DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.13.6.006>
УДК 616.126.422-005.4+616.12-005.4]-089.037

Шумовец В.В.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Shumavets V.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Хирургическое лечение пациентов с ИБС и выраженной ишемической митральной недостаточностью: предикторы исходов в отдаленном периоде

Surgical Treatment of Patients with Ischemic Heart Disease and Severe Ischemic Mitral Regurgitation: Predictors of Outcomes in the Long-Term Period

Резюме

Введение. Практические руководства рекомендуют хирургическое вмешательство пациентам с выраженной ишемической митральной недостаточностью (ИМН). В них обсуждается выполнение пластики или протезирования митрального клапана (МК). Предикторы выживаемости пациентов в отдаленном периоде также влияют на выбор метода лечения.

Цель. Анализ отдаленных результатов после пластики или протезирования митрального клапана при выраженной ИМН.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 1163 пациента с выраженной ИМН и систолической дисфункцией ЛЖ. У 970 пациентов выполнено АКШ с пластикой МК, а у 146 – с митральным протезированием. В отдаленном периоде результаты оценены у 680 пациентов.

Результаты. Частота и свобода от повторных вмешательств на МК в отдаленном периоде сопоставимы после выполнения пластики или протезирования МК (3,2 и 5,3%, log-rank $p=0,119$). В однородной когорте из 202 пациентов после propensity score matching 1:1 выживаемость в сроке до 10 лет была достоверно хуже в группе протезирования МК, чем после выполнения в этой когорте аннулопластики с применением жестких колец (log-rank $p=0,001$). 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила в группе пластики МК при выраженной ИМН $93,0\pm 2$, $86,1\pm 3$ и $70,1\pm 3\%$, а при протезировании – $86,8\pm 2$, $67,9\pm 3$ и $53,8\pm 3\%$ соответственно. Протезирование МК связано с достоверным увеличением ОШ летального исхода в отдаленном периоде наблюдения, равном 2,124 (95% ДИ 1,26–3,58, $p=0,005$). При многофакторном анализе достоверное влияние на прогноз выживаемости в отдаленном периоде имеют: высокий класс ХСН по NYHA, Euroscore II $>3,55\%$, КДД $>69,5$ мм, ИКСО >75 мл/м², размер ПЖ, пластика МК на жестком кольце против протезирования и отсутствие различий при выполнении пластики МК другими способами (шовно-кисетная, на гибком или полужестком полном кольце) по сравнению с выполнением протезирования МК, подключение ВАБК в послеоперационном периоде, уровень NTpro-BNP более 2268 пг/мл.

Выводы. У пациентов с выраженной ИМН и значительной дилатацией полости ЛЖ выполнение аннулопластики на жестких кольцах имеет преимущества по сравнению с протезированием митрального клапана, так как обеспечивает более эффективное обратное ремоделирование ЛЖ и лучшую выживаемость в отдаленном периоде наблюдения. При планировании операции необходимо учитывать выявленные клинические, эхокардиографические и лабораторные предикторы выживаемости в отдаленном периоде.

Ключевые слова: ишемическая митральная недостаточность, протезирование митрального клапана, пластика митрального клапана, рецидив митральной регургитации.

Abstract

Introduction. Practical guidelines recommend surgical intervention in patients with severe ischemic mitral regurgitation (IMR). The choice between mitral valve repair or replacement discuss Predictors of long-term patient survival also influence the choice of treatment method.

Purpose. To analyze the long-term results after repair or replacement of the mitral valve in patients with severe IMR.

Materials and methods. The prospective study included 1163 patients with severe IMR and LV systolic dysfunction. CABG with MV repair was performed in 970 patients, and in 146 with mitral replacement. In the long-term follow-up the results were evaluated in 680 patients.

Results. In the long-term follow-up the and freedom from redo MV interventions is comparable after MV repair or replacement (3.2 and 5.3%, log-rank $p=0.119$). In a homogeneous cohort of 202 patients with severe IMR after 1:1 propensity score matching, survival for up to 10 years was significantly worse in the MV replacement than after MV repair using rigid rings (log-rank $p=0.001$). 1-, 3- and 5-year survival in the MV repair patients was 93.0 ± 2 , 86.1 ± 3 and $70.1\pm 3\%$, and after MV replacement – 86.8 ± 2 , 67.9 ± 3 and $53.8\pm 3\%$, respectively. MV replacement is a significant risk factor to death in the long-term follow-up (HR 2.124, 95% CI 1.26–3.58, $p=0.005$). In multivariate analysis, a significant effect on the prognosis of survival in the long-term period have: a high class of CHF according to NYHA, Euroscore II $>3.55\%$, CDD >69.5 mm, iESV >75 ml/m², the size of the RV, MV repair with rigid ring vs MV replacement (with no differences when performing MV repair by other methods such as suture-pouch, on a flexible or semi-rigid full ring), IABP using in the early postoperative period, the level of NTpro-BNP is more than 2268 pg/ml.

Conclusions. In patients with severe IMR and significant LV dilation, annuloplasty with rigid rings implantation has advantages over MV replacement. It provides more effective reverse LV remodeling and better survival in the long-term follow-up period. It is necessary to take into account the identified clinical, echocardiographic and laboratory long-term survival predictors when select the method of severe IMR correction.

Keywords: ischemic mitral regurgitation, mitral valve replacement, mitral valve repair, long-term follow-up.

■ ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая митральная недостаточность (ИМН) относится к осложнениям хронической ишемической болезни сердца или инфаркта миокарда [1]. Данный тип вторичной митральной недостаточности встречается достаточно часто (у 18–43% пациентов с ишемической болезнью сердца) [2]. ИМН, особенно выраженных градаций, связана с достоверным ухудшением отдаленного прогноза и повышенным риском течения сердечной недостаточности [3].

