

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-
СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ імені М. М. АМОСОВА НАМН УКРАЇНИ»

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-
СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ імені М. М. АМОСОВА НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БУРЯК РОМАН ВІКТОРОВИЧ

УДК 616.12-008.46-089.168

ДИСЕРТАЦІЯ

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ НЕДОСТАТНОСТІ
АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНИХ КЛАПАНІВ У ХВОРИХ НА
ДИЛАТАЦІЙНУ КАРДІОМІОПАТІЮ**

14.01.04 – серцево-судинна хірургія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Р.В. Буряк

Науковий керівник:

Руденко Костянтин Володимирович,
доктор медичних наук, старший науковий співробітник

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Буряк Р.В. Хірургічне лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на дилатаційну кардіоміопатію. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.04 –серцево-судинна хірургія. – ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», Київ, 2021.

Дисертація присвячена вдосконаленню хірургічних методів лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) шляхом розробки та впровадження нових методів реконструкції мітрального(МК) та тристулкового клапанів(ТК) при даному синдромі.

Для досягнення поставленої мети у дослідження залучили сумарно 144 хворих ДКМП із важкою мітральною недостатністю (МНД), які були поділені на дві групи в залежності від методу лікування. До хірургічної групи (І група) було включено 60 хворих на ДКМП, яким проводилась хірургічна корекція недостатності атріовентрикулярних клапанів. Перша група, в свою чергу, була розподілена на підгрупи на підставі методики оперативного втручання: ІА група – пацієнти, яким було виконано ізольовану редукційну анулопластику атріовентрикулярних клапанів (49 пацієнтів); ІБ група – пацієнти, в яких редукційна анулопластика виконувалась в комплексі зі зведенням папілярних м'язів та створенням демпферного каркасу лівого шлуночка (11 пацієнтів). В якості групи порівняння (ІІ група) були обрані 84 хворих на ДКМП з важкою МНД, яким хірургічне корекція не проводилась, а пацієнти отримували медикаментозну та серцеву ресинхронізаційну терапію(СРТ) в анамнезі.

Всі пацієнти, які були включені в дослідження, отримували оптимальну медикаментозну (ОМТ), яка включала β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів

ангіотензину, антагоністи альдостерону та СРТ за показами, але незважаючи на це, у хворих зберігалась МНд важкого ступеня.

Проведене дослідження дозволило виявити певний ряд особливостей клінічного прояву та перебігу захворювання в досліджуваній групі хворих. При середньому віці 50,2 (38-62) років, спостерігалось перевага пацієнтів чоловічої статі – 100(69,4%). Більшість хворих знаходились в 6-7 декадах життя – 74(51,4%) спостережень. Всі хворі були симптоматичними, мали ознаки серцевої недостатності (СН). Перевищення референтних значень креатиніну було в 75(52,1%) випадків, загального білірубіну у 86(59,7%) випадків, що свідчить про додаткову появу ознак ниркової та печінкової дисфункції. Медіана N-кінцевого мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) становила 2600 (2133-3200) пг/мл, що підтверджує наявність важкої СН.

Виявлено, що синусовий ритм був лише в 72 (50,0%) хворих, постійна форма фібриляції передсердь спостерігалась в 40 (27,8%) випадках. В 29(20,1%) випадках застосовувалась СРТ.

Уточнено, що згідно даних ехокардіографії (ЕхоКГ) всі пацієнти мали важку ступінь вторинної МНд, супутня тристулкова недостатність (ТНд) помірного та важкого ступеня спостерігалась у 106(73,6%) випадках. Медіана фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) становила 27,0(23,0-31,6)%, при цьому більше половини хворих мали ФВ ЛШ в межах 20-29% - 76(52,8%). У всіх пацієнтів були ознаки глобального ремоделювання лівого шлуночка(ЛШ), проявом якого є збільшення кінцево-діастолічного (КДІ ЛШ) та кінцево-систолічного індексів лівого шлуночка(КСІ ЛШ) - 141,5(117,3-172,8) мл/м² та 103,0(80,0-126,8) мл/м² відповідно. Медіана розрахункового систолічного тиску в легеневій артерії(СТЛА) була 55,0(48,0-65,0)мм рт. ст.

Встановлено, що в групі медикаментозного лікування хворих ДКМП з важкою МНд частота розвитку гострої серцевої недостатності(ГСН) на госпітальному етапі була у 6 (7,1%) випадках.

Виявлено, що при порівнянні якісних клінічних характеристик хворі ДКМП із ознаками ГСН достовірно відрізнялися більшою частотою реєстрації гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) в анамнезі ($p < 0,017$) та наявністю легеневої гіпертензії (ЛГ) ($p < 0,032$). На рівні тенденції була наявність ТНд ($p = 0,092$).

Порогові рівні предикторів ГСН були визначені за допомогою ROC-аналізу. Отримані наступні результати: СТЛА при ЕхоКГ понад 59 мм рт.ст. (площа під ROC-кривою 0,864, чутливість – 100%, специфічність – 70,5%, $p = 0,003$), СТЛА при інвазивному вимірюванні понад 51 мм рт.ст. (площа під ROC-кривою 0,964, чутливість – 100%, специфічність – 84,6%, $p = 0,000$), концентрацією NT-proBNP понад 3780 пг/мл (площа під ROC-кривою 0,994, чутливість – 100%, специфічність – 87,0%, $p = 0,000$) та лактату понад 2,4 ммоль/л (площа під ROC-кривою 0,847, чутливість – 83,0%, специфічність – 100%, $p = 0,005$). Виявлено, що незалежним предиктором ГСН у хворих ДКМП із важкою МНд в групі медикаментозного лікування є концентрація NT-proBNP в крові. Виявлено, що у хворих ДКМП з важкою МНд при медикаментозному лікуванні госпітальна летальність була 5(6,0%) випадків. Виявлено, що серед 6 хворих ДКМП в яких була ГСН на госпітальному етапі госпітальна летальність була у 5(83,3%) випадках.

При дослідженні віддалених результатів медикаментозного лікування хворих ДКМП з важкою МНд виявлено, що частота розвитку летальних випадків становила 12(16,0%) випадків після 1-го року спостереження, 36(48,0%) випадків та 50(66,7%) випадків після 3-го та 5-го років спостереження відповідно.

Встановлено, що незалежними предикторами, які впливають на 5-ти річну виживаність у хворих на ДКМП при медикаментозному лікуванні (включаючи СРТ за показами) є КДІ ЛШ та КСІ ЛШ.

