активности по сравнению с группой комплексной реабилитации: 43,5 % ($p=0,02$), 8,7 % ($p=0,001$), 0 %, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов в периоперационном периоде и в течение года после хирургической коррекции порока митрального клапана для своевременной идентификации начальных или остаточных признаков структурно-функциональных нарушений камер сердца рекомендуется дополнить протокол трансторакальной эхокардиографии оценкой:

- миокардиальной деформации желудочков сердца (продольная деформация левого желудочка и продольная деформация свободной стенки правого желудочка при значении $>-20\%$),
- систолической функции правого желудочка по данным двумерной эхокардиографии (фракционное изменение площади правого желудочка $< 35\%$ и систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана – TAPSE $< 1,7$ см) и трехмерной эхокардиографии (фракция выброса правого желудочка $< 45\%$),
- сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка - легочной артерии (TAPSE/расчетное систолическое давление в легочной артерии $< 0,35$ мм/мм рт. ст.).

2. На этапе до хирургической коррекции порока митрального клапана рекомендуется оценивать факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятной динамикой легочной гипертензии после коррекции порока. К модифицируемым факторам, коррекция которых в дооперационном периоде позволит достичь лучшей послеоперационной динамики легочной гипертензии, относятся: курение, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2 типа, избыточная масса тела/ожирение.

3. В связи с неблагоприятным влиянием ожирения и его висцеральных проявлений на характер периоперационного ремоделирования камер сердца и динамики легочной гипертензии при подготовке пациента к плановой хирургической коррекции порока митрального клапана помимо оценки

антропометрических характеристик (индекс массы тела, объем талии), выполнение мультиспиральной компьютерной томографии следует дополнить анализом площади висцеральной жировой ткани и объема эпикардиальной жировой ткани. Выявление ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) и его висцеральных проявлений (висцеральное ожирение – площадь висцеральной жировой ткани >130 см²; эпикардиальное ожирение – объем эпикардиальной жировой ткани $>115,1$ см³) еще на этапе до операции позволит разработать меры вторичной профилактики, включающие коррекцию образа жизни, и персонализированную программу послеоперационной реабилитации.

4. Пациентам после хирургической коррекции порока митрального клапана, начиная с восьмых суток неосложненного послеоперационного периода при фракции выброса левого желудочка более 40 % и отсутствия противопоказаний к выполнению физических тренировок, в комплекс реабилитационных мероприятий целесообразно включить физические тренировки на тредмиле умеренной интенсивности (мощностью 60 % от пикового потребления кислорода), продолжительностью 14 дней с целью улучшения показателей качества жизни и эмоционального состояния, функционального статуса пациентов в раннем послеоперационном периоде, а также приверженности к физической активности через год после операции.

5. После завершения второго стационарного этапа реабилитации у пациентов после коррекции порока митрального клапана в рамках амбулаторного этапа целесообразно включать программу дистанционной реабилитации с использованием мобильного приложения (длительностью 4 месяца) и устройств дистанционного контроля двигательной активности и записи электрокардиограммы для коррекции выполняемой в домашних условиях физической нагрузки под контролем субъективной ее переносимости, частоты сердечных сокращений, что способствует повышению долгосрочной мотивации пациентов к занятиям.

6. Величина пикового потребления кислорода $\geq 8,4$ мл/кг/мин на 7-е сутки после операции ассоциируется с благоприятным исходом операции и ранней реабилитации в течение госпитального периода. Дооперационными факторами,

потенциально снижающими эффективность вмешательства и реабилитации в рамках госпитального периода после операции, являются: женский пол, вторичная недостаточность трикуспидального клапана, уровень расчетного систолического давления в легочной артерии по данным эхокардиографии > 50 мм рт. ст. (AUC = 0,873; 95 % ДИ 0,794–0,952, $p < 0,001$; чувствительность модели – 76,1 %; специфичность – 88,9 %). При наличии совокупности вышеописанных неблагоприятных прогностических факторов у пациента с митральным пороком рекомендуется принятие более раннего решения о необходимости коррекции порока и выборе персонализированного подхода комплексной послеоперационной реабилитации с ранних сроков при отсутствии противопоказаний.

7. Толерантность к физической нагрузке ≥ 100 Вт и пиковое потребление кислорода $\geq 14,5$ мл/кг/мин на 24-е сутки после операции увеличивают шансы эффективности операции и реабилитации через год после коррекции митрального порока. Факторами, потенциально снижающими эффективность операции и реабилитации через год после коррекции порока, являются: женский пол, возраст, ожирение, фибрилляция предсердий, нарушения сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка-легочной артерии (TAPSE/расчетное систолическое давление в легочной артерии $< 0,35$ мм/мм рт. ст.). Ожирение и фибрилляция предсердий еще на этапе до операции являются факторами, компенсация которых может быть достигнута за счет изменения образа жизни, коррекции медикаментозной терапии и сопутствующих состояний. Послеоперационно необходимо акцентировать внимание на своевременно начатую программу комплексной реабилитации, а также коррекцию факторов и состояний, потенциально способных привести к дисфункции правого желудочка и нарушениям гемодинамики малого круга кровообращения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АК	– аортальный клапан
АП	– анаэробный порог
АС	– аортальный стеноз
ВЖТ	– висцеральная жировая ткань
ВНТК	– вторичная недостаточность трикуспидального клапана
ВО	– висцеральное ожирение
ГПД	– глобальная продольная деформация миокарда
ДЗЛА	– давление заклинивания легочной артерии
ИК	– искусственное кровообращение
ИМТ	– индекс массы тела
КДО	– конечно-диастолический объем
КЖ	– качество жизни
КПОС	– катетеризация правых отделов сердца
КСО	– конечно-систолический объем
КПНТ	– кардиопульмональный нагрузочный тест
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛЖ	– левый желудочек
ЛА	– легочная артерия
ЛП	– левое предсердие
ЛСС	– легочное сосудистое сопротивление
ЛФК	– лечебная физкультура
МК	– митральный клапан
МС	– митральный стеноз
МН	– митральная недостаточность
МР	– митральная регургитация
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ПЖ	– правый желудочек

ПЖТ	– подкожная жировая ткань
ППС	– приобретенный порок сердца
РБС	– ревматическая болезнь сердца
рСДЛА	– расчетное систолическое давление в легочной артерии
СД	– сахарный диабет
ССТД	– синдром соединительнотканной дисплазии
ТК	– трикуспидальный клапан
ТН	– трикуспидальная недостаточность
ТР	– трикуспидальная регургитация
ТШХ	– тест 6-минутной ходьбы
ТФН	– толерантность к физической нагрузке
ФИП	– фракционное изменение площади
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭЖТ	– эпикардальная жировая ткань
ЭО	– эпикардальное ожирение
ЭхоКГ	– эхокардиография
<i>ADIPOQ</i>	– ген адипонектина
<i>LEP</i>	– ген лептина
NT-proBNP	– N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
sST2	– стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2
TAPSE	– систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана
TAPSE/рСДЛА	– сопряжение правого желудочка -легочной артерии
VO ₂ peak	– пиковое потребление кислорода

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверина, И. И. Прогностическая ценность глобальной продольной деформации левого предсердия в развитии сердечной недостаточности у пациентов с клапанными пороками сердца / И. И. Аверина, М. Ю. Мироненко, Л. А. Бокерия // Креативная кардиология. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 510–123.
2. Адипокиновый статус и его ассоциация с ремоделированием миокарда у пациентов с пороком митрального клапана / И. Н. Ляпина, Е. В. Дрень, Е. Е. Горбатовская [и др.] // Креативная кардиология. – 2025. – Т. 19, № 4. – С. 469–480.
3. Адипокиновый статус и экспрессия генов лептина и адипонектина из эпикардиальной и подкожной жировой ткани у кардиохирургических пациентов с пороком митрального клапана: одномоментное исследование / Е. В. Дрень, И. Н. Ляпина, Е. Е. Горбатовская [и др.] // Сибирский журн. клинической и экспериментальной медицины. – 2025. – Т. 40, № 4. – С. 71–80.
4. Анализ отдаленной эффективности и безопасности ранней стационарной и амбулаторной дистанционной программы физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков сердца / И. Н. Ляпина, Ю. А. Аргунова, Е. В. Дрень [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2025. – Т. 14, № 6S. – С. 6–20.
5. Барбараш, О. Л. Реалии и перспективы развития реабилитации пациентов после коронарного шунтирования в России / О. Л. Барбараш, С. А. Помешкина, Г. В. Артамонова // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 4. – С. 5–15.
6. Барбараш, О. Л. Современные тенденции в организации помощи пациентам с приобретенными пороками сердца / О. Л. Барбараш, И. Н. Ляпина // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19, № 4. – С. 5–12.