Несмотря на углубленное понимание патофизиологии формирования митральной недостаточности у пациентов с ИБС и совершенствование методов хирургического, а также интервенционного лечения, ИМН при операциях/процедурах реваскуляризации миокарда, тактика при выраженной митральной регургитации остается дискуссионной [4]. Некоторые авторы выступают за митральное протезирование с сохранением хордального аппарата [5–7], тогда как другие придерживаются стратегии выполнения его рестриктивной аннулопластики [8, 9]. Более низкая частота послеоперационных осложнений и более низкий уровень госпитальной летальности наблюдаются при выполнении пластики МК. Преимущество пластики МК перед протезированием – это сохранение всего подклапанного аппарата для поддержания систолической функции ЛЖ. Тем не менее при применении пластики МК в случае ИМН частота рецидивов митральной регургитации в течение 1 года достигает 30–40% [10, 11]. С учетом отмеченной высокой частоты рецидива МР и относительно неблагоприятного отдаленного прогноза у этих пациентов, какое именно лечение – пластика митрального клапана или его протезирование, является предметом для обсуждения и в опубликованных рекомендациях, и по результатам многих метаанализов [12, 13]. Поэтому клиническая дилемма при лечении пациентов с выраженной ИМН, какому методу лечения отдать предпочтение – пластике или протезированию, остается [14].

Выбор тактики хирургического или интервенционного лечения должен быть сформирован как на основании оценки эффективности применяемого метода лечения, так и на предикторах выживаемости пациентов в отдаленном периоде.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое проспективное когортное исследование с целью клинико-гемодинамической оценки результатов различных методов кардиохирургического лечения, применяемых у пациентов с хроническими формами ИБС и выраженной функциональной ишемической митральной недостаточностью (код МКБ-10 I20, I25 и I34.0), выявления факторов риска развития осложнений и предикторов прогноза летальности в отдаленном периоде.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено всего 4484 пациента. Всем была выполнена операция на «открытом сердце» в РНПЦ «Кардиология». За период 2011–2019 гг. в исследование последовательно методом сплошной выборки включено 3050 пациентов с хроническими формами ИБС, которым было выполнено либо изолированное аортокоронарное шунтирование (АКШ), либо прямая реваскуляризация сочеталась с коррекцией функциональной ИМН методом пластики или протезирования митрального клапана.

Критерии исключения: митральная недостаточность на фоне острых расстройств коронарного кровообращения (давность инфаркта до 30 суток и т. д.), разрыв папиллярных мышц, признаки инфекционного поражения митрального клапана, наличие сопутствующей аортальной недостаточности ≥ 2 -й степени.

Выраженность ИМН являлась показанием к выбору метода лечения: изолированной реваскуляризации или в сочетании с коррекцией на митральном клапане (пластика или протезирование).

На дооперационном этапе у 1163 пациентов, включенных в исследование (28,7% от всех прооперированных), регистрировалась выраженная ишемическая митральная недостаточность, из общего числа до 2010 г. прооперировано 482 пациента, после 2010 г. – 681 пациент. Из них у 970 пациентов (83,5% случаев) выполнено АКШ с пластикой митрального клапана (МК), у 146 (12,5%) – операция АКШ сочеталась с протезированием митрального клапана, у 47 (4%) выполнено изолированное АКШ. В дальнейший анализ включены 1115 пациентов с выраженной ИМН, которым выполнялась операция реваскуляризации (АКШ) в сочетании с пластикой или протезированием МК.

Средний возраст пациентов на момент операции составил $60,03 \pm 8,8$ года, из них 16 (9,9%) лиц были мужского пола. Профиль сердечно-сосудистых факторов риска достоверно не различался в группах. Пациенты, которым выполнялось протезирование МК, характеризовались более выраженной клиникой сердечной недостаточности, большей распространенностью почечной недостаточности и фибрилляции предсердий и большим расчетным риском операции по шкале Euroscore II. Основные демографические характеристики и факторы риска в выборках в соответствии с выполненным вмешательством на митральном клапане представлены в табл. 1.

На дооперационном этапе у всех включенных в анализ пациентов регистрировалась выраженная митральная недостаточность, однако группы пациентов отличались как по выраженности ремоделирования ЛЖ, так и по собственно характеристикам потока митральной

Таблица 1
Основные факторы риска и клинико-демографические характеристики групп

Table 1
Key risk factors and clinical and demographic groups' profiles

Параметр	Пластика МК (n=970)	Протезирование МК (n=146)	p
Возраст, лет	60,03±8,3	60,03±8,8	0,67
Женщин (число, %)	171 (17,6%)	16 (9,9%)	0,24
Сахарный диабет (число, %)	205 (21,2%)	37 (23,0%)	0,86
Артериальная гипертензия (число, %)	543 (56,2%)	58 (36,2%)	0,32
ИМТ, кг/м ²	28,8±7,08	28,9±4,5	0,33
Почечная недостаточность (число, %)	131 (13,6%)	20 (12,1%)	0,01
СКФ CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	72,5 ±22,8	68,2±20,7	0,02
III и IV ФК стенокардии напряжения (число, %)	609 (62,7%)	84 (52,1%)	0,01
III и IV ФК NYHA (число, %)	667 (66,8%)	140 (87%)	0,05
Застойная СН (число, %)	108 (11,2%)	42 (26,9%)	0,01
Уровень NT-proBNP, пкг/мл	1463 (765÷3479)	2395 (1320÷3754)	0,01
Фибрилляция предсердий (число, %)	149 (15,4%)	62 (38,5%)	0,01
Повторная операция (число, %)	23 (2,4%)	31 (19,3%)	0,041
Риск по Euroscore II, %	4,00 (2,50÷6,56)	6,70 (4,08÷10,79)	0,001