Науковою новизною роботи є уточнення показань та протипоказань до виконання реконструктивних втручань на атріовентрикулярних клапанах у хворих ДКМП з врахуванням міжнародних рекомендацій та результатів

власного дослідження. Сформульовані автором показання до хірургічного лікування включали – важка симптоматична вторинна МНд; знижена ФВ ЛШ(15%-40%). Враховуючи катастрофічні результати медикаментозного лікування при розвитку ГСН у хворих на ДКМП на госпітальному етапі показами до невідкладного хірургічного лікування були: поява ознак ГСН; СТЛА при ЕхоКГ понад 59 мм рт.ст або при інвазивному вимірюванні понад 51 мм рт.ст; концентрація NT-proBNP понад 3780 пг/мл; концентрація лактату понад 2,4 ммоль/л.

Слід зазначити, що у 2 (3,3%) випадках пацієнти доставлені в операційну із палат інтенсивної терапії у важкому стані з ознаками ГСН і оперовані в ургентному порядку по життєвим показам

З метою комплексної реконструкції мітрального клапана нами розроблена методика при якій редукційна анулопластика виконувалась у комплексі зі зведенням основ анатомічно протилежних груп папілярних м'язів PTFE-нитками з подальшою фіксацією їх до імплантованого опорного кільця та створенням демпферного каркасу по поздовжній осі лівого шлуночка(патент на винахід № 104083). Зведення папілярних м'язів та формування опорного каркаса ЛШ, додатково до редукційної анулопластики, виконувалось у 11 пацієнтів.

Застосовані нами технічні модифікації реконструктивних втручань направлені на попередження рецидиву МНд, зменшення переднавантаження та зворотне ремоделювання ЛШ.

Встановлено, що у всіх пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді відмічалось зменшення МНд. Так, на момент виписки із клініки, у 41 (69,5%) пацієнтів була відсутня МНд, а у 18 (30,5%) пацієнтів відмічалась незначна МНд. ТНд була відсутня у 45 (76,2%) випадках, у 14 (23,8%) випадках - незначна ТНд.

Виявлено, що при порівнянні даних ЕхоКГ до та через 10 діб після хірургічної корекції атріовентрикулярних клапанів було достовірне

зменшення КДІ ЛШ, КСІ ЛШ, СТЛА та достовірне підвищення ФВ ЛШ ($p=0,000$).

Уточнено, що медіани середніх градієнтів тиску на мітральному та тристулковому клапанах після реконструктивних втручань становили 6(5-7) мм.рт.ст. та 3(2-3) мм.рт.ст. відповідно. Серед наших пацієнтів в післяопераційному періоді ми не спостерігали підвищені трансмітральні градієнти. Також, у пацієнтів після корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів не було обструкції вихідного тракту ЛШ передньою стулкою МК.

Виявлено статистично значиме зменшення міжпапілярної відстані у пацієнтів, яким додатково проводили зведення папілярних м'язів ЛШ, яка була 33мм(32-40мм) до та 25мм(24-29мм) після оперативного втручання ($p=0,003$).

Виявлено, що госпітальна летальність у пацієнтів з ДКМП після хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів була 1(1,7%) випадків.

При дослідженні віддалених результатів хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП виявлено, що частота розвитку летальних випадків була 3 (5,3%) випадки після 1-го року спостереження, 14(24,6%) випадків та 23 (40,4%) випадків після 3-го та 5-го років спостереження відповідно. Найчастішими причинами летальності у віддаленому періоді були СН у 16 (69,6%)випадків та раптова серцева смерть в 2(8,7%) випадках. Причинами 5 летальних випадків не пов'язаних із серцевою діяльністю, були у 2(8,7%) – інфекційні ускладнення/пневмонії, в 2(8,7%) – ГПМК та у 1(4,3%)випадку печінкова недостатність.

Встановлено, що незалежними предикторами, які впливають на 5-ти річну виживаність у пацієнтів після хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів є ФВ ЛШ та рівень NT-proBNP.

При ЕхоКГ в післяопераційному періоді рецидиву МНд та ТНд не було в жодного хворого ДКМП протягом перших трьох років спостереження..

У віддаленому періоді (через 5 років після операції) рецидив МНд був відмічений у 3(5,3%) випадках, рецидив ТНд – у 1(1,8%) випадку.

Всі випадки рецидиву МНд спостерігались в групі 1А, таким чином частота рецидиву МНд у віддаленому періоді при використанні ізольованої редуційної анулопластики становить 3(6,5%) випадків.

Використання методу багатофакторного регресійного аналізу методом бінарної логістичної регресії з покроковим виключенням по статистиці Вальда дозволило виділити КДІ ЛШ в якості незалежного предиктору, який впливає на появу рецидиву МНд у віддаленому періоді. За допомогою ROC-аналізу було визначено порогове значення КДІ ЛШ понад 197 мл/м² (площа під ROC-кривою 0,977, чутливість – 100%, специфічність – 100%, $p=0,006$). Таким чином, у хворих на ДКМП, які мають важку МНд та КДІ ЛШ понад 197 мл/м² крім редуційної анулопластики МК необхідно відновлювати підклапанний апарат до більш фізіологічної конфігурації за допомогою зведення папілярних м'язів та створення демпферного каркасу, що підтверджується відсутністю рецидивів МНд у віддаленому періоді в групі 1Б.

Зворотне ремоделювання лівого шлуночка ми спостерігали у 29(50,9%) випадках через 1 рік, у 24(42,1%) випадках через 3 роки та у 17(29,8%) випадках через 5 років після хірургічної корекції атріовентрикулярних клапанів.

Покращення систолічної функції ЛШ ми спостерігали у 36(63,1%) випадках через 1 рік, у 24(42,1%) випадках через 3 роки та у 21(36,8%) випадках через 5 років після хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів.

Встановлено, що через 1 рік після оперативного втручання за функціональним станом пацієнти розподілялися таким чином: до II функціонального класу(ФК) за NYHA віднесено 42(73,7%) хворих, до III ФК – 10(17,5%) хворих, до IV ФК – 2(3,5%).

Порівняльний аналіз віддалених результатів медикаментозного та хірургічного лікування у хворих на ДКМП, ускладненою МНд важкого ступеня, продемонстрував кращі показники виживання протягом 5 років у пацієнтів після хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів, які становлять 59,6% проти 33,3%(log rank $p=0,002$).

Розроблений метод хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на ДКМП, який включає редуційну анулопластику, зведення основ папілярних м'язів та формування демпферного каркасу сприяв надійному усуненню МНд та стабільному покращенню функціонального стану у віддаленому періоді.

Таким чином, проведений всебічний аналіз віддалених результатів хірургічного та медикаментозного лікування хворих ДКМП, яка ускладнена важкою МНд, довів переваги реконструктивних операцій у порівнянні з медикаментозним лікуванням (включаючи СРТ за показами) в сенсі нижчої летальності та кращої функціональної здатності оперованих хворих.

Ключові слова: дилатаційна кардіоміопатія, вторинна мітральна недостатність, редуційна анулопластика, зведення папілярних м'язів, ремоделювання лівого шлуночка.

ABSTRACT

Buriak R.V. Surgical treatment of atrioventricular valve insufficiency in patients with dilated cardiomyopathy. – Qualification research work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.04 –cardiovascular surgery.