7. Барьеры на пути доступности и эффективности кардиологической реабилитации / С. А. Помешкина, Е. А. Демченко, Н. П. Лямина [и др.] // Кардиология. – 2025. – № 12. – С. 5–12.
8. Безопасность и эффективность аэробных нагрузок в ранней реабилитации пациентов после операции на сердце / И. Н. Таран, С. А. Помешкина, Ю. А. Аргунова, О. Л. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 30–39.
9. Бокерия, Л. А. Недостаточность митрального клапана у пациентов с фибрилляцией предсердий. Современное состояние проблемы, подход к диагностике и комплексному хирургическому лечению / Л. А. Бокерия, И. Я. Климчук // Анналы аритмологии. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 201–214.
10. Бокерия, Л. А. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика / Л. А. Бокерия, Д. М. Аронов // КардиоСоматика. – 2016. – Т. 7, № 3-4. – С. 5–71.
11. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2024. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Е. Б. Миливская, В. В. Прянишников. – М. : ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, 2025. – 410 с.
12. Бубнова, М. Г. Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики / М. Г. Бубнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6: 2649.
13. Вавилов, А. В. Патогенез, диагностика и хирургическое лечение ишемической недостаточности митрального клапана / А. В. Вавилов, И. И. Скопин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 60 (3). – С. 185–193.
14. Взаимосвязь висцерального ожирения и коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца. / Н. К. Брель, О. В. Груздева, А. Н. Коков [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 12. – С. 1428–1434.

15. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца / Н. К. Брель, О. В. Груздева, А. Н. Коков [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 51–63.
16. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска / Г. А. Чумакова, Т. Ю. Кузнецова, М. А. Дружилов, Н. Г. Веселовская // Российский кардиологический журн. – 2018. – № 5. – С. 7–14.
17. Влияние дисфункции правого желудочка на прогноз сердечной недостаточности и выживаемость у кардиохирургических пациентов / И. И. Аверина, М. Ю. Мироненко, Л. А. Глушко [и др.] // Креативная кардиология. – 2025. – Т. 19, № 1. – С. 35–44.
18. Голухова, Е. З. Отчет о научной и лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России за 2021 год и перспективы развития / Е. З. Голухова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2022. – Спецвып. № 23. – С. 12–111.
19. Горбачевский, С. В. Легочная гипертензия при клапанной патологии левых отделов сердца: влияние на результаты интервенционных вмешательств / С. В. Горбачевский, С. И. Бабенко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2025. – Т. 67, № 1. – С. 10–21.
20. Деева, Н. С. Роль нарушений обмена кальция в индукции иммунной гиперчувствительности при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н. С. Деева, А. В. Шабалдин, Л. В. Антонова // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 141–151.
21. Десятилетняя динамика фенотипа пациентов, подвергшихся хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца: результаты одноцентрового регистра / И. Н. Ляпина, Е. В. Дрень, О. К. Кузьмина [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 66, № 3. – С. 302–310.
22. Динамика качества жизни, уровня тревоги и депрессии на фоне ранней физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции

- приобретённого порока митрального клапана: клиническое проспективное рандомизированное исследование / И. Н. Ляпина, Ю. А. Аргунова, В. А. Шалева [и др.] // CardioСоматика. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 5–15.
23. Динамика портрета пациентов с приобретенными митральными и аортальными пороками перед имплантацией биологических протезов клапанов сердца / О. К. Кузьмина, А. Н. Стасев, И. М. Центер [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 6–12.
24. Динамика приверженности лечению и качества жизни больных с протезами клапанов сердца при участии в образовательных программах (10 лет наблюдения) / Е. В. Горбунова, В. В. Рожнев, И. Н. Ляпина [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 69–77.
25. Дистанционная реабилитация пациентов, перенесших операцию на сердце : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020617994 Рос. Федерации / Т. Н. Зверева, О. Л. Барбараш, Н. Г. Видяева и др. ; правообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». – № 2020617074 ; заявл. 06.07.2020. – Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 15.07.2020.
26. Долгосрочные результаты амбулаторной реабилитации пациентов после коронарного шунтирования / Т. Н. Зверева, И. В. Самусь, А. А. Пронина, И. Н. Ляпина // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2024. – Т. 9, № 3. – С. 57–65.
27. Евтушенко, В. В. Правила и принципы отбора пациентов на хирургическое лечение приобретенных пороков сердца, осложненных фибрилляцией предсердий / В. В. Евтушенко, И. С. Макогончук, А. В. Евтушенко // Сибирский медицинский журн. – 2017. – Т. 32, № 3. – С. 29–34.
28. Значение эпикардальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией: пилотное исследование /

- С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур, А. В. Чапурных [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2024. – Т. 29, № 5: 5659.
29. Качество жизни и переносимость теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца после хирургической коррекции клапанных пороков при использовании различных программ медицинской реабилитации / Т. С. Губич, С. Г. Суджаева, Н. А. Казаева [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 31–39.
30. Качество жизни и эмоциональное состояние пациентов после хирургической коррекции приобретенного порока митрального клапана зависит от наличия предоперационной легочной гипертензии / И. Н. Ляпина, Ю. Е. Кузьмина, Т. В. Мартынюк [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2025. – Т. 14, № 5. – С. 16–26.
31. Качество жизни после хирургической коррекции митрального порока сердца / В. В. Базылев, Е. В. Немченко, Г. Н. Абрамова [и др.] // CardioСоматика. – 2020. – Т. 11, № 4. – С. 30–35.
32. Клинические рекомендации 2024. Митральный стеноз. Утверждены Минздрава РФ [Электронный ресурс]. – URL: https://www.cardio.ru/files/glavny-kardiolog/rekomendation/kr945_1_mitr_stenoz.pdf (дата обращения: 21.11.2025).
33. Клиническое течение легочной гипертензии в зависимости от гемодинамического типа и гистологической картины микрососудистого русла легких у пациентов после коррекции митральных пороков сердца / И. Н. Ляпина, Л. А. Богданов, И. В. Двадцатов [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2025. – Т. 30, № 2S: 6489.
34. Количественная оценка эпикардальной жировой ткани с помощью компьютерной томографии как прогностический критерий рецидива фибрилляции предсердий после катетерной аблации / Е. З. Голухова, Н. И. Булаева, С. А. Александрова [и др.] // Кардиология. – 2023. – № 8. – С. 3–10.
35. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. / С. Н. Авдеев, О. Л.