Таблица 2
Эхокардиографическая оценка анатомии и функции ЛЖ и ПЖ до операции у пациентов с выраженной ишемической митральной недостаточностью
Table 2
Echocardiographic assessment of the anatomy and LV and RV function before surgery in patients with severe ischemic mitral regurgitation

Показатель	АКШ + пластика МК (n=970)	АКШ + протезирование МК (n=146)	p
КДД, мм	65,11±8,17	70,81±8,53	0,001
КСД, мм	51,19±9,76	58,04±9,23	0,001
КДО, мл	209,4±66,8	257±82,6	0,001
иКДО, мл/м ²	105,9±32,6	127,5±40,7	0,001
КСО, мл	133,8±57,5	173,8±70	0,001
иКСО, мл/м ²	67,5±28,6	86,3±34,7	0,001
ФВ ЛЖ, %	38,1±10,06	33,56±8,66	0,001
ЛП, мм	47,83±5,86	53,39±10,49	0,001
ЛП индекс объема, мл/м ²	62,97±28,7	76,02±49,75	0,035
ИЛС миокарда ЛЖ, ед.	2±0,45	2,15±0,37	0,001
ПЖ, мм	27,08±5,52	30,87±18,46	0,001
ПЖФВ, %	43,62±8,7	39,1±9,39	0,001
ПЖ ФИП, %	32,25±7,04	28,5±2,12	0,001
Сист. ДЛА, мм рт. ст.	42,42±13,23	50,08±16,02	0,001
ТК, степень регургитации	2,1±0,79	2,47±0,76	0,001

регургитации. Так, протезирование митрального клапана выполнялось у пациентов с наиболее выраженной дилатацией ЛЖ, с более значимыми нарушениями локальной и глобальной сократимости, а также чаще при наличии предикторов рецидива МР в отдаленном периоде наблюдения. Дооперационные данные ЭхоКГ, характеризующие патологическое ремоделирование ЛЖ, представлены в табл. 2.

При сравнительной оценке параметров собственно потока митральной регургитации отмечено, что как качественные, так и количественные ее характеристики были также достоверно выше у пациентов, которым выполнялось протезирование митрального клапана ($p<0,001$). Исключение составляют показатели соотношения объема МР к КДО и фракции митральной регургитации, где различия были недостоверными ($p>0,05$). При этом значение соотношения объема МР к КДО было достоверно выше, чем у пациентов с умеренной ИМН (11,87 (8,93÷15,62)% и 20,42 (14,28÷26,43)% при умеренной и выраженной ИМН соответственно, $p<0,01$). Данные представлены в табл. 3.

Из 970 пациентов аннулопластика на жестком кольце была выполнена у 575 (59,3%), по Карпентье с имплантацией полужесткого кольца – у 158 (16,3%), с имплантацией гибкого кольца – у 29 пациентов (3,0%), а задняя аннулопластика шовно-кисетным способом выполнена в 203 случаях (20,9%). При имплантации жесткого кольца-корректора в подавляющем большинстве были использованы устройства отечественного производства: «Планкор-М» у 430 пациентов (44,3% среди всех аннулопластик) и «Планкор-А» у 110 (11,3% среди всех аннулопластик).

Из 146 пациентов, у которых было выполнено протезирование МК для коррекции функциональной ИМН, биологический перикардальный

Таблица 3

Эхокардиографическая оценка параметров митральной регургитации до операции у пациентов с выраженной ишемической митральной недостаточностью

Table 3

Echocardiographic mitral regurgitation parameters assessment before surgery in patients with severe ischemic mitral regurgitation

Показатель	АКШ + пластика МК (n=970)	АКШ + протезирование МК (n=146)	p
MP, степень	3,13±0,38	3,46±0,49	0,001
PISA ERO, см ²	0,29±0,12	0,37±0,18	0,001
Vena contracta, мм	6,22±1,45	7,13±1,67	0,001
Объем MP, мл	41,57±16,73	52,34±24,97	0,001
Отношение объема MP/КДО, %	22,17±11,32	21,44±9,61	0,603
ФMP, %	52,4 (40,7÷67,4)	56,5 (46,05÷74,8)	0,104

протез применен у 37 (25,3%) лиц, биологический свиной – у 90 (61,6%), механическим протезом протезирование было выполнено в 19 случаях (13,0%).

Отдаленный результат прослежен у 680 пациентов, из них пластика МК в сочетании с АКШ была выполнена у 549, протезирование – у 131. При максимальном сроке наблюдения 5031 день средний срок наблюдения составил 1523±1012 дней, медиана интервала наблюдения составила 1435,5 (619,5÷1435,50) дня. Полнота обследования в группе протезирования МК составила 97% (из 135 пациентов, выписанных из стационара, наблюдение в отдаленном периоде завершено у 131). Среди пациентов, у которых при выраженной ИМН была выполнена пластика МК, полнота обследования составила 60% (в сроки операции до 2011 г. – 71,31%, после 2011 г. – 51,8%). При общем количестве 916 пациентов, выписных из стационара после АКШ и пластики МК при выраженной ИМН, при уровне α -ошибки 1-го уровня $p < 5\%$ и ошибке средней в 5% достаточный объем выборки составляет 282 наблюдения. Полнота обследования 677 пациентов из 916 позволяет получить результаты с доверительным интервалом 95% и ошибкой среднего 2,5%.