The dissertation is devoted to improvement of surgical methods of treatment of atrioventricular valve insufficiency in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) by developing and implementing new methods of mitral and tricuspid valve reconstruction in this syndrome.

This study aims to analyze 144 patients with DCM who had severe secondary mitral regurgitation (MR) despite optimal medical therapy (OMT) and who were divided into two groups depending on the method of treatment. The surgical group (group I) consisted of 60 patients with DCM who underwent atrioventricular valves reconstruction with or without concomitant additional procedures on the subvalvular structures. As a comparison group (group II), 84 patients were selected with DCM and severe MR who did not undergo any surgical correction and received medical and cardiac resynchronization therapy (CRT).

All patients enrolled in the study received OMT, including β -blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers, neprilysin inhibitors, aldosterone antagonists and CRT according to indications, but still suffered from severe MR.

The study revealed a number of features of the clinical manifestation and course of the disease in the studied groups of patients. At an average age of 50.2 (38-62) years, there was a predominance of male patients – 100 (69,4%). Most patients (74 (51,4%) individuals) were in 6-7 decades of life. All patients were symptomatic and had signs of heart failure (HF). Elevated level of creatinine was present in 75 (52,1%) cases, and total bilirubin – in 86 (59,7%) cases, which indicates the signs of renal and hepatic dysfunction. The median N-terminal brain natriuretic propeptide (NT-proBNP) was 2600 (2133-3200) pg/ml, confirming the presence of severe HF.

It was found that sinus rhythm was present in only 72 (50,0%) patients, and a persistent form of atrial fibrillation was observed in 40 (27,8%) cases. CRT was applied in 29 (20,1%) cases.

According to the data of transthoracic echocardiography (TTE) it was identified that all patients had severe degree of secondary MR. Concomitant moderate or severe tricuspid regurgitation (TR) was observed in 106 (73.6%) cases. Mean left ventricular ejection fraction (LV EF) accounted 27.0% (23,0-31,6%) with more than half of patients (76 (52,8%)) having LV EF in the range of 20-29%. All patients presented with signs of global left ventricular (LV)

remodeling manifested by an increase in end-diastolic (EDI LV) and end-systolic left ventricular indices (ESI LV) – 141.5 (117,3-172,8) ml/m² and 103,0 (80,0-126,8) ml/m², respectively.

It was found that in the group of drug treatment of patients with DCM with severe MR, the acute heart failure (AHF) rate was in 6 (7.1%) cases.

During comparison of the qualitative clinical characteristics, it was found that patients with DCM and signs of AHF significantly differed with the higher frequency of registration of cerebrovascular events (CVE) in the past medical history ($p < 0,017$) and the presence of pulmonary hypertension (PH) ($p < 0,032$). At the level of the trend was the presence of TR ($p = 0,092$).

Threshold levels of mean pulmonary artery pressure (mPAP) during TTE and invasive measurement, concentration of NT-proBNP and lactate as prognostic factors of AHF were established at the hospital stage in the medical treatment of patients with severe MR. Patients with severe MR with mPAP measured at TTE over 59 mm Hg, and mPAP over 51 mm Hg at invasive measurement, NT-proBNP concentration over 3780 pg/ml and lactate level over 2,4 mmol/l had high probability of AHF at the hospital stage with medical treatment.

It was found that the independent predictor of AHF in patients with DCM with severe MR in the group of conservative treatment was the concentration of NT-proBNP in the blood.

It was found that in patients with DCM with severe MR who underwent conservative medical treatment, hospital mortality accounted 6,0% (5 cases). It was found that among 6 patients with DCM who had AHF at the hospital stage, hospital mortality was in 5 (83,3%) cases.

During assessment of the long-term results of conservative treatment of patients with DCM with severe MR, it was found that the incidence of death was 16,0% (12 cases) after the 1st year of follow-up, 48,0% (36 cases) and 66,7% (50 cases) after the 3rd and 5th years of follow-up, respectively.

It has been established that independent predictors that affect the 5-year survival of patients on conservative treatment (including CRT according to indications) are LV EDI and LV ESI.

The scientific novelty of the work is the clarification of indications and contraindications to the implementation of reconstructive interventions on the atrioventricular valves in patients with DCM which takes into account guidelines' recommendations and the results of own research. The indications for surgical treatment formulated by the author included severe symptomatic secondary MR, appearance of the AHF, and reduced LV EF (15-40%).

For the purpose of complex reconstruction of atrioventricular valves, we developed a technique in which reduction annuloplasty was performed with the bases of anatomically opposite groups of papillary muscles being brought together using PTFE sutures with their subsequent fixation to the implanted annuloplasty ring and the creation of a damping frame (patent №104083). Papillary muscle approximation and formation of the supporting frame of the LV, in addition to reduction annuloplasty, was performed in 11 patients.

Our technical modifications of reconstructive interventions are aimed at prevention of the recurrence of MR, reduction of preload on the LV and remodeling of both LV and RV.

In the early post-operative period, a significant reduction of the degree of MR was observed in all patients. Thus, at the time of discharge, 41 (69,5%) patients had no MR, and 18 (30,5%) patients had a mild, hemodynamically insignificant, MR. TR was absent in 46 (76,2%) cases, and in 14 (23,8%) cases insignificant TR was present.

It was found that when comparing the echocardiographic data before and 10 days after surgical correction of atrioventricular valves, there was a significant decrease in LV EDI, LV ESI, mPAP and a significant increase in LV EF (0,000).

It was specified that the medians of the mean pressure gradients on MV and TV after reconstructive interventions were 6 (5-7) mmHg and 3 (2-3) mmHg, respectively. Among our patients, in the postoperative period, we did not observe

increased transmitral gradients, because in case of DCM there is no excess tissue in the MV leaflets. In addition, in patients after correction of the atrioventricular valve insufficiency, we did not observe obstruction of the left ventricular outflow tract caused by the anterior leaflet of the MV.

There was a statistically significant decrease in interpapillary distance in patients who additionally underwent papillary muscle alignment, which was 33 mm (32-40 mm) to and 25 mm (24-29 mm) after surgery ($p = 0,003$).

It was found that hospital mortality in patients with DCM after surgical treatment of atrioventricular valve insufficiency was 1.7% (1 case).

In the assessment of long-term results of surgical treatment of atrioventricular valve insufficiency in patients with DCM, it was found that the incidence of death was 5,3% (3 cases) after 1 year of follow-up, 24,6% (14 cases) and 40,4% (23 cases) after the 3rd and 5th years of observation, respectively. The most common causes of death in the long-term were heart failure in 69,6% (16 cases) and sudden cardiac death in 8,7% (2 cases). The causes of 5 non-cardiac deaths were bacterial infection/pneumonia – 2 cases (8,7%), CVE – 2 cases (8,7%) and liver failure – 1 case (4,3%).