- Барбараш, З. С. Валиева [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2024. Т. 29, № 11: 6161.
36. Липотоксическое поражение миокарда при ожирении / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, С. А. Ельчанинова [и др.] // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 36–40.
37. 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, Т. В. Мартынюк // Российский кардиологический журн. – 2023. – Т. 28, № 1S: 5115.
38. Ляпина, И. Н. Современные способы дистанционного наблюдения и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / И. Н. Ляпина, Т. Н. Зверева, С. А. Помешкина // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 112–123.
39. Ляпина, И. Н. Современный взгляд на фенотипы легочной гипертензии (обзор литературы) / И. Н. Ляпина // Российский кардиологический журн. – 2025. – Т. 30, № 2S: 6701.
40. Ляпина, И. Н. Фенотип пациентов с легочной гипертензией вследствие патологии левых отделов сердца: особенности патофизиологии и дифференциальной диагностики / И. Н. Ляпина, Ю. Е. Теплова, Т. В. Мартынюк // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 118–129.
41. Мартынюк, Т. В. Легочная гипертензия при заболеваниях левых отделов сердца / Т. В. Мартынюк ; под ред. С. Н. Авдеева // Легочная гипертензия : монография. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 290–319.
42. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, И. В. Шевляков [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2018. № 5. – С. 81–86.
43. Митральная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. / С. А. Александрова, Т. В. Апханова, Д. М. Аронов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2025. – Т. 67, № 4. – С. 474–523.

44. Мультидисциплинарный подход в лечении кардиологического пациента / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап, Р. С. Тарасов [и др.] ; отв. ред. О. Л. Барбараш. – Кемерово : Примула, 2024. – 207 с.
45. Организация дистанционной реабилитации в Российской Федерации: обзор литературы / Г. Е. Шейко, А. Н. Белова, Н. Н. Карякин [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 114–128.
46. Патология : учебник : в 2-х т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 848 с.
47. Петров, В. С. Распространенность эндотелиальной дисфункции и дислипидемии у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В. С. Петров // Медицинский совет. – 2019. – № 12. – С. 14–18.
48. «Портрет» пациентов с легочной гипертензией на фоне приобретенного порока митрального Клапана сердца до хирургической коррекции / Ю. Е. Теплова, И. Н. Ляпина, В. А. Шалева [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 83–88.
49. Приверженность к участию в программе дистанционной реабилитации у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце, в зависимости от особенностей внутренней картины болезни / А. В. Солодухин, С. А. Помешкина, И. Н. Ляпина, М. С. Яницкий // Сибирский психологический журнал. 2022. № 84. С. 143-155.
50. Приверженность пациентов к дистанционной программе реабилитации после операции на открытом сердце в условиях пандемии / И. Н. Ляпина, А. В. Солодухин, В. А. Шалева [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 183–189.
51. Прижизненная морфологическая картина легочной ткани и сосудов легких у кардиохирургических пациентов с пороком митрального клапана и легочной гипертензией / И. Н. Ляпина, Т. В. Мартынюк, Л. А. Богданов [и др.] // Кардиология. – 2025. – № 10. – С. 59–70.

52. Приобретенные пороки сердца у пациентов пожилого и старческого возраста / Ю. В. Никищенкова, В. С. Никифоров, Ж. А. Желтышева [и др.]; под ред. М. Ю. Кабанова // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения заболеваний у ветеранов Великой Отечественной войны в многопрофильном стационаре : сб. науч. тр. – СПб. : Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2015. – Вып. 7. – С. 136–141.
53. Приобретенные пороки сердца: клиническая картина, диагностика / А. О. Рубаненко, В. А. Дьячков, Ю. В. Щукин [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – № 7 (3). – С. 26–36.
54. Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму / А. М. Алеевская, О. Н. Выборов, В. В. Грамович, Т. В. Мартынюк // Терапевтический архив. – 2020. – № 9. – С. 54–62.
55. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении / Г. А. Чумакова, О. В. Гриценко, О. В. Груздева [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 25–31.
56. Продольная деформация свободной стенки правого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии как прогностический критерий неблагоприятных исходов у пациентов с легочной гипертензией: систематический обзор и метаанализ / Е. З. Голухова, И. В. Сливнева, М. Л. Мамалыга [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2021. – Т. 26, № 4: 4417.
57. Протезирование клапанов сердца у больных пожилого возраста. Факторы риска: ассоциированные заболевания / Е. И. Семенова, С. И. Железнев, И. И. Семенов [и др.] // Сибирский журн. клинической и экспериментальной медицины. – 2007. – Т. 22, №. 3. – С. 97–100.
58. Ранняя физическая реабилитация у взрослых больных на стационарном этапе после операций на открытом сердце / Л. А. Бокерия, Т. Т. Какучая, Т. Г. Джитава [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 536–548.

59. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами / А. К. Курбонов, А. Г. Гадаев, Н. М. Нуриллаева [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2020. – Т. 25, № 7: 3476.
60. Роль галектина-3 и эпикардального жира в развитии фибрилляции предсердий у пациентов при метаболическом синдроме / В. А. Ионин, О. В. Листопад, С. Е. Нифонтов [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. академика И. П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 1. – С. 43–46.
61. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца / М. А. Дружилов, Ю. Е. Бетелева, О. Ю. Дружилова [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2017. – № 4. – С. 35–39.
62. Роль эпикардальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / О. Н. Джиева, Ю. С. Тимофеев, В. А. Метельская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 3: 3928.
63. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / И. А. Мустафина, В. А. Ионин, А. А. Долганов [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2022. – Т. 27 (1S): 4872.
64. Роль эпикардальной жировой ткани и автономной нервной системы в патогенезе нарушений ритма сердца / Д. В. Лосик, Н. А. Никитин, С. М. Минин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – № 3. – С. 27–33.
65. Связь эпикардального и висцерального ожирения с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана / Е. В. Дрень, И. Н. Ляпина, А. Н. Стасев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 2: 4301.
66. Сеницкий, М. Ю. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. Ю. Сеницкий, А. В. Понасенко, О. В.

- Груздева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 155–165.
67. Скопин, И. И. Предоперационные факторы риска при протезировании аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста / И. И. Скопин, А. М. Отаров // Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 243–255.
68. Смычек, В. Б. Медицинская реабилитация: история становления, современное состояние, перспективы развития / В. Б. Смычек // Физическая и реабилитационная медицина. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 7–17.
69. Современные информационные технологии в кардиореабилитации. Использование приложений для мобильных устройств (обзор литературы) / Ю. А. Аргунова, И. Н. Ляпина, Т. Н. Зверева, О. Л. Барбараш // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8, № 4. – С. 124–132.
70. Сравнительная оценка качества жизни реципиентов механических и биологических протезов при митральном пороке / Н. В. Рогулина, Е. В. Горбунова, Н. В. Кондюкова [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2015. – № 7. – С. 94–97.
71. Сравнительный анализ течения, исходов, особенностей лечения дегенеративных и ревматических пороков сердца / Т. В. Бараховская, Е. А. Суворова, Е. С. Попова, А. Н. Калягин // Сибирский медицинский журн. (Иркутск). – 2017. – Т. 150, № 3. – С. 19–22.
72. Сравнительный анализ эффективности контролируемых и домашних физических тренировок амбулаторного этапа реабилитации после коронарного шунтирования / С. А. Помешкина, Е. Б. Локтионова, Э. В. Каспаров [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – № 2. – С. 40–49.
73. Таран, И. Н. Влияние ранней программы реабилитации с аэробными нагрузками на течение послеоперационного периода у пациентов с коронарным шунтированием / И. Н. Таран, Ю. А. Аргунова, С. А. Помешкина // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 86–92.