Статистический анализ был проведен с применением общепринятых методов математической статистики. Анализ соответствия параметрам нормальности характера распределения признаков проводился при помощи теста Колмогорова – Смирнова (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения среднего (σ) либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ÷UQ). Категориальные переменные представлены в виде распределения или процентов (%). Размер анализируемой популяции представлен как n. Достоверность различий между параметрическими критериями оценивали с помощью непарного и парного t-теста Student или одно- и многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), между непараметрическими критериями – с помощью U-теста Mann – Whitney или Wilcoxon Signed Ranks Test. χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера использовались для сравнения различий категориальных переменных и данных таблиц 2×2. Метод Каплана – Мейера применялся для построения кривых выживаемости или свободы от исследуемого события в отдаленном периоде. 1-, 5- и 10-летняя выживаемость рассчитывалась

с помощью анализа таблиц жизни. Long-rank-тест применялся для непараметрического сравнения кривых выживаемости. Для прогнозирования относительного риска (hazard ratio) наступления летального исхода за период наблюдения и оценки влияния независимых предикторов на этот риск был применен одно- и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (Cox proportional hazards model). Критическим уровнем значимости ошибки 1-го рода (α -ошибки) при проверке статистических гипотез принят 0,05 в двустороннем тесте [15].

Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MS Excel XP, StatSoft Statistica 6.0 for Windows, IBM SPSS Statistics v. 26.0.0.0

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в раннем послеоперационном периоде из 1115 пациентов умерли 62. Госпитальная летальность среди пациентов с исходно выраженной ИМН не отличалась в группах пластики или протезирования МК ($\chi^2=0,527$, $p=0,468$). Она составила после АКШ с пластикой митрального клапана 5,4% (умерли 52 пациента), после протезирования – 6,8% (умерли 10 пациентов).

В отдаленном периоде из 680 отслеженных случаев умер 161 пациент (29,3%) группы АКШ + пластика МК и 50 пациентов (38,1%) группы АКШ + митральное протезирование. Это обусловлено не собственно методом коррекции митральной недостаточности, а в целом более выраженным ремоделированием сердца и более значимым угнетением контрактильности миокарда ЛЖ у пациентов группы протезирования митрального клапана. 3- и 5-летняя выживаемость также была достоверно хуже у пациентов из группы протезирования МК по сравнению с пациентами группы пластики МК: $0,71 \pm 0,04$ против $0,84 \pm 0,02$ и $0,55 \pm 0,06$ против $0,72 \pm 0,02$ соответственно (log-rank test $p<0,001$).

При наблюдении в отдаленном периоде при последнем опросе ФК ХСН NYHA достоверно улучшился в обеих группах (критерий знаковых рангов Вилкоксона $p<0,001$), при этом не отмечено достоверной разницы по ФК ХСН NYHA между пациентами при выполнении им пластики или протезирования (при сравнении $\chi^2=3,147$, $p=0,370$). Однако следует отметить, что в обеих группах значительное число пациентов испытывали серьезную клинику сердечной недостаточности. Так, III–IV ФК ХСН по NYHA в группе пластики МК соответствовали 49,9%, а после протезирования – 45,7% пациентов ($\chi^2=3,147$, $p=0,370$). Данные представлены на рис. 1.

Помимо выживаемости и динамики ФК сердечной недостаточности, также проведено изучение частоты развития всех неблагоприятных событий (табл. 4), которые соответствовали критериям больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инфаркт мозга, повторные госпитализации вследствие ХСН и частота повторных вмешательств на сердце). При отсутствии различий по отдельности в частоте развития повторных инфарктов или инсульта, частоте декомпенсации ХСН, числу выполненных повторных вмешательств на сердце общая частота развития больших сердечно-сосудистых событий (композитная точка) была достоверно выше среди пациентов группы протезирования митрального клапана по сравнению с его пластикой: 102 (72,3%) против 372 (61,9%) пациентов ($p=0,032$).

Рис. 1. ФК NYHA пациентов с выраженной ИМН до операции и в отдаленном периоде наблюдения

Fig. 1. Distribution of NYHA class in patients with severe ischemic mitral regurgitation initial before operation and in long-term follow-up

В то же время частота развития рецидива митральной регургитации ≥ 2 -й ст. суммарно среди всех видов пластики МК была достоверно выше, чем при выполнении протезирования митрального клапана (30 и 16,3% соответственно, $p=0,01$).

Как уже указывалось исследователями ранее [16], к 12 месяцам наблюдения при контрольной эхокардиографии рецидив митральной

Таблица 4
Основные конечные клинические точки и большие сердечно-сосудистые события в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с исходно выраженной ИМН

Table 4
Main clinical end point and major adverse cardiac events during long-term follow-up in patients with initial severe ischemic mitral regurgitation

Показатель	Всего пациентов (n=680)		p
	АКШ + пластика МК (n=549)	АКШ + протезирование МК (n=131)	
Летальность, абс. ч. (%)	161 (29,3%)	50 (38,1%)	0,01
Инфаркт миокарда, абс. ч. (%)	20 (3,3%)	5 (3,5%)	0,748
Инсульт, абс. ч. (%)	39 (6,5%)	7 (5,0%)	0,406
III–IV ФК NYHA, абс. ч. (%)	139 (41%)	46 (51,1%)	0,370
Регоспитализация по причине прогрес. ХСН, абс. ч. (%)	194 (35,3%)	34 (25,9%)	0,166
Повторные вмешательства на сердце, абс. ч. (%)	57 (10,4%)	15 (11,5%)	0,721
– из них на открытом сердце, абс. ч. (%)	35 (6,4%)	10 (7,6%)	0,603
Повторное вмешательство на митральном клапане, абс. ч. (%)	18 (3,3%)	7 (5,3%)	0,259
Повторная реваскуляризация, абс. ч. (%)	13 (2,2%)	0	0,084
Композитная точка больших событий, абс. ч. (%)	372 (61,9%)	102 (72,3%)	0,032
Рецидив МР ≥ 2 -й ст., абс. ч. (%)	183 (30%)	23 (16,3%)	0,01

недостаточности ≥ 2 -й ст. развился у 36,4% пациентов после выполнения пластики МК и в 24,6% после его протезирования ($\chi^2=0,290$, $p=0,093$). При сравнительном анализе свобода от рецидива МР после протезирования МК значительно меньше при сравнении с аннулопластикой шовно-кисетным способом или на полужестких кольцах, но достоверно не отличается от показателей при аннулопластике на жестких кольцах (log-rank test $p=0,003$).