Independent predictors of 5-year survival in patients after surgical treatment of atrioventricular valve insufficiency have been found to be LV EF and NT-proBNP levels.

It was found that reverse LV remodeling was present in 29 cases 1 year, 24 cases 3 years and in 17 cases 5 years after surgical correction of atrioventricular valve insufficiency.

Improvement of LV systolic function was observed in 36 cases 1 year, 24 cases 3 years and 21 cases 5 years after surgical correction of atrioventricular valve insufficiency.

It was found that 1 year after surgery, the functional classes (FC) of patients were distributed as follows: to NYHA FC II were included 42 (73,7%) patients, to NYHA FC III – 10 (17,5%) patients, to NYHA FC IV – 2 (3,5%).

A comparative analysis of the long-term results of conservative and surgical treatment in patients with DCM complicated by severe MR showed better 5-year-survival in patients after surgical correction of atrioventricular valve insufficiency (59,6% vs 33,3% (log rank $p = 0.002$)).

Thus, a comprehensive analysis of the long-term results of surgical and conservative medical treatment of patients with DCM complicated by severe MR, proved the advantages of reconstructive surgery compared to conservative medical treatment (including CRT) in terms of lower mortality and better functional capacity of operated patients.

Key words: dilated cardiomyopathy, secondary mitral regurgitation, reduction annuloplasty, papillary muscle approximation, left ventricular remodeling.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Буряк РВ, Руденко КВ, Крикунов ОА. Віддалені результати ізольованого медикаментозного лікування хворих дилатаційною кардіоміопатією, ускладненою мітральною недостатністю важкого ступеня. Запорізький медичний журнал. 2020; 22; 6(123):755-9. *(Автор особисто обстежував пацієнтів, виконав статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку).*
2. Буряк РВ, Руденко КВ, Крикунов ОА. Аналіз факторів ризику виникнення гострої серцевої недостатності у пацієнтів з ДКМП та імплантованими кардіо-ресинхронізуючими пристроями в анамнезі, в яких зберігається вторинна мітральна недостатність важкого ступеня. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2020; 4 (41):35-9. *(Автор особисто обстежував пацієнтів, виконав статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку).*
3. Буряк РВ. Аналіз факторів ризику госпітальної летальності у хворих на дилатаційну кардіоміопатію, ускладнену вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів. Вісник Серцево–судинної хірургії. 2018; 3(32):28-31. *(Автор особисто обстежував пацієнтів, виконав статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку).*
4. Руденко КВ, Буряк РВ, Крикунов ОА. Хірургічне лікування вторинної недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Вісник Серцево–судинної хірургії. 2017; 1(27):57-61. *(Автор приймав участь в хірургічних втручаннях, виконав статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку).*
5. Руденко КВ., Крикунов ОА., Буряк РВ. Аналіз безпосередніх результатів реконструктивних операцій на атріовентрикулярних клапанах у хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Вісник Серцево–судинної хірургії. 2016; 24(1): 58-60. *(Автор приймав участь в хірургічних втручаннях, виконав*

статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку)

6. Крикунов ОА., Руденко КВ., Руснак АО., Буряк РВ., Лучинець ОФ., Шаповалова В.В. Комплексний підхід щодо лікування хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Вісник Серцево-судинної хірургії. 2015; 23:77-82. *(Автор приймав участь в хірургічних втручаннях, виконав статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку)*

7. Rudenko KV, Krykunov AA, Buriak RV, Rusnak AO, Luchynets OF. Experience and intermediate-term results of the complex heart valves reconstruction in patients with dilated cardiomyopathy ASCVTS Abstract Book.- 2014. – p.78. *(Дисертантом проведений інформаційний пошук, клінічні спостереження і статистична обробка даних, зробив доповідь на конгресі)*

8. Rudenko KV, Krykunov AA, Buriak RV, Rusnak AO, Luchynets OF. Intermediate-term results of the complex heart valves reconstruction in patients with dilated cardiomyopathy. The journal of cardiovascular surgery. -2014.-Vol. 55.-Suppl.1 to No 1.- p.20. *(Дисертантом проведений інформаційний пошук, клінічні спостереження і статистична обробка даних, зробив доповідь на конгресі).*

9. Буряк РВ. Хірургічне лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Український кардіологічний журнал. 2018; дод. 1:120-1.*(Дисертантом проведений інформаційний пошук, клінічні спостереження і статистична обробка даних, зробив доповідь на конгресі).*

10. Книшов ГВ, Крикунов ОА, Буряк РВ, Бабочкіна АР, Руснак АО, Лучинець ОФ, Ісаєнко ВВ. Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією. Деклараційний патент на винахід №104083. 25.12.13, бюл. № 24.. *(Здобувач самостійно провів патентний пошук, довів практичну значимість запропонованого методу, підготував патент для подання)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	27
1.1 Класифікація мітральної недостатності	27
1.2 Анатомія і функція мітрального клапана	29
1.3 Патофізіологія вторинної недостатності мітрального клапана.....	30
1.4 Клінічна оцінка та методи візуалізації при хронічній вторинній МНд у хворих ДКМП.....	30
1.5 Особливості анатомії, клінічної оцінки та методів візуалізації недостатності тристулкового клапана у хворих ДКМП.....	33
1.6 Медикаментозне лікування та кардіо-ресинхронізуюча терапія хворих на ДКМП.....	35
1.7 Хірургічне лікування вторинної недостатності мітрального клапана у хворих на ДКМП.....	38
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	41
2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень.....	41
2.2 Методи діагностики.....	43
2.3 Статистичні методи аналізу даних	49
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ДИЛАТАЦІЙНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ, УСКЛАДНЕНОЮ ВТОРИННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНИХ КЛАПАНІВ ТА АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛІКУВАННІ.....	52
3.1 Клінічна характеристика хворих ДКМП, ускладненою вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів.....	52
3.2 Особливості клінічних проявів у хворих ДКМП з	

імплантованими кардіо-ресинхронізуючими пристроями в анамнезі.....	63
3.3 Особливості клінічних характеристик хворих ДКМП, ускладненою вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів в залежності від методу лікування.....	66
3.4 Режими медикаментозної терапії	68
3.5 Аналіз безпосередніх результатів медикаментозного лікування у хворих ДКМП з важкою мітральною недостатністю.....	70
3.6 Аналіз віддалених результатів медикаментозного лікування хворих на ДКМП з важкою мітральною недостатністю.....	76
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ВТОРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНИХ КЛАПАНІВ У ХВОРИХ ДКМП.....	82
4.1 Показання до хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП.....	82
4.2 Передопераційна підготовка та анестезіологічне забезпечення.....	84
4.2.1 Особливості забезпечення захисту міокарда.....	85
4.3 Методика операції та види хірургічних втручань.....	85
4.3.1. Хірургічні маніпуляції на рівні фіброзного кільця атріовентрикулярних клапанів.....	88
4.3.2. Хірургічна корекція на рівні хордального апарату та папілярних м'язів.....	91
4.4 Основні варіанти реконструктивних втручань на атріовентрикулярних клапанах.....	95
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ РЕКОНСТРУКЦІЇ АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНИХ КЛАПАНІВ У ХВОРИХ ДКМП.....	97
5.1 Післяопераційні ускладнення та аналіз летальних випадків.....	97
5.2 Аналіз безпосередніх результатів хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих	