74. Уровень лептина, адипонектина и свободных жирных кислот у пациентов с различной массой тела на фоне инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Л. В. Квиткова, Д. А. Бородкина, О. В. Груздева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 8–12.
75. Фенотип пациентов со вторичной недостаточностью трикуспидального клапана на фоне приобретенных пороков левых камер сердца / И. Н. Ляпина, А. В. Сотников, О. К. Кузьмина [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2025. – Т. 30, № 2S: 6415.
76. Фенотип современного пациента с приобретёнными пороками клапанов сердца: обзор литературы / Е. В. Дрень, И. Н. Ляпина, Т. Б. Печерина, О. Л. Барбараш // CardioСоматика. – 2023. – Т. 14, № 4. – С. 269–282.
77. Фенотипы хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / М. Р. Плотникова, И. А. Мустафина, В. С. Щекин [и др.] // Кардиология. – 2025. – № 10. – С. 101–108.
78. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2024. – Т. 29, № 11: 6162.
79. Хугаев, Г. А. Морфологическая оценка сосудов легких при легочной гипертензии, обусловленной врожденными пороками сердца / Г. А. Хугаев, А. А. Шмальц // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 5. – С. 49–57.
80. Чазова, И. Е. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2023). / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк, А. А. Шмальц // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2024. – № 1. – С. 6–85.
81. Шевченко, Е. А. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа / Е. А. Шевченко, Т. Е. Потемина, А. Н. Успенский // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – № 1 (55). – С. 29–37.

82. Шмальц, А. А. Посткапиллярная легочная гипертензия: диагностика и перспективы лечения / А. А. Шмальц, И. Е. Черногринов // Креативная кардиология. – 2025. – Т. 19, № 2. – С.131–145.
83. Эпикардальная жировая ткань как субстрат структурного ремоделирования предсердий при фибрилляции предсердий / А. А. Абгарян, Б. Ш. Бердибеков, Н. И. Булаева, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2025. – Т. 19, № 2. – С. 122–130.
84. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Г. Учасова, О. В. Груздева, Ю. А. Дылева, О. Е. Акбашева // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 254–263.
85. Эпикардальный жир и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с персистирующей фибрилляцией предсердий и без нарушения сердечного ритма / Е. С. Мазур, В. В. Мазур, Н. Д. Баженов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 1: 3758.
86. 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 [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 1: 3381.
87. Эффективность и безопасность ранних физических тренировок в реабилитации пациентов после коронарного шунтирования / А. А. Иноземцева, Ю. А. Аргунова, С. А. Помешкина [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – Т. 114, № 6. – С. 33–42.
88. Эффективность программы SMART-реабилитации у больных после коррекции клапанных пороков сердца / В. В. Рожнев, Е. В. Горбунова, А. В. Садовников [и др.] // Кардиология. – 2023. – № 5. – С. 27–32.
89. Эффективность программы ранней реабилитации с применением дистанционных технологий на амбулаторном этапе у пациентов после

- хирургической коррекции приобретенных клапанных пороков сердца / И. Н. Ляпина, Ю. А. Аргунова, Е. В. Дрень [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2024. – Т. 8, № 1. – С. 16–25.
90. Эффективность современных аэробных интервальных физических тренировок в реабилитации взрослых больных после операций на открытом сердце / Л. А. Бокерия, Т. Т. Какучая, Т. Г. Джитава [и др.] // Новости сердечно-сосудистой хирургии. – 2019. – Т. 3, № 3. – С. 161–172.
91. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / C. M. Otto, R. A. Nishimura, R. O. Bonow [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143 (5): e35-e71.
92. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / A. Vahanian, F. Beyersdorf, F. Praz [et al.] // Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 43. – P. 561–632.
93. A novel organ culture model of aorta for vascular calcification / T. Akiyoshi, H. Ota, K. Iijima [et al.] // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 244. – P. 51–58.
94. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease / B. Iung, G. Baron, E. G. Butchart [et al.] // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24 (13). – P. 1231–1243.
95. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue / S. Lemieux, D. Prud'homme, C. Bouchard [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 1996. – Vol. 64 (5). – P. 685–693.
96. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling / Z. A. Rako, N. Kremer, A. Yogeswaran [et al.] // ESC Heart Fail. – 2023. – Vol. 10 (2). – P. 762–775.
97. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population / C. S. Lam, B. A. Borlaug, G. C. Kane [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119 (20). – P. 2663–2670.

98. Antunes, M. J. The Global Burden of Rheumatic Heart Disease: Population-Related Differences (It is Not All the Same!) / M. J. Antunes // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 35. – P. 958–963.
99. Assessment of Right Ventricular Function-a State of the Art / A. Hameed, R. Condliffe, A. J. Swift [et al.] // *Curr Heart Fail Rep.* – 2023. – Vol. 20 (3). – P. 194–207.
100. Association between adiponectin-to-leptin ratio and heart rate variability in new-onset paroxysmal atrial fibrillation: A retrospective cohort study / T. Zhu, M. Chen, M. Wang [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2022. – Vol. 27 (2): e12896.
101. Association of Cardiac Rehabilitation With Decreased Hospitalization and Mortality Risk After Cardiac Valve Surgery / D. K. Patel, M. S. Duncan, A. S. Shah [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2019. – Vol. 4 (12). – P. 1250–1259.
102. Association of Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling and Progression of Tricuspid Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation / D. Y. Kim, S. K. Ryu, J. H. Jang [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2025. – Vol. 14 (6): e037757.
103. Atrial Functional Tricuspid Regurgitation: Contemporary Characteristics, Outcomes, and Novel Risk Score / A. Fava, M. Nakhla, A. Hajj Ali [et al.] // *JACC Adv.* – 2025. – Vol. 4 (3): 101623.
104. Bakaeen, F. G. Valvular Heart Disease: Geography Is Destiny! / F. G. Bakaeen, W. Jaber, S. Kaur // *JACC Adv.* – 2024. – Vol. 3 (12): 101132.
105. Baseline characteristics and outcomes of rheumatic mitral valve disease: the EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. / M. Abdelhamid, A. M. Abdel Meged, B. Prendergast [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2025. – Vol. 46 (15). – P. 1431–1442.
106. Between Inflammation and Autophagy: The Role of Leptin-Adiponectin Axis in Cardiac Remodeling / L. Kamareddine, C. M. Ghantous, S. Allouch [et al.] // *J. Inflamm. Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 5349–5365.
107. Body mass index and early outcomes following mitral valve surgery for degenerative disease / D. J. P. Burns, F. Rapetto, G. D. Angelini [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2021. – Vol. 161 (5). – P. 1765–1773.

108. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting / Y. Topilsky, S. Maltais, Medina J. Inojosa [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2019. – Vol. 12. – P. 433–442.
109. Cardiac Rehabilitation After Heart Valve Surgery: comparison with coronary artery bypass graft patients / P. D. Savage, J. L. Rengo, K. E. Menzies [et al.] // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* – 2015. – Vol. 35 (4). – P. 231–237.
110. Cardiac rehabilitation increases physical capacity but not mental health after heart valve surgery: a randomised clinical trial / K. L. Sibilitz, S. K. Berg, T. B. Rasmussen [et al.] // *Heart*. – 2016. – Vol. 102 (24). – P. 1995–2003.
111. Cardiac risk stratification in cardiac rehabilitation programs: a review of protocols / A. K. Silva, M. P. Barbosa, A. F. Bernardo [et al.] // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2014. – Vol. 29 (2). – P. 255–265.
112. Cardiometabolic Risk Factors Associated With Right Ventricular Function and Compensation in Patients Referred for Echocardiography / A. M. Morrison, S. Huang, J. S. Annis [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2023. – Vol. 12 (12): e028936.
113. Changes in right ventricular shape and deformation following coronary artery bypass surgery—insights from echocardiography with strain rate and magnetic resonance imaging / A. Rösner, D. Avenarius, S. Malm [et al.] // *Echocardiography*. – 2015. – Vol. 32. – P. 1809–1820.
114. Characteristics and prognosis of patients with significant tricuspid regurgitation / Y. Bohbot, G. Chadha, J. Delabre [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 112. – P. 604–614.
115. Characteristics of pulmonary hypertension in adults with left ventricular diastolic dysfunction / S. Ratwatte, S. Stewart, D. Playford [et al.] // *Open Heart*. – 2025. – Vol. 12 (1): e003174.
116. Cigarette Smoke Directly Promotes Pulmonary Arterial Remodeling and Kv7.4 Channel Dysfunction / J. Sevilla-Montero, D. Labrousse-Arias, C. Fernández-Pérez [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2021. – Vol. 203 (10). – P. 1290–1305.