Протезирование митрального клапана выполнялось у пациентов с наиболее измененным левым желудочком, с резко сниженной сократительной способностью, при наличии достоверных критериев раннего рецидива МР. С целью нивелирования различий в исходном клиническом состоянии, характере сопутствующей патологии и показателей ремоделирования сердца у пациентов с выраженной ИМН, которым выполнялась реваскуляризация миокарда в сочетании с пластикой на жестких кольцах (включены пациенты, которым была выполнена аннулопластика МК только на жестких кольцах) или протезированием МК был применен метод сопоставления по коэффициенту склонности выбора метода лечения (propensity score matching). Сопоставление пациентов проводилось в соотношении 1:1 методом Matching with caliper 0,2. Полученная модель характеризовалась высоким качеством полученных вероятностей и балансом полученных данных (overall balance test Hansen & Bowers (2010) $\chi^2=5,776$, $p=0,997$). Стандартизированная средняя разница (standardized difference in means) для всех вариантов после выполнения propensity score matching была менее 0,1, что свидетельствует о высокой гомогенности данных пациентов по выбранным параметрам в группах сравнения.

Итоговая когорта для сравнения состояла из 202 относительно молодых пациентов (средний возраст $60,4 \pm 8,6$ года) по 101 пациенту в группе протезирования или пластики на жестких кольцах МК соответственно. Из 101 пациента аннулопластика на кольцо «Планкор-А» выполнена у 23 пациентов, на кольцо «Планкор-М» – у 73, на кольцо «Medtronic Profile 3D» – у 2, «St. Medical 3D Saddle ring (RSAR)» – у 3. При протезировании у 25 пациентов был использован перикардиальный биопротез, у 63 – свиной биопротез, у 13 – механический двустворчатый протез. При анализе дооперационных данных Эхо-КГ подтверждено выраженное ишемическое ремоделирование левого желудочка с глубокими нарушениями сократительной способности ЛЖ без достоверных различий между пациентами в группе пластики или протезирования МК. Данные представлены в табл. 5.

Класс ХСН ФК NYHA у выживших пациентов при последнем визите достоверно не отличался ($\chi^2=1,92$, $p=0,589$). И вновь обращает на себя внимание, что в группе пластики МК – 38,5%, а группе протезирования МК несколько больше – 44,9% пациентов были отнесены к III–IV ФК NYHA.

В итоговой группе с КДД $69,4 \pm 7,7$ мм, КСД $57,2 \pm 8,5$ мм, иКДО $122,2 \pm 36,7$ мл/м², иКСО $82,8 \pm 32,3$ мл/м², ФВ ЛЖ $33,5 \pm 8,4\%$ и выраженной ИМН (PISA ERO $0,32 \pm 0,11$ см² и объемом потока митральной регургитации $44,8 \pm 16$ мл) выживаемость в сроки до 10 лет была достоверно хуже в группе протезирования МК, чем после выполнения в этой когорте аннулопластики с применением жестких колец (long-rank $p=0,001$).

Таблица 5

Дооперационные клинические, эхокардиографические и интраоперационные данные среди пациентов с выраженной ИМН после сопоставления по коэффициенту склонности выбора метода лечения в группе протезирования или аннулопластики на жестком кольце

Table 5

Preoperative clinical, echocardiographic and intraoperative data of patients with severe IMR after propensity score matching in the group of MV repair with a rigid ring or MV replacement

Параметр	АКШ + пластика МК на жестких кольцах (n=101)	АКШ + протезирование МК (n=101)	p
Возраст, лет	61±8,2	59,9±9,1	0,358
Euroscore II	6,63±5,35	6,6±3,71	0,961
КДР, мм	68,9±7,11	69,87±8,29	0,373
КСР, мм	57,02±7,97	57,45±9,16	0,725
КДО, мл	237,9±67,6	249,7±77,8	0,254
иКДО, мл/м ²	119,5±33,1	125±40	0,286
КСО, мл	160,6±59,2	169,6±68,4	0,322
иКСО, мл/м ²	80,7±29,3	84,9±35	0,348
ФВ, %	33,7±8,44	33,33±8,41	0,751
ИЛС миокарда, ед.	2,2±0,31	2,18±0,37	0,661
Сист. ДЛА, мм рт. ст.	46,31±12,17	47,32±14,88	0,598
ЛП, мм	49,73±5,82	51,1±7,64	0,160
ПЖ, мм	27,79±5,46	28,5±6,47	0,405
ТК, степень регургитации	2,42±0,77	2,39±0,78	0,820
PISA ERO, мм ²	0,32±0,1	0,33±0,13	0,458
Vena contracta, мм	7,63±9,4	7,66±9,02	0,455
Объем регургитации, мл	44,01±13,5	45,63±18,15	0,473
МК, глубина коаптации, мм	7,64±1,62	9,3±1,95	0,001
Длительность ишемии, мин.	100,8±34,2	117,9±116,3	0,191
Длительность ИК, мин.	146,2±45,5	164,3±67,8	0,041

Медиана выживаемости достигнута только в группе протезирования МК и составила 2357±480 дней. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила в группе пластики при выраженной ИМН 93,0±2%, 86,1±3% и 70,1±3%, а при протезировании МК 86,8±2%, 67,9±3% и 53,8±3% соответственно. В отдаленном периоде из 202 пациентов всего умерли 60 (рис. 2), при этом протезирование МК связано с достоверным увеличением ОШ летального исхода в отдаленном периоде наблюдения, равным 2,124 (95% ДИ 1,26–3,58, p=0,005).