ДКМП.....	100
5.3 Аналіз віддалених результатів хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП....	103
5.3.1 Оцінка віддалених результатів хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП за виникненням рецидиву мітральної та тристулкової недостатності.	107
5.3.2. Оцінка віддалених результатів хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП за зворотнім ремоделюванням, покращенням систолічної функції лівого шлуночка та зміною функціонального класу за NYHA.....	108
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	113
ВИСНОВКИ.....	117
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	119
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	120
ДОДАТОК А. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ (Сканкопії).....	137
ДОДАТОК Б. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	142

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПФ	–ангіотензинперетворюючий фермент
БАБК	–внутрішньоаортальна балонна контрапульсація
ДКМП	–дилатаційна кардіоміопатія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ЕКГ	– електрокардіографія
КВГ	– коронаровентрикулографія
КДІ ЛШ	– кінцево-діастолічний індекс
КСІ ЛШ	– кінцево-систолічний індекс
ЛГ	– легенева гіпертензія
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
МК	– мітральний клапан
МНд	–мітральна недостатність
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НЖЕЛ	– належна життєва ємкість легень
ОМТ	– оптимальна медикаментозна терапія
ПЕРО	– площа ефективного регургітуючого отвору
ПМ	– папілярний м'яз
ПШ	– правий шлуночок
СН	– кінцево-діастолічний розмір
СРТ	– серцева ресинхронізуюча терапія
СТЛА	– систолічний тиск у легеневій артерії
ІМТ	– індекс маси тіла
ТК	– тристулковий клапан
ТНд	– тристулкова недостатність
УІ	– ударний індекс
ФВ ЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФК	– функціональний клас

ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШВРС	– штучний водій ритму серця
NT-proBNP	– N-кінцевий мозковий натрійуретичний пропептид
NYHA	– New York Heart Association (Нью-Йоркська асоціація кардіологів)
PTFE	– політетрафторетилен

ВСТУП

Актуальність дослідження. ДКМП - це складне, етіологічно гетерогенне захворювання міокарда, яке є однією з головних причин трансплантації серця [71]. ДКМП характеризується клінічною симптоматикою прогресуючої СН в поєднанні з ехокардіографічно діагностованою низькою скоротливістю міокарда і дилатацією лівого та правого шлуночків [101]. Раніше, смертність при ДКМП була приблизно 50% у перші 2 роки після діагностики захворювання [3,4]. Введення β -адреноблокаторів, ІАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину, інгібіторів неприлізину та антагоністів альдостерону помітно покращили виживання пацієнтів із ДКМП, але незважаючи на це, 20-40% хворих з ДКМП, є рефрактерними до медикаментозного лікування [5–10]. Вторинна недостатність атріовентрикулярних клапанів є ускладненням ДКМП на пізніх стадіях розвитку захворювання і виникає внаслідок дилатації та ремоделювання порожнин серця, дилатації фіброзного кільця та дислокації папілярних м'язів [16]. Встановлено, що МНд є незалежним предиктором смертності у пацієнтів з ДКМП [68]. Однорічна виживаність у пацієнтів з ДКМП, які мали вторинну МНд, на медикаментозному лікуванні коливається від 52% до 87%, а 5-річна - від 22% до 54% [13–16]. Таким чином, ОМТ не знижує смертності хворих ДКМП із важкою МНд, а принципи хірургічного лікування не є чітко визначеними, як і стандарти відбору пацієнтів до операції [154]. Поширеним способом корекції вторинної МНд є редуційна анулопластика МК кільцем зменшеного розміру, але він впливає лише на одну складову виникнення вторинної МНд – дилатацію фіброзного кільця[24]. При використанні редуційної анулопластика МК спостерігається високий (10 – 35% за даними різних авторів) відсоток незадовільних результатів [19, 20]. Саме такі невтішні показники стимулюють науковців до розробки нових і вдосконалення вже відомих хірургічних методів лікування

недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП. Усе вищезазначене стало підставою для проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з основними напрямками НДР ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» та є фрагментом теми: «Вивчити патогенез та обґрунтувати алгоритми діагностики та лікування дилатаційної кардіоміопатії» (№ державної реєстрації 0114U000068, термін виконання 2014-2016 р.р.).

Мета дослідження. Покращити безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на дилатаційну кардіоміопатію шляхом розробки та впровадження модифікованих методів хірургічної корекції.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні задачі:

1. Вивчити безпосередні та віддалені результати медикаментозного лікування хворих на дилатаційну кардіоміопатію, яка ускладнена мітральною недостатністю важкого ступеня.
2. Визначити покази до реконструктивних втручань на атріовентрикулярних клапанах у хворих на дилатаційну кардіоміопатію.
3. Розробити нові та вдосконалити існуючі методи хірургічної корекції недостатності мітрального та тристулкового клапанів у хворих на дилатаційну кардіоміопатію.
4. Оцінити безпосередні та віддалені результати реконструктивних втручань на атріовентрикулярних клапанах у хворих на дилатаційну кардіоміопатію.
5. Провести порівняльний аналіз результатів медикаментозного та хірургічного лікування у хворих на дилатаційну кардіоміопатію у віддаленому періоді.

Об'єкт дослідження: реконструктивна хірургія атріовентрикулярних клапанів у хворих на дилатаційну кардіоміопатію.

Предмет дослідження: методики хірургічної корекції недостатності мітрального та тристулкового клапанів у хворих на ДКМП, безпосередні та віддаленні результати медикаментозного та хірургічного методів лікування..

Методи дослідження: Загальноклінічні, ультразвукові та рентгенологічні методи дослідження - для обстеження пацієнта, діагностики ступеня недостатності атріовентрикулярних клапанів, визначення показів до оперативного втручання та оцінки його ефективності. Визначення циркулюючих біомаркерів (NTproBNP) – для підтвердження та оцінки важкості серцевої недостатності. Статистичні методи – для порівняльного аналізу та оцінювання достовірності отриманих показників.