117. Clinical and Biological Insights Into Combined Post- and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension / T. R. Assad, A. R. Hemnes, E. K. Larkin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68 (23). – P. 2525-2536.
118. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects / B. M. McQuillan, M. H. Picard, M. Leavitt [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (23). – P. 2797–2802.
119. Clinical information has low sensitivity for postmortem diagnosis of heart valve disease / S. Coffey, A. R. Harper, B. J. Cairns [et al.] // *Heart.* – 2017. – Vol. 103. – P. 1031–1035.
120. Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension in left heart disease / M. Riccardi, M. Pagnesi, E. Sciatti [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2022. – Vol. 28 (1). – P. 137–148.
121. Considerations in the Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Disease / O. J. Ilonze, I. A. Ebong, M. [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2024. – Vol. 12 (8). – P. 1328–1342. Erratum in: *JACC Heart Fail.* – 2024. – Vol. 12 (11). – P. 1954–1955.
122. Contemporary Approach to Tricuspid Regurgitation: Knowns, Unknowns, and Future Challenges / D. Samim, C. Dernektsi, N. Brugger [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2024. – Vol. 40 (2). – P. 185–200.
123. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey / B. Iung, V. Delgado, R. Rosenhek [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140. – P. 1156–1169.
124. Coutinho, G. F. Surgery for mitral stenosis in patients with pulmonary hypertension: How far can we go? / G. F. Coutinho, M. J. Antunes // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 152 (2). – P. 302–303.
125. Cremer, P. C. Pulmonary Hypertension in Mitral Regurgitation: Silent, But Deadly / P. C. Cremer, V. Guduguntla // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2024. – Vol. 17 (10). – P. 1164–1167.

126. Depression and anxiety in cardiac rehabilitation: differential associations with changes in exercise capacity and quality of life / T. Bermudez, W. Bierbauer, U. Scholz, M. Hermann // *Anxiety Stress Coping*. – 2022. – Vol. 35 (2). – P. 204–218.
127. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension / L. van Heerebeek, N. Hamdani, M. L. Handoko [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117 (1). – P. 43–51.
128. Dismal outcomes and high societal burden of mitral valve regurgitation in France in the recent era: a nationwide perspective / D. Messika-Zeitoun, P. Candolfi, A. Vahanian [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9: e016086.
129. Druzhilov, M. A. Epicardial fat thickness as a tool for predicting complicated obesity / M. A. Druzhilov, T.Yu. Kuznetsova // *J. Biomed. Technol.* – 2015. – Vol. 2. – P. 49–58.
130. Early Alteration of Right Ventricle-Pulmonary Artery Coupling in Experimental Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / G. Hubsch, C. Dewachter, L. Chomette [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2024. – Vol. 13 (11): e032201.
131. Early exercise training feasibility after aortic valve repair: A multicentre prospective French survey on behalf of the Aortic Valve repair International Registry (AVIATOR) / J. Y. Tabet, P. Meurin, A. Ben Driss [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 113 (3). – P. 168–175.
132. Echocardiographic predictors of adverse short-term outcomes after heart surgery in patients with mitral regurgitation and pulmonary hypertension / F. C. Corciova, C. Corciova, C. A. Georgescu [et al.] // *Heart Surg. Forum*. – 2012. – Vol. 15 (3): E127-32.
133. Echocardiography of right ventriculoarterial coupling combined with cardiopulmonary exercise testing to predict outcome in heart failure / M. Guazzi, R. Naeije, R. Arena [et al.] // *Chest*. – 2015. – Vol. 148 (1). – P. 226–234.
134. Effect of comprehensive cardiac rehabilitation after heart valve surgery (CopenHeartVR): study protocol for a randomised clinical trial / K. L. Sibilitz, S. K. Berg, T. B. Hansen [et al.] // *Trials*. – 2013. – Vol. 14. – P. 104.

135. Effect of early, individualised and intensified follow-up after open heart valve surgery on unplanned cardiac hospital readmissions and all-cause mortality / B. Borregaard, J. S. Dahl, L. P. S. Riber, O. Ekholm [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 289. – P. 30–36.
136. Effect of Preoperative Pulmonary Hypertension on the Course of Right Ventricular Function: A Three-dimensional Echocardiographic Study in Valvular Surgery Patients / S. Ito, K. Yoshitani, S. Fukushima, H. Matsuda // *J. Cardiovasc. Echogr.* – 2024. – Vol. 34 (4). – P. 170–178.
137. Effect of pulmonary vascular pressures on long-term outcome in patients with primary mitral regurgitation / A. Mentias, K. Patel, H. Patel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P. 2952–2961.
138. Effectiveness and Safety of Early Initiation of Poststernotomy Cardiac Rehabilitation Exercise Training: The SCAR Randomized Clinical Trial / S. Ennis, G. Lobley, S. Worrall [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2022 : e221651.
139. Effectiveness of pre-operative respiratory muscle training versus conventional treatment for improving post operative pulmonary health after coronary artery bypass grafting / W. Sahar, N. Ajaz, Z. Haider, A. Jalal // *Pak. J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 36 (6). – P. 1216–1219.
140. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction / M. J. Andersen, S. J. Hwang, G. C. Kane [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2015. – Vol. 8 (3). – P. 542–550.
141. Enriquez-Sarano, M. Mitral regurgitation / M. Enriquez-Sarano, C. W. Akins, A. Vahanian // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373 (9672). – P. 1382–1394.
142. Epicardial adipose tissue and right ventricular function in type 2 diabetes mellitus using two-dimensional speckle tracking echocardiography / X. T. Song, P. Y. Zhang, L. Fan [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2022. – Vol. 19 (4): 14791641221118622.

143. Epicardial adipose tissue, cardiac damage, and mortality in patients undergoing TAVR for aortic stenosis / P. Piña, D. Lorenzatti, A. Filtz [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2025. – Vol. 41 (2). – P. 279–290.
144. Epicardial fat amount is associated with the magnitude of left ventricular remodeling in aortic stenosis / A. Coisne, S. Ninni, S. Ortmans [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 35 (2). – P. 267–273.
145. Epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention of cardiovascular disease in individuals of South Asian ethnicity living in Europe / M. Cainzos-Achirica, U. Fedeli, N. Sattar [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2019. – Vol. 286. – P. 105–113.
146. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner, V. Falk, J. J. Bax [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (36). – P. 2739–2791.
147. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease / A. Pelliccia, S. Sharma, S. Gati [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42 (1). – P. 17–96.
148. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / F. Praz, M. A. Borger, J. Lanz [et al.] // *Eur Heart J.* – 2025. – Vol. 46 (44). – P. 4635–4736.
149. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)) / M. Humbert, G. Kovacs, M. M. Hoeper [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43 (38). – P. 3618–3731.
150. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021. / A. Timmis, P. Vardas, N. Townsend [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – P. 716–799.