Для определения факторов риска, определяющих отдаленный прогноз, все критерии были разделены на группы в соответствии с логистикой лечебно-диагностического процесса: клинико-анамнестические факторы, данные дооперационного Эхо-КГ-исследования и профили биомаркеров, периоперационные факторы и данные эффективности лечения в отдаленном периоде наблюдения (обратное ремоделирование ЛЖ, рецидив МР).

Пол, возраст, класс ХСН по NYHA, Euroscore I или II более 3,55, сахарный диабет, мерцательная аритмия, атеросклероз периферических артерий, дооперационная почечная недостаточность, артериальная гипертензия, количество инфарктов в анамнезе, стентирование

Рис. 2. Выживаемость пациентов с выраженной ИМН в зависимости от протезирования или пластики МК на жестких кольцах в сочетании с АКШ

Fig. 2. Survival of patients with initial severe ischemic mitral regurgitation according to MV operation combined with CABG: rigid ring down-size repair or replacement

коронарных артерий в анамнезе как клиничко-анамнестические факторы были включены в многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Из всех вышеперечисленных в многофакторном анализе достоверное влияние на прогноз имеют пол (для женщин ОШ 0,550, 95% ДИ 0,331–0,915, $p=0,021$), класс ХСН по NYHA (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,329–2,438, $p=0,0001$), Euroscore I или II более 3,55 (ОШ 1,894, 95% ДИ 1,265–2,835, $p=0,002$) и наличие атеросклеротического поражения периферических артерий (ОШ 0,611, 95% ДИ 0,351–0,062, $p=0,081$).

Из параметров ЭхоКГ в многофакторную регрессионную модель были включены: КДД, КСД, КДО ЛЖ, иКДО, КСО, иКСО, ФВ ЛЖ Simpson, сист. ДЛА, ПЗР ЛП, ИЛС миокарда, передне-задний размер ПЖ, степень регургитации ТК. При анализе парных корреляций факторов выявлена мультиколлинеарность многих предикторов из эхокардиографического исследования. Для включения их в многофакторную модель и с целью нивелирования множественной корреляции были выбраны предикторы с наибольшим значением χ^2 в однофакторной регрессии, а также принято решение включать их с разработанными пороговыми значениями. Пороговые значения для КДД 69,5 мм, для КСД 55,5 мм, иКДО 112 мл/м², иКСО 75 мл/м² получены при исследовании данных ROC-анализа с учетом максимальной суммы чувствительности и специфичности. Из всех вышеперечисленных в многофакторном анализе достоверное влияние на прогноз имеют КДД более 69,5 мм (ОШ 1,443, 95% ДИ 1,005–2,073, $p=0,047$), иКСО более 75 мл/м² (ОШ 1,751, 95% ДИ 1,205–2,543, $p=0,003$), степень регургитации ТК (ОШ 1,264, 95% ДИ 1,045–1,529, $p=0,016$) и передне-задний размер ПЖ (ОШ 1,009, 95% ДИ 1,001–1,017, $p=0,03$).

Из параметров особенности выполнения собственно операции в регрессионный анализ по Коксу включены: количество дистальных анастомозов, первичная или повторная операция, выполнялись ли

каротидные вмешательства, тип пластики митрального клапана, пластика ЛЖ (выполнялась ли и какой тип), длительность ишемии и длительность ИК. Пороговые значения для показателя длительности ИК получены с учетом проведенного анализа data mining и полного перебора деревьев классификации с одномерным ветвлением по методу CART ($p < 0,05$). Достоверное влияние на отдаленный прогноз из операционных факторов имеют выполнение различных видов пластики и хирургического ремоделирования ЛЖ, различных видов коррекции митральной недостаточности и длительность ИК. Так, выполнение эндовентрикулопластики ЛЖ по сравнению с отсутствием пластики ЛЖ или пластикой по Жатене не имеет влияния на прогноз (ОШ 1,391, $p = 0,156$), в то же время в группе пациентов с выполненной шовно-кисетной пластикой ЛЖ ОШ летального исхода в отдаленном периоде составляет 3,36 ($p < 0,001$). Летальность в отдаленном периоде зависит от способа пластики МК по сравнению с его протезированием: при пластике на гибком кольце достоверного влияния не выявлено ($p = 0,105$), в то же время прогноз выживаемости был достоверно хуже при выполнении протезирования МК по сравнению с другими методами его пластики ($p > 0,05$). Длительность ИК также в многофакторной модели достоверно влияла на прогноз, но это влияние было нелинейное с максимальным увеличением риска летального исхода в отдаленном периоде при превышении порога в 222 минуты (ОШ 2,551, 95% ДИ 1,464–4,444, $p = 0,001$) или при превышении порога в 150 минут (ОШ равно 1,610, 95% ДИ 1,06–2,436, $p = 0,054$).

При проведении регрессионного анализа для определения влияния на отдаленный прогноз послеоперационных осложнений и особенностей послеоперационного периода в модель были включены: подключение ВАБК в раннем послеоперационном периоде, послеоперационный инфаркт, послеоперационный инсульт, рестернотомия (гемостаз, кровотечение), койко-день в реанимации и длительность инотропной терапии более 24 ч. Достоверное влияние в многофакторной модели на отдаленный прогноз из послеоперационных факторов имеют подключение ВАБК (ОШ 1,928, 95% ДИ 1,338–2,778, $p = 0,0001$), койко-день в отделении реанимации (на каждый дополнительный день ОШ увеличивается на 1,093, 95% ДИ 1,025–1,165, $p = 0,007$) и длительность инотропной терапии более 24 ч (ОШ 3,120, 95% ДИ 1,267–7,684, $p = 0,013$).