Наукова новизна отриманих результатів. У дослідженні автором вперше:

- узагальнено досвід медикаментозного та хірургічного лікування пацієнтів з ДКМП та важкою МНд та науково доведено високу ефективність хірургічного лікування пацієнтів з ДКМП;
- визначено, що предикторами гострої серцевої недостатності(ГСН) у хворих ДКМП при медикаментозному лікуванні є показники систолічного тиску в легеневій артерії при ЕхоКГ та інвазивному вимірюванні, рівні NT-proBNP та лактату в плазмі крові;
- встановлено, що незалежними предикторами, які впливають на 5-ти річну виживаність у хворих ДКМП на медикаментозному лікуванні, включаючи серцеву ресинхронізаційну терапію за показами, є кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний індекси лівого шлуночка;
- уточнено показання та протипоказання до реконструктивних втручань на атріовентрикулярних клапанах у хворих ДКМП з урахуванням міжнародних рекомендацій та результатів власного дослідження;
- виявлено, що незалежними предикторами, які впливають на 5-ти річну виживаність у пацієнтів після хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів є фракція викиду лівого шлуночка та рівень NT-proBNP;

- доведено можливість зворотного ремоделювання лівого шлуночка з покращенням систолічної функції ЛШ у пацієнтів з ДКМП після хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів;

- статистично обґрунтовано доцільність та ефективність методики зведення папілярних м'язів при корекції МНд шляхом зменшення відстані між папілярними м'язами з 33мм (32-40мм) до 25мм (24-29мм) ($p=0,003$).

Практичне значення отриманих результатів. Автором розроблено та впроваджено у клінічну практику кардіохірургічних відділень метод корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на ДКМП, який разом з редуційною анулопластикою атріовентрикулярних клапанів жорстким замкненим опорним кільцем передбачає зведення папілярних м'язів та формування демпферного каркасу лівого шлуночка (патент України № 104083), що сприяло надійному усуненню недостатності атріовентрикулярних клапанів та стабілізації функціонального стану пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді.

Визначено, що основним критерієм вибору методики хірургічної корекції МНд у хворих на ДКМП є рівень КДІ ЛШ. При КДІ ЛШ ≤ 197 мл/м² обґрунтованим є використання ізольованої редуційної анулопластики МК. При КДІ ЛШ понад 197 мл/м² необхідно редуційну анулопластику МК доповнити зведенням папілярних м'язів та створенням демпферного каркасу ЛШ.

Удосконалення методики хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на ДКМП дозволило отримати низький показник госпітальної летальності – 1,7%, а виживання пацієнтів протягом 5 років після хірургічної корекції - 59,6% проти 33,3% - при медикаментозному лікуванні (log rank $p=0,002$).

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Впровадження результатів дослідження в практику. Отримані результати досліджень та розроблені практичні рекомендації, висновки, що

наведені в роботі, були імплементовані у повсякденну клінічну практику наступних лікувальних закладів: ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН», ДУ «Інститут хірургії і трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»; Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології і кардіохірургії МОЗ України, Черкаський обласний кардіологічний центр, КНП «Чернігівська міська лікарня №2» ЧМР.

Особистий внесок здобувача. Дисертація являє собою особисту роботу автора, який особисто проводив патентний пошук, аналіз наукової медичної літератури, розробив дизайн дослідження, збір та обробку клінічного матеріалу. Здобувач безпосередньо приймав участь в усіх операціях в якості першого асистента. За участю автора було розроблено та впроваджено новий метод корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів, що підтверджується отриманням патенту на винахід «Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією». Здобувач самостійно провів науковий аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, підготував статті до друку, написав всі розділи дисертаційної роботи та автореферату, виконував текстове та графічне оформлення, сформулював та обґрунтував висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень доповідалися і обговорювалися на наступних заходах: конгреси Асоціації серцево-судинних хірургів України (м. Івано-Франківськ, 2017 р.; м. Дніпро, 2018 р.; м. Одеса, 2019 р.), Національний конгрес кардіологів України (Київ, 2017р.), XXIV З'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю від дня народження академіка О.О. Шалімова (Київ, 2018р.), конференція з міжнародною участю "Актуальні проблеми трансплантації та донорства органів" (Запоріжжя, 2018 р.), 10th International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery (Antalya/Turkey, 2014p.), 22nd Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic

Surgery(Istanbul/Turkey, 2014p.), International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery (Nice/France, 2014p.), 24th Annual World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons (Geneva/Switzerland, 2014p.), VI Joint Polish-Ukrainian forum of cardiovascular surgeons(Zabrze/Poland, 2015p).

Апробація дисертації проходила на розширеному засіданні Вченої Ради ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України».

Структура і обсяг дисертації. Текст дисертації викладено на 144 сторінках друкованого тексту та складається з наступних розділів: вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків та списку літератури. Роботу ілюстровано 36 таблицями та 16 рисунками. Список використаної літератури представлений 157 джерелами, з них 6 – кирилицею, 151 – латиницею.

Публікації за темою дисертації. Результати дослідження представлено у 10 публікаціях, серед яких 6 статей у наукових фахових виданнях (1 – у Web of Science, 5 – у інших виданнях України), 3 тези доповідей у матеріалах конференцій, 1 патент на винахід.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Вторинна недостатність атріовентрикулярних клапанів у хворих на ДКМП залишається актуальною проблемою для кардіологів, кардіохірургів та пацієнтів.

Сьогодні нагромаджено багато нових знань щодо функціональної анатомії нормальних атріовентрикулярних клапанів та патофізіології вторинної недостатності МК та ТК. Це допомагає нам краще зрозуміти хірургічні принципи для проведення анулопластики МК та ТК. Крім того, нові хірургічні методи та процедури були розроблені та використовуються для корекції ураження не тільки на рівні мітрального та тристулкового кілець, а й на рівні підклапанного апарату.

Наразі, для пацієнтів з первинною мітральною недостатністю є чіткі діагностичні та лікувальні рекомендації, основною метою яких, є своєчасне втручання для запобігання ремоделюванню лівого шлуночка та його дисфункції [155]. Навпаки, лікування вторинної недостатності атріовентрикулярних клапанів є більш сумнівним, оскільки мітральний та тристулковий клапани не є основною причиною захворювання.

Метою цього розділу дисертації було зібрати та проаналізувати матеріали провідних кардіохірургічних центрів про особливості анатомії, гемодинаміки, механізму, ехокардіографії(ЕхоКГ) при вторинній недостатності атріовентрикулярних клапанів та представлення сучасних думок щодо методів лікування даного захворювання.

1.1. Класифікація мітральної недостатності

Мітральна недостатність - одне з найпоширеніших кардіологічних захворювань у розвинених країнах світу, поширеність у Сполучених Штатах Америки становить 1,7%, а у пацієнтів старше 75 років зростає до 9,3% [112]. Відповідно до етіології МНд може бути класифікована на первинну (тобто,

органічну/структурну власно клапанну хворобу) та вторинну (тобто, функціональну /неорганічну: без наявних структурних аномалій мітрального клапану). Через більшу поширеність ішемічної хвороби серця вторинна МНД є більш поширеною, ніж первинна МНД [37]. Вторинна МНД додатково класифікується на підгрупи: ішемічну та неішемічну. Вторинна МНД зустрічається у 50% у пацієнтів із СН, дисфункцією ЛШ та кардіоміопатіями [11, 12].