151. European survey on valvular heart disease clinical experience from the European Society of Cardiology council on valvular heart disease / A. Sannino, S. Campbell, J. Grapsa [et al.] // *Eur Heart J. Open.* – 2022. – Vol. 2 (5): oeac054.
152. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease / Z. Y. Emren, S. V. Emren, B. Kılıçaslan [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 9. – P. 153.
153. Exercise-based cardiac rehabilitation after heart valve surgery: cost analysis of healthcare use and sick leave / T. B. Hansen, A. D. Zwisler, S. K. Berg [et al.] // *Open Heart.* – 2015. – Vol. 2 (1): e000288.
154. Five-year epidemiological survey of valvular heart disease: changes in morbidity, etiological spectrum and management in a cardiovascular center of Southern China / F. Z. Liu, Y. M. Xue, H. T. Liao [et al.] // *J. Thorac Dis.* 2014. – Vol. 6 (12). – P. 1724–1730.
155. Functional Tricuspid Regurgitation in Patients With Chronic Mitral Regurgitation: An Evidence-Based Narrative Review / K. M. Patel, N. S. Kumar, P. J. Neuburger [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2022. – Vol. 36 (6). – P. 1730–1740.
156. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study / G. A. Roth, G. A. Mensah, C. O. Johnson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – P. 2982–3021.
157. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990–2022 / G. A. Mensah, V. Fuster, C. J. L. Murray [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2023. – Vol. 82 (25). – P. 2350–2473.
158. Global longitudinal strain to determine optimal timing for surgery in primary mitral regurgitation: A systematic review / A. C. Modaragamage Dona, J. Afoke, P. P. Punjabi, G. S. Kanaganayagam // *J. Card. Surg.* – 2021. – Vol. 36 (7). – P. 2458–2466.
159. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction / A. U. Fayyaz, W. D. Edwards, J. J. Maleszewski [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137 (17). – P. 1796–1810.

160. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017 / S. Yadgir, C. O. Johnson, V. Aboyans [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – P. 1670–1680.
161. Guazzi, M. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives / M. Guazzi, R. Naeije // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69 (13). – P. 1718–1734.
162. Guazzi, M. Pulmonary hypertension due to left heart disease / M. Guazzi, B. A. Borlaug // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126 (8). – P. 975–990.
163. Guazzi, M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives / M. Guazzi // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 7. – P. 367–377.
164. Guler, S. The relation between echocardiographic epicardial fat thickness and mitral annular calcification / S. Guler, E. Varol // *African Health Sciences*. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 1657–1664.
165. Hahn, R. T. Transcatheter interventions spark a paradigm change for management of patients with mixed valve disease / R. T. Hahn, P. Pibarot, C. M. Otto // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – P. 2767–2769.
166. Heath, D. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects / D. Heath, J. E. Edwards // *Circulation*. – 1958. – Vol. 18 (4 Part 1). – P. 533–547.
167. High circulating adiponectin level is associated with poor clinical outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation / T. H. Kim, J. S. Lee, U. B. Joung [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20 (8). – P. 1287–1293.
168. Home-based exercise with telemonitoring guidance in patients with coronary artery disease: Does it improve long-term physical fitness? / A. Avila, J. Claes, R. Buys [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2020. – Vol. 27 (4). – P. 367–377.
169. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart / G. Iacobellis, G. Barbaro // *Nutrition*. – 2019. – Vol. 59. – P. 1–6.

170. Impact of Delayed Postoperative Rehabilitation on Patients with Valvular Heart Disease: A Retrospective Cohort Study / K. Ochiai, I. Kameda, Y. Kato [et al.] // *Prog. Rehabil. Med.* – 2025. – Vol. 10: 20250006.
171. Impact of diabetes mellitus on mortality in pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis / S. Padte, P. Mehta, V. Bansal [et al.] // *World J Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 13 (4): 99564.
172. Impact of Epicardial Adipose Tissue on Right Cardiac Function and Prognosis in Pulmonary Arterial Hypertension / Y. Chen, J. Li, F. Li [et al.] // *Chest.* – 2024. – Vol. 165 (5). – P. 1211–1223.
173. Impact of pulmonary hypertension on early outcomes of valve surgery in rheumatic heart disease: The first outcome-based study from Yemen / N. Al-Wsabi, A. A. Al-Ganadi, M. A. Kadry [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2026. – Vol. 34 (1). – P. 19–25.
174. Impact of pulmonary hypertension on short-term outcomes in patients undergoing surgical aortic valve replacement for severe aortic valve stenosis / B. Ivanov, I. Krasivskyi, F. Förster [et al.] // *Perfusion.* – 2025. – Vol. 40 (1). – P. 202–210.
175. Impact of Sex on Severity Assessment and Cardiac Remodeling in Primary Mitral Regurgitation / A. Altes, F. Levy, V. Hanet [et al.] // *JACC Adv.* – 2024. – Vol. 3 (7): 101023.
176. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on pulmonary arterial pressure after mitral valve replacement / M. Li, J. G. Dumesnil, P. Mathieu, P. Pibarot // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1034–1040.
177. Improvement of exercise capacity after early phase II cardiac rehabilitation in patients who undergo rheumatic mitral valve surgery / A. Ambari, B. Setianto, A. Santoso [et al.] // *Indonesian J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 41 (3).
178. Increased epicardial adipose tissue volume may adversely affect outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation / K. Özbek, M. Dağlı, A. Balun [et al.] // *Postepy Kardiol. Interwencyjne.* – 2024. – Vol. 20 (4). – P. 420–427.

179. Increased Mortality in Patients With Preoperative and Persistent Postoperative Pulmonary Hypertension Undergoing Mitral Valve Surgery for Mitral Regurgitation: A Cohort Study / M. V. Genuardi, D. Shpilsky, A. Handen [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10 (5): e018394.
180. Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada / D. T. Wijeratne, K. Lajkosz, S. B. Brogly [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes.* – 2018. – Vol. 11 (2): e003973.
181. Inhaled nitric oxide testing in predicting prognosis in pulmonary hypertension due to left-sided heart diseases / T. Satoh, N. Yaoita, K. Nochioka [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2023. – Vol. 10 (6). – P. 3592–3603.
182. Laustsen, S. Telemonitored exercise-based cardiac rehabilitation improves physical capacity and health-related quality of life / S. Laustsen, L. G. Oestergaard, M. van Tulder // *J. Telemed. Telecare.* – 2020. – Vol. 26 (1-2). – P. 36–44.
183. Liu, W. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study / W. Liu, X. Zhou, Y. Li // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99 (6): e19052.
184. Load-independent systolic and diastolic right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction as assessed by resting and handgrip exercise pressure-volume loops / K. P. Rommel, M. von Roeder, C. Oberueck [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 11 (2): e004121.
185. Long-term outcomes in distinct phenogroups of patients with primary mitral regurgitation undergoing valve surgery / S. Kwak, S. A. Lee, J. Lim [et al.] // *Heart.* – 2023. – Vol. 109 (4). – P. 305–313.
186. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension / O. Sitbon, M. Humbert, X. Jais [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 3105–3111.
187. Matloch, Z. The Role of Epicardial Adipose Tissue in Heart Disease / Z. Matloch, T. Kotulak, M. Haluzik // *Physiol. Res.* – 2016. – Vol. 65. – P. 23–32.