При проведении регрессионного анализа для определения влияния на отдаленный прогноз исходного уровня биомаркеров для анализа были включены NTpro-BNP, sST2, hsTnI, Galectin-3 в виде их логарифмического преобразования, однако ни один из представленных тестов не проявил себя значимым для прогноза у пациентов с исходно выраженной ИМН (возможно, вследствие нелинейной связи признаков). Однако при выполнении поиска пороговых значений методами оценочного анализа и деревьев классификации определены пороговые значения для NTpro-BNP и hsTnI. При превышении на момент операции уровня NTpro-BNP более 2268 пг/мл увеличивается риск летального исхода в отдаленном периоде с ОШ 2,085 (95% ДИ 1,0550–4,122, $p = 0,035$), а превышение уровня высокочувствительного TnI более 0,0155 нг/мл также увеличивает риск неблагоприятного исхода с ОШ 1,977 (95% ДИ 0,989–3,951, $p = 0,05$). При проведении многофакторного регрессионного

анализа на выборке из 178 пациентов только показатель NTpro-BNP более 2268 пг/мл имел достоверное влияние на отдаленный прогноз (ОШ 2,08, 95% ДИ 1,05–4,13, $p=0,04$).

На окончательной стадии анализа при построении многофакторной модели в нее были включены все основные предикторы, имеющие достоверное влияние на прогноз. Полные данные для ее построения были у 643 пациентов из 677 возможных. В окончательную модель включены 15 параметров: пол, возраст, класс ХСН по NYHA, Euroscore II более 3,55%, КДД более 69,5 мм, иКСО более 75 мл/м², степень регургитации ТК, передне-задний размер ПЖ, пластика ЛЖ, выполнялась ли и какой тип, тип вмешательства на митральном клапане (какой вид пластики или протезирование), длительность ИК с рангами 150 и 200 минут, подключение ВАБК в послеоперационном периоде, длительность лечения в отделении кардиореанимации. Достоверное влияние на прогноз у пациентов, которым было выполнено сочетанное оперативное вмешательство по коррекции выраженной функциональной митральной недостаточности и реваскуляризации миокарда, в многофакторной модели выявлено у 7 из них: класса ХСН по NYHA (ОШ 1,579, 95% ДИ 1,201–2,075, $p=0,001$), Euroscore II более 3,55% (ОШ 1,476, 95% ДИ 1,026–2,125, $p=0,036$), КДД более 69,5 мм (ОШ 1,476, 95% ДИ 1,061–2,053, $p=0,021$), иКСО более 75 мл/м² (ОШ 1,409, 95% ДИ 1,002–1,980, $p=0,048$), передне-заднего размера ПЖ (ОШ 1,032, 95% ДИ 1,005–1,059, $p=0,019$), пластики МК на жестком кольце против протезирования (ОШ 0,566, 95% ДИ 0,380–0,844, $p=0,005$) и отсутствия различий при выполнении пластики МК другими способами (шовно-кисетная, на гибком или полужестком полном кольце) по сравнению с выполнением протезирования МК, подключения ВАБК в послеоперационном периоде (ОШ 1,834, 95% ДИ 1,204–2,795, $p=0,005$). Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 6.

Исследование прогностической значимости биомаркеров проводилось с 2013 г., и среди пациентов с выраженной ИМН данные имеются у 178 пациентов. Включение биомаркеров и длительности инотропной терапии более 24 ч в конечную модель уменьшило объем выборки, однако не привело к снижению значимости и достоверности модели (-2 Log-правдоподобие $-306,107$, $\chi^2=10,29$, $p=0,006$). При этом произошло изменение значимых предикторов отдаленной выживаемости.

Во всех моделях с разным включением тех или иных предикторов проявил свою мощную прогностическую значимость маркер NTpro-BNP, и при превышении его порогового уровня более 2268 пг/мл отношение шансов летального исхода в отдаленном периоде равно 2,354 (95% ДИ 0,986–5,621, $p=0,043$). Из клинко-эхокардиографических предикторов сохранил свою прогностическую значимость только один из показателей дилатации ЛЖ – иКСО более 75 мл/м² (ОШ 2,322, 95% ДИ 1,111–4,852, $p=0,025$) и, возможно, Euroscore II более 3,55% (ОШ 3,464, 95% ДИ 0,800–14,992, $p=0,059$). С небольшими оговорками можно говорить о значимости для прогноза длительности ИК, поскольку при длительности ИК более 200 минут ОШ равно 1,685 (95% ДИ 0,943–3,012, $p=0,078$). Из маркеров течения послеоперационного периода достоверно значимым для отдаленного периода явился только показатель продолжительности инотропной поддержки более 24 ч (ОШ 3,020, 95% ДИ 1,227–7,433, $p=0,016$).

Таблица 6

Предикторы выживаемости в отдаленном периоде после оперативного лечения у пациентов с выраженной ИМН (на основании многофакторного анализа по Соx)

Table 6

Long-term survivability predictors after surgical treatment in patients with severe IMR (based on Cox multivariate analysis)