А. Carpentier вперше класифікував МНД відповідно до рухомості стулок: нормальний (тип I), надлишковий(тип II) або обмежений (тип IIIa діастолічний та тип IIIb систолічний)[39]. Класифікація Карпентьє, зазвичай використовується хірургами для опису патології мітрального клапану. Вторинну МНД у пацієнтів з ДКМП класифікують як IIIb тип. ДКМП – це синдром, що характеризується розширенням камер серця і систолічною дисфункцією лівого чи обох шлуночків[154]. Вона розвивається в результаті різних захворювань, що призводять до дилатації шлуночків, внаслідок чого знижується їх скоротлива здатність [121]. Зменшення серцевого викиду призводить до збільшення залишкового об'єму крові в шлуночках, що поглиблює процес дилатації [68]. Частота даного захворювання становить 6-7,5 випадків на 100 тис. населення на рік, а поширеність – 13,1-36,5 випадків на 100 тис. населення[152]. Це третя за частотою причина СН після ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби[16]. Під дією причинних факторів зменшується кількість функціонально-дієздатних кардіоміоцитів, що супроводжується розширенням камер серця і зниженням насосної функції міокарда [29]. На початкових стадіях ДКМП компенсація досягається завдяки дії закону Франка-Старлінга, збільшенню ЧСС і зменшенню периферичного опору [96]. У міру виснаження резервів серця прогресує ригідність міокарда, наростає систолічна дисфункція, зменшується хвилинний і ударний об'єм, наростає кінцевий діастолічний тиск в лівому шлуночку, що призводить до ще більшого його розширення [65].

У результаті розширення порожнин шлуночків і клапанних кілець виникає відносна недостатність атріовентрикулярних клапанів [75].

1.2. Анатомія і функція мітрального клапана

Детальне розуміння анатомії та функції МК мають вирішальне значення для обґрунтування лікування та використання різних варіантів реконструктивних втручань при вторинній МНД у пацієнтів з ДКМП [77]. Передсердно-шлуночкові клапани необхідно сприймати як клапанні комплекси, які утворені із фіброзних кілець, стулок, сухожильних хорд, папілярних м'язів і підтримуючого міокарда шлуночків [104]. Фіброзне кільце - це зона прикріплення стулок клапанів до передсердно-шлуночкового з'єднання [40]. Воно має еліптичну, сидловидну конфігурація, яка є оптимальною для коаптації стулок та мінімізує навантаження на них [85]. Антеромедіальна частина кільця МК спільна з фіброзним кільцем аорти. Передня частина кільця є більш щільною, ніж фіброзна задня частина, яка більш схильна до дилатації [48]. МК має передню і задню стулки. Передня стулка МК має форму трапеції і, як правило, більша (4–7 проти 2–3 см²), довша (18–24 проти 11–14 мм) і, як правило, товща ніж задня стулка [62, 131]. Задня стулка має форму півмісяця [52, 144]. Як передня, так і задня стулки з'єднуються в комісурах, і кожна має по 3 сегмента (A1/P1 - передньобічні, A2/P2 - центральні, а A3/P3 - задньомедіальні) [88]. Стулки МК складаються з 3 шарів і мають щільний колагеновий каркас, що забезпечує механічну стабільність у всьому широкому спектрі гемодинаміки [49]. [48].

Мітральний підклапанний апарат включає сухожилкові хорди і два папілярних м'язів (ПМ) [60]. Хорди - це тонкі волокнисті структури, які починаються із папілярних м'язів і фіксуються до обох стулок клапана, запобігаючи пролапсу стулок [10]. Розрізняють первинні та вторинні хорди. Первинні хорди тонші і менш еластичні, з більшою щільністю колагену [49]. Передньо-бічні та задньо-медіальні ПМ беруть початок від верхівкової частини міокарда ЛШ [90]. Передньобоковий ПМ є найбільшим та нараховує

1 тіло і 2 голови, і ,що важливо, має подвійне кровопостачання з лівої огинаючої та лівої передньої низхідної артерії [83]. Задньомедіальний ПМ, як правило, має 2 тіла та 3 голови і кровопостачається (залежно від домінування) правою вінцевою або лівою огинаючою артерією [114].

1.3. Патофізіологія вторинної недостатності мітрального клапана

Нормальна функція мітрального клапану залежить від складних взаємодій між стулками мітрального клапана, підклапанним апаратом (хорди, папілярні м'язи), мітральним кільцем та ЛШ [138]. Порушення будь-якого з цих компонентів може призвести до клапанної недостатності. Ступінь і напрямок струменя МНд залежать насамперед від переважаючого типу зміщення папілярних м'язів(ПМ) [59, 97, 148].

Дисфункція та ремоделювання ЛШ призводить до апікального та/або бічного зміщення ПМ, що призводить до результуючого натягіння МК та зменшення сили закриття, розширення та сплюснення фіброзного кільця, збільшення навантаження на стулки та зменшення висоти коаптації [48]. Дослідження на тваринах продемонстрували можливість збільшення площі стулок (на цілих 35%), що було описано, як адаптивний захист від хронічної вторинної МНд; однак це збільшення площі стулок, як правило, є недостатнім і часто може виникати МНд [150].

При дилатаційній кардіоміопатії з глобально зниженою систолічною функцією ЛШ, натягіння стулок МК, як правило, симетричне і направлене апікально, при цьому потік регургітації починається та спрямовується в центральну частину ЛП [82].

1.4. Клінічна оцінка та методи візуалізації при хронічній вторинній МНд у хворих ДКМП

Вторинна МНд має поганий прогноз, незалежно від етіології. Дослідження показують, що вторинна МНд підвищує ризик смерті в 2 рази, порівняно з відповідними пацієнтами без МНд [82]. Більшість результатів

досліджень демонструють пряму кореляцію між важкістю вторинної МНд та ризиком СН і смертності [13, 128, 146]. У ретроспективному дослідженні в клініці Мауо з 1256 пацієнтів з ДКМП, 24% пацієнта мали важку МНд, яка була предиктором летальності та повторних госпіталізацій з приводу СН, незалежно від ФВ ЛШ [146].

Вторинна мітральна недостатність є, як правило, прогресуючим захворюванням і класифікується на 4 стадії: (А) наявність передумов виникнення МНд, у хворих з ДКМП; (В) прогресуюча МНд, внаслідок ремоделювання ЛШ та / або натягом стулок та дилатацією фіброзного кільця; (С) безсимптомна важка МНд; та (D) симптоматична важка МНд, незважаючи на оптимізовану медикаментозну терапію [50, 51].