188. Mensah, G. A. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond / G. A. Mensah, G. A. Roth, V. Fuster // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 74. – P. 2529–2532.
189. Metabolic Syndrome Exacerbates Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease / B. Ranchoux, V. Nadeau, A. Bourgeois [et al.] // *Circulation Res.* – 2019 – Vol. 125 (4). – P. 449–466.
190. Multimodality imaging markers of adverse myocardial remodeling in aortic stenosis / T. A. Treibel, S. Badiani, G. Lloyd, J. C. Moon // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 12. – P. 1532–1548.
191. Myocardial fibrosis and cardiac decompensation in aortic stenosis / C. W. L. Chin, R. J. Everett, J. Kwiecinski [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1320–1333.
192. Myocardial fibrosis in asymptomatic patients undergoing surgery for mitral and aortic valve regurgitation / G. Fragasso, F. Sanvito, G. Monaca [et al.] // *J. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 23 (8). – P. 505–512.
193. New severity criteria for tricuspid regurgitation in a broad population of "real life" patients: Prevalence and prognostic impact / R. A. Fernández, O. M. Ruiz, I. C. Fernández-Avilés [et al.] // *Curr Probl. Cardiol.* – 2024. – Vol. 49 (2):102211.
194. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / S. Sardo, E. A. Osawa, G. Finco [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2018. – Vol. 32 (6). – P. 2512–2519.
195. Novel insights into the pathobiology of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction / V. Aradhyula, R. Vyas, P. Dube [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2024. – P. 326 (6): H1498-H1514.
196. Obesity Is Associated With Pulmonary Hypertension and Modifies Outcomes / R. C. Frank, J. Min, M. Abdelghany [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9 (5): e014195.
197. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. / M. Koenen, M. A. Hill, P. Cohen [et al.] // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128 (7). – P. 951–968.

198. Obesity-Induced Endoplasmic Reticulum Stress Causes Lung Endothelial Dysfunction and Promotes Acute Lung Injury / D. Shah, F. Romero, Z. Guo [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* – 2017. – Vol. 57 (2). – P. 204–215.
199. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study / V. Dziadzko, M. A. Clavel, M. Dziadzko [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391 (10124). – P. 960–969.
200. Packer, M. The Adipokine Hypothesis of Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Novel Framework to Explain Pathogenesis and Guide Treatment / M. Packer // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2025. – Vol. 86 (16). – P. 1269–1373.
201. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease / A. Charalampopoulos, R. Lewis, P. Hickey [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2018. – Vol. 5. – P. 174.
202. PBI-4050 reduces pulmonary hypertension, lung fibrosis, and right ventricular dysfunction in heart failure / Q. T. Nguyen, M. J. Nsaibia, M. G. Sirois [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 116 (1). – P. 171–182.
203. Persistent Pulmonary Hypertension in Corrected Valvular Heart Disease: Hemodynamic Insights and Long-Term Survival / J. Bermejo, A. González-Mansilla, T. Mombiela [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10 (2): 019949.
204. Post-capillary pulmonary hypertension in heart failure: impact of current definition in the PH-HF multicentre study / C. Fauvel, T. Damy, E. Berthelot [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2024. – Vol. 45(35). – P. 3274–3288.
205. Postoperative atrial fibrillation and atrial epicardial fat: Is there a link? / C. A. J. Van der Heijden, S. Verheule, J. Olsthoorn [et al.] // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* – 2022. – Vol. 39: 100976.
206. Post-operative right ventricular failure after cardiac surgery: a cohort study / D. Levy, D. Laghnam, P. Estagnasie [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 8: 667328.
207. Predictors of persistent pulmonary hypertension after mitral valve replacement / S. Briongos Figuero, J. L. Moya Mur, A. García-Lledó [et al.] // *Heart Vessels.* – 2016. – Vol. 31 (7). – P. 1091–1099.

208. Prevalence and survival associated with pulmonary hypertension after mitral valve replacement: national echocardiography database of Australia study / N. Collins, S. Sugito, A. Davies [et al.] // *Pulm. Circ.* – 2022. – Vol. 12: e12140.
209. Prevalence of pulmonary hypertension in mitral regurgitation and its influence on outcomes / S. Ratwatte, G. Strange, D. Playford [et al.] // *Open Heart.* – 2023. – Vol. 10 (1): e002268.
210. Proactive Management and Treatment of Aortic Stenosis: An International Expert Perspective / C. M. Cook, P. Pibarot, G. Tarantini [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2026. – Vol. 87 (4). – P. 414–438.
211. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study / A. Barbieri, F. Bursi, F. Grigioni [et al.] // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 751–759.
212. Prognostic Impact of Extra-Mitral Valve Cardiac Involvement in Patients With Primary Mitral Regurgitation / A. L. van Wijngaarden, V. Mantegazza, Y. L. Hiemstra [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2022. – Vol. 15 (6). – P. 961–970.
213. Prognostic Implications of Right Ventricular Dysfunction in Severe Degenerative Mitral Regurgitation / Y. Bohbot, B. Essayagh, G. Benfari [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2025. – Vol. 14 (1): e036206.
214. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in mitral regurgitation: a systematic review / H. Ueyama, T. Kuno, H. Takagi [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2023. – Vol. 28 (2) – P. 465–483.
215. Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension / R. Dragu, S. Rispler, M. Habib [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17 (1). – P. 74–80.
216. Pulmonary hypertension adversely affects Short- and long-term survival after mitral valve operation for mitral regurgitation: implications for timing of surgery / M. Ghoreishi, C. F. Evans, C. R. DeFilippi [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 142. – P. 1439–1452.

217. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component / S. Caravita, A. Faini, G. Deboeck [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2017. – Vol. 36 (7). – P. 754–762.
218. Pulmonary hypertension associated with left heart disease / B. A. Maron, G. Bortman, T. De Marco [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2024. – Vol. 64 (4): 2401344.
219. Pulmonary hypertension due to left heart disease / J. L. Vachiéry, R. J. Tedford, S. Rosenkranz [et al.] // *Eur Respir. J.* – 2019. – Vol. 53 (1): 1801897.
220. Pulmonary hypertension in HFpEF and HFrEF: Pathophysiology, diagnosis, treatment approaches / S. Rosenkranz, T. Kramer, F. Gerhardt [et al.] // *Herz.* – 2019. – Vol. 44 (6). – P. 483–490.
221. Pulmonary hypertension in left heart disease / P. Mehra, V. Mehta, R. Sukhija [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 15 (1). – P. 262–273.
222. Pulmonary hypertension in valvular disease: a comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC Group / J. Magne, P. Pibarot, P. P. Sengupta [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 8. – P. 83–99.
223. Pulmonary Hypertension in Valvular Heart Disease Surgery: Risk and Prognosis / M. Madeira, S. Ranchordás, P. Oliveira [et al.] // *Rev. Port Cir. Cardiorac. Vasc.* – 2017. – Vol. 24 (3-4). – P. 117.
224. Pulmonary hypertension predicts adverse cardiac events after restrictive mitral annuloplasty for severe functional mitral regurgitation / S. Kainuma, K. Taniguchi, K. Toda [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 142. – P. 783–792.
225. Pulmonary hypertension secondary to valvular heart disease: a state-of-the-art review / B. Patel, S. D'Souza, T. Sahni [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2024. – Vol. 29 (1). – P. 277–286.
226. Relation Between Epicardial Adipose and Aortic Valve and Mitral Annular Calcium Determined by Computed Tomography in Subjects Aged ≥ 65 Years / T. S. Alnabelsi, Y. Alhamshari, R. H. Mulki [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 118 (7). – P. 1088–1093.