Предиктор	Многофакторные модели по категориям			Конечная многофакторная модель		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Пол	0,550	(0,331–0,915)	0,021	–	–	–
ФК ХСН по NYHA	1,800	(1,329–2,438)	0,000	1,579	(1,201–2,075)	0,001
Euroscore II >3,55%	1,894	(1,265–2,835)	0,002	1,476	(1,026–2,125)	0,036
Периферический атеросклероз	,611	(0,351–1,062)	0,081	–	–	–
КДД >69,5 мм	1,443	(1,005–2,073)	0,047	1,476	(1,061–2,053)	0,021
иКСО >75 мл/м ²	1,751	(1,205–2,543)	0,003	1,409	(1,002–1,980)	0,048
ТК: степень регургитации	1,264	(1,045–1,529)	0,016	–	–	–
ПЖ, мм	1,009	(1,001–1,017)	0,030	1,032	(1,005–1,059)	0,019
Шовно-кисетная пластика ЛЖ	3,368	(2,042–5,555)	0,000	–	–	–
Эндовентрикулопластика ЛЖ	1,391	(0,882–2,193)	0,156	–	–	–
Шовно-кисетная пластика МК vs протезирование	0,608	(0,369–1,002)	0,051	0,831	(0,49–1,41)	0,493
Пластика МК на гибком кольце vs протезир.	0,504	(0,22–1,154)	0,105	1	(0,432–2,315)	0,98
Пластика на полужестком кольце vs протезирование	0,512	(0,339–0,772)	0,001	0,637	(0,346–1,17)	0,146
Пластика на жестком кольце vs протезирование	0,513	(0,303–0,866)	0,012	0,566	(0,380–0,844)	0,005
ИК 150–200 мин.	1,610	(1,06–2,436)	0,024	–	–	–
ИК >200 мин.	1,907	(0,99–3,672)	0,054	–	–	–
Подключение ВАБК	1,928	(1,338–2,778)	0,001	1,834	(1,204–2,795)	0,005
Дни лечения в АРО	1,093	(1,025–1,165)	0,007	–	–	–

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с выраженной ИМН и значительной дилатацией полости ЛЖ выполнение аннулопластики на жестких кольцах имеет преимущества по сравнению с протезированием митрального клапана, так как обеспечивает более эффективное обратное ремоделирование ЛЖ и лучшую выживаемость в отдаленном периоде наблюдения.
2. В итоговой многофакторной модели предикторами отдаленной выживаемости у пациентов с выраженной ИМН являются факторы, характеризующие тяжесть сердечной недостаточности (класс ФК NYHA), интегральный критерий, суммирующий сопутствующую патологию и статус пациента непосредственно перед операцией (риск по шкале Euroscore II), показатели дилатации ЛЖ и, что немаловажно, ПЖ (иКСО ЛЖ и диаметр ПЖ), характер выполненной коррекции (пластика МК на жестком кольце или протезирование МК), а из особенностей послеоперационного периода на отдаленный прогноз влияли факт подключения для стабилизации гемодинамики ВАБК и длительность инотропной терапии более 24 ч, что может отражать как тяжесть периоперационной сердечной недостаточности, так и быстроту восстановления функции сердечно-сосудистой системы.

3. У пациентов с выраженной ИМН, когда имеется выраженная клиника ХСН и значимое постинфарктное ремоделирование ЛЖ со сниженной сократительной способностью, именно NT-proBNP как маркер миокардиального стресса проявил свою высоко информативную прогностическую значимость.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sandoval Y, Sorajja P, Harris K.M. (2018) Contemporary Management of Ischemic Mitral Regurgitation: A Review. *The American journal of medicine*, 131(8), 887–895. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.048>
2. Persson A., Hartford M., Herlitz J., Karlsson T., Omland T., Caidahl K. (2010). Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart (British Cardiac Society)*, 96(22), 1803–1808. Available at: <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.203059>
3. Piérard L.A., Carabello B.A. (2010) Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *European heart journal*, 31(24), 2996–3005. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq411>
4. Yamazaki S., Numata S., Yaku H. (2020) Surgical intervention for ischemic mitral regurgitation: how can we achieve better outcomes? *Surgery today*, 50(6), 540–550. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01823-8>
5. Acker M.A., Parides M.K., Perrault L.P. CTSN (2014) Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*, 370(1), 23–32.
6. Goldstein D., Moskowitz A.J., Gelijns et al. CTSN (2016) Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine*, 374(4), 344–353.
7. Nappi F., Spadaccio C., Nenna A., Lusini M., Fraldi M., Acar C., Chello M. (2017) Is subvalvular repair worthwhile in severe ischemic mitral regurgitation? Subanalysis of the Papillary Muscle Approximation trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 153(2), 286–295.e2.
8. Salmasi M.Y., Acharya M., Humayun N., Baskaran D., Hubbard S., Vohra H. (2016) Is valve repair preferable to valve replacement in ischaemic mitral regurgitation? A systematic review and meta-analysis. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 50(1), 17–28.
9. Reece T.B., Tribble C.G., Ellman P.I., Maxey T.S., Woodford R.L., Dimeling G.M., Wellons H.A., Crosby I.K., Kern J.A., Kron I.L. (2004) Mitral repair is superior to replacement when associated with coronary artery disease. *Annals of surgery*, 239(5), 671–677.
10. Jensen H., Jensen M.O., Nielsen S.L. (2015) Surgical Treatment of Functional Ischemic Mitral Regurgitation. *J Heart Valve Dis.*, Jan;24(1):30–42.
11. Michler R.E. (2019) Learning From Controversy: Management of Severe Ischemic Mitral Regurgitation at the Time of CABG. *The Annals of thoracic surgery*, 108(2), 321–323. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.05.004>.
12. Virk S.A., Sriravindrarajah A., Dunn D. et al. (2015) A meta-analysis of mitral valve repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Ann. of Cardiothorac. Surg.*, 4(5), 400–410.
13. Wang X. (2018) Repair or replacement for severe ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *Medicine*, 97 (31), p. e11546.
14. Kheiri B. et al. (2020) Interventions for secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled comparisons of surgery, medical therapy and transcatheter intervention. *Cardiovasc. Revasc. Med.*, 21(2), pp. 155–163.
15. Darren G., Mallery P. (2018) IBM SPSS Statistics 25 Step by Step. A Simple Guide and Reference. 15th ed. NY: Routledge, 390 p.
16. Shumavets V. (2020) Mitral Valve Replacement in Severe Ischemic Mitral Insufficiency: is the Problem of Long-Term Mitral Regurgitation Recurrence Solved? *Cardiology in Belarus*, 12 (4), 472–482 (in Russian).

Подана/Submitted: 12.11.2021

Принята/Accepted: 02.12.2021

Контакты/Contacts: vshumaviec@gmail.com