ЕхоКГ сьогодні найчастіше використовується як неінвазивний метод візуалізації. З її допомогою виявляють збільшення розмірів камер серця, а саме збільшення кінцевих діастолічних розмірів лівого і правого шлуночків, дифузний характер ураження міокарда, зниження його скоротливої здатності і, відповідно, падіння ФВ ЛШ, зниження серцевого викиду й ударного об'єму, ознаки вторинної недостатності МК та ТК (виявляється за допомогою доплер-ехокардіографії). Скоротлива здатність міокарду, зазвичай, дифузно знижується. ЕхоКГ, наразі, є найбільш часто використовуваним методом виявлення процесів ремоделювання міокарда та визначення геометрії серця[57]. Термін «ремоделювання серця» введений в літературу N.Sharp в кінці 70-х рр. для позначення структурних і геометричних змін серця після гострого інфаркту міокарду [55]. Ремоделювання лівого шлуночка описує процес, при якому серце змінює свої розміри, геометрію та функцію протягом часу. Ремоделювання ЛШ може бути фізіологічним, коли серце збільшується в розмірі, але функціонує нормально під час зростання організму, при фізичних тренуваннях та під час вагітності [52]. Компенсаторне ремоделювання ЛШ відбувається при хронічному перевантаженні об'ємом, що асоціюється з МНд [89]. Перехід до патологічного ремоделювання визначається прогресуючою дилатацією

шлуночка, розтягненням контурів його порожнини, порушенням нормальної геометрії мітрального кільця та підклапанного апарату, що призводять до мітральної регургітації [60, 61]. Об'ємне перевантаження викликає збільшення довжини кардіоміоцитів, зменшення товщини стінок, збільшення його обсягу та формування ексцентричного типу геометрії ЛШ [155]. За сучасними уявленнями ремоделювання серця розглядається як загальний патогенетичний процес у хворих з хронічною СН різної етіології [79]. Результатом процесів, що відбуваються на всіх рівнях структурної організації серця, є зміна його розмірів, форми і функціональних можливостей [56]. Оцінка геометричних особливостей ЛШ проводиться на підставі вимірювання його лінійних розмірів і розрахунку об'ємних показників, індексу сферичності, міокардіального стресу, індексу порушення локальної скоротливості [76].

ЕхоКГ залишається основним методом візуалізації при діагностичній оцінці та спостереженні за хворими з МНд [147]. Вона має вирішальне значення при визначенні функції та розміру ЛШ, тиску в легеневій артерії та важкості МНд [117]. Американське товариство ехокардіографії рекомендує як кількісні, так і якісні критерії при визначенні ступеня вторинної МНд (легка, помірна або важка) [57]. Кількісна оцінка важкості регургітації ґрунтується на розрахунку площі ефективного регургітуючого отвору(ПЕРО), об'єму регургітації та фракції регургітації [156]. Оптимальні критерії визначення важкої вторинної МНд залишаються суперечливими [91, 137]. Так, згідно рекомендацій Американського товариства ехокардіографії критерії діагностики важкої первинної та вторинної МНд подібні, і становлять: ПЕРО ≥ 40 мм², об'єм регургітації ≥ 60 мл, фракція регургітації $\geq 50\%$ [115]. Але рандомізовані дослідження продемонстрували, що пацієнти з вторинною помірною МНд з ПЕРО ≥ 20 мм² мали значно нижчу виживаність протягом 5 років порівняно з хворими без МНд (38 ± 5 % порівняно з 61 ± 6 %, $p < 0,001$)[70]. Тому в рекомендаціях Європейського товариства кардіо-торакальних хірургів, порогові значення хронічної

вторинної важкої МНд є нижчими, а саме: ПЕРО $> 20 \text{ мм}^2$ та ОР $> 30 \text{ мл}$ відповідно [19]. Також, знижений скоротливий резерв лівого шлуночка та збільшення тиску в легеневій артерії є провісниками поганої відповіді на хірургічну корекцію вторинної МНд [92].

Інтеграція різних методів візуалізації має першорядне значення при оцінці вторинної МНд, оскільки кожен вносить додаткову інформацію щодо функції та структури мітрального клапана, а також функції ЛШ та ремоделювання, необхідної для планування стратегії лікування [43]. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця та комп'ютерна томографія серця є корисними та можуть надати додаткову інформацію щодо будови та функції міокарда [37]. МРТ серця може забезпечити точну оцінку руху міокарда, фіброзних змін та дисфункції при ішемічній та аритмогенній вторинній МНд [136]. МРТ серця також може бути використане для кількісної оцінки та підтвердження ступеня МНд якісними, напівкількісними або кількісними методами [43]. Комп'ютерна томографія серця має найвищу просторову роздільну здатність серед методів візуалізації, та може надати додаткову детальну інформацію про структуру та морфологію клапанного апарата [54].

1.5. Особливості анатомії, клінічної оцінки та методів візуалізації недостатності тристулкового клапана у хворих ДКМП

Вторинна ТНд виникає внаслідок дилатації фіброзного кільця ТК, розширення та дисфункції ПШ [119]. Найбільш частим захворюванням, яке може призвести до вторинної ТНд є МНд [27]. Важливо також зазначити, що фібриляція передсердь, особливо хронічна, може бути важливим етіологічним фактором у розвитку ТНд, насамперед завдяки впливу на дилатацію фіброзного кільця ТК [72, 73]. Від 30% до 50% пацієнтів з важкою МН мають значну ТНд [74, 75]. Пацієнти із значною ТНд можуть залишатися безсимптомними, незважаючи на порушення функції ПШ [8]. Вторинна ТНд

має несприятливий прогноз, який залежить від ступеня важкості регургітації на ТК [110].

Оскільки ПШ є більш податливий, ніж ЛШ, розмір ПШ може легко подвоїтися, не впливаючи на його функцію [78, 79]. Наразі, оцінка розміру та функції ПШ за допомогою неінвазивної візуалізації є менш надійною, ніж оцінка розміру та функції ЛШ [80–82]. Однак при оцінці вторинної ТНд дуже важливо мати систематичний підхід, який заснований не тільки на важкості ТНд, але також на розмірі кільця та коаптації стулок ТК [120]. Всі вони разом допоможуть прийняти рішення щодо необхідності додаткових методів корекції при хірургічній реконструкції ТНд [9].

ТК складається з трьох стулок, але не всі стулки відіграють однакову роль у виникненні вторинної ТНд [12]. Септальна стулка, папілярний м'яз якої прикріплений до міжшлуночкової перетинки, зміщується разом з перетинкою справа наліво [14]. Задня стулка є найменшою з трьох, і її папілярний м'яз прикріплюється до нижньої стінки ПШ [133]. Таким чином, діафрагма обмежує його зміщення. Передня стулка має найбільшу площу поверхні і майже завжди прикріплена до одного сосочкового м'яза, який починається з передньої стінки ПШ [102]. На цю найважливішу з стулок ТК найбільше впливає розширення фіброзного кільця [50]. При розширенні фіброзного кільця ТК, виникає зміщення передньої і задньої стулок, що зашкоджує їх нормальній коаптації, в результаті чого виникає ТНд