227. Relation of Mitral Valve Surgery Volume to Repair Rate, Durability, and Survival / J. Chikwe, N. Toyoda, A. C. Anyanwu [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 24: S0735-1097(17)30677-0.
228. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S. Kanjanauthai, K. Nasir, R. Katz [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 213. – P. 558–562.
229. Results of a 1 to 31 years follow-up after aortic valve replacement in 2327 patients / R. Feyrer, S. Lott, P. Englmann [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* – 1996. – Vol. 37. – P.17–22.
230. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / V. Melenovsky, S. J. Hwang, G. Lin [et al.] // *Eur Heart J.* –2014. – Vol. 35 (48). – P. 3452–3462.
231. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / T. M. Gorter, E. S. Hoendermis, D. J. van Veldhuisen [et al.] // *Eur J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18 (12). – P. 1472–1487.
232. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction / L. Bosch, C. S. P. Lam, L. Gong [et al.] // *Eur J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19 (12). – P. 1664–1671.
233. Right ventricular failure in left heart disease: from pathophysiology to clinical manifestations and prognosis / F. L. Dini, N. R. Pugliese, P. Ameri [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2023. – Vol. 28 (4). – P. 757–766.
234. Right ventricular longitudinal strain in the clinical routine: a state-of-the-art review / D. Muraru, K. Haugaa, E. Donal [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2022. – Vol. 23 (7). – P. 898–912.
235. Right ventricular to pulmonary arterial coupling as a predictor of survival in patients undergoing mitral valve surgery for mitral regurgitation / O. Chehab, E. Long, V. Androschuk [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2024. – Vol. 66 (6): ezae421.
236. Risks factors of adverse clinical outcomes in asymptomatic mitral regurgitation patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis /

- W. Huang, A. Frederich, C. Arista [et al.] // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2025. – Vol. 73 (7). – P. 461-471.
237. Ross, J. Aortic stenosis / J. Ross, E. Braunwald // *Circulation.* – 1968. – Vol. 38. – P. 61–67.
238. Roth, G. A. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action / G. A. Roth, G. A. Mensah, V. Fuster // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – P. 2980–2981.
239. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes / M. Guazzi, D. Dixon, V. Labate [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2017. – Vol. 10 (10 Pt B). – P. 1211–1221.
240. Safety and efficacy of aerobic exercise commenced early after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis / M. P. Doyle, P. Indraratna, D. T. Tardo [et al.] // *Eur J. Prev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 26. – P. 36–45.
241. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology / M. Ambrosetti, A. Abreu, U. Corrà [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 28 (5). – P. 460–495.
242. Sex Differences in the Outcomes of Degenerative Mitral Valve Repair / K. Liu, Q. Ye, Y. Zhao [et al.] // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2023. – Vol. 29 (4). – P. 192–199.
243. Sex-Related Differences in the Extent of Myocardial Fibrosis in Patients With Aortic Valve Stenosis / L. Tastet, J. Kwiecinski, P. Pibarot [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2020. – Vol. 13 (3). – P. 699–711.
244. Sex-Related Factors in Valvular Heart Disease: JACC Focus Seminar 5/7 / R. T. Hahn M-A. Clavel, J. Mascherbauer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Vol. 79 (15). – P. 1506–1518.
245. SIOVAC (“Sildenafil for Improving Outcomes after VALvular Correction”) Investigators. Persistent Pulmonary Hypertension in Corrected Valvular Heart

- Disease: Hemodynamic Insights and Long-Term Survival / J. Bermejo, A. González-Mansilla, T. Mombiola [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10 (2): e019949.
246. Song, Y. Effect of Smartphone-Based Telemonitored Exercise Rehabilitation among Patients with Coronary Heart Disease / Y. Song, C. Ren, P. Liu // *Cardiovasc. Transl. Res.* – 2020. – Vol. 13 (4). – P. 659–667.
247. Synergistic Utility of Brain Natriuretic Peptide and Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Patients With Significant Primary Mitral Regurgitation and Preserved Systolic Function Undergoing Mitral Valve Surgery / A. Alashi, A. Mentias, K. Patel [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2016. – Vol. 9 (7): e004451.
248. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the "obesity paradox" / B. Zafrir, Y. Adir, W. Shehadeh [et al.] // *Respir Med.* – 2013. – Vol. 107 (1). – P. 139–146.
249. The effect of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction on early mortality and morbidity in patients undergoing mitral valve replacement / F. Gencoglu, M. A. Yesiltas, O. Koyuncu, A. M. Mert // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2024. – Vol. 24 (1). – P. 568.
250. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study / G. W. Egebo, H. Schirmer, G. Heggelund [et al.] // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 396–400.
251. The Global Burden of Valvular Heart Disease: From Clinical Epidemiology to Management / G. Santangelo, F. Bursi, A. Faggiano [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12 (6): 2178.
252. The impact of baseline right ventricular-pulmonary artery coupling on the short-term outcome after valve replacement surgery for rheumatic mitral stenosis / Y. Li, Y. Cai, X. Zhang [et al.] // *Quant Imaging Med Surg.* – 2025. – Vol. 15 (12). – P. 12006–12017.
253. The impact of concomitant pulmonary hypertension on early and late outcomes following surgery for mitral stenosis / B. Yang, C. DeBenedictus, T. Watt [et al.]

- // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 152 (2). – P. 394–400. Erratum in: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 152 (5): 1465.
254. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES-Reykjavík study / R. Danielsen, T. Aspelund, T. B. Harris [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176 (3). – P. 916–922.
255. The prevalence of pulmonary hypertension associated with left heart disease: a systematic review and meta-analysis / K. Zeder, C. H. Brown, A. Santi [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2025. – Vol. 121 (17). – P. 2632–2643.
256. The role of age and comorbidities in postoperative outcome of mitral valve repair: A propensity-matched study / V. Bonnet, C. Boisselier, V. Saplaçan [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95 (25): e3938.
257. The Role of Global Longitudinal Strain in the Follow-Up of Asymptomatic Patients with Chronic Primary Mitral Regurgitation / C. I. B. Riebel, R. Ilie Orzan, A. Negru [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2024. – Vol. 13 (17): 5304.
258. The Role of Thyroid Disorders, Obesity, Diabetes Mellitus and Estrogen Exposure as Potential Modifiers for Pulmonary Hypertension / E. Vrigkou, E. Vassilatou, E. Dima [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11 (4). – P. 921.
259. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis / M. Guazzi, F. Bandera, G. Pelissero [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2013. – Vol. 305 (9): H1373-81.
260. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis / N. Wang, J. Fulcher, N. Abeysuriya [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40 (5). – P. 476–484.
261. Tricuspid Regurgitation: From Imaging to Clinical Trials to Resolving the Unmet Need for Treatment / J. Grapsa, F. Praz, P. Sorajja [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* – 2024. – Vol. 17 (1). – P. 79–95.

262. Tricuspid valve repair concomitant with mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis / K. Yi, W. Wang, J. Xu [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2023. – Vol. 109 (7). – P. 2082–2095.
263. Unmet needs in valvular heart disease / D. Messika-Zeitoun, H. Baumgartner, I. G. Burwash [et al.] // *Eur Heart J.* – 2023. – Vol. 44 (21). – P. 1862–1873.
264. Unveiling Sex Differences in Tricuspid Valve Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Surgical Management / A. I. Khan, T. N. Surve, V. Senthilkumar [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15 (12): e50478.
265. Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA study) / J. A. Nazare, J. Smith, A-L. Borel [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115 (3). – P. 307–315.
266. Utilization of Advanced Cardiovascular Therapies in the United States and Canada: An Observational Study of New York and Ontario Administrative Data / P. Cram, S. Girotra, J. Matelski [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes.* – 2020. – Vol. 13 (1): e006037.
267. Valvular Heart Disease Epidemiology / J. S. Aluru, A. Barsouk, K. Saginala [et al.] // *Med. Sci (Basel).* – 2022. – Vol. 10 (2). – P. 32.
268. Valvular heart disease: shifting the focus to the myocardium / N. A. Marsan, V. Delgado, J. Shah [et al.] // *Eur Heart J.* – 2023. – Vol. 44 (1). – P. 28–40.
269. Valvular Heart Disease-Related Mortality Between Middle- and High-Income Countries During 2000 to 2019 / M. Hibino, H. A. Ueyama, M. E. Halkos [et al.] // *JACC Adv.* – 2024. – Vol. 3 (12): 101133.
270. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency / E. Braunberger, A. Deloche, A. Berrebi [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (12). – P. 18–11.
271. Yang, B. Mitral stenosis with pulmonary hypertension: we should operate early / B. Yang, D. S. Likosky, S. F. Bolling // *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 153 (5). – P. 1082–1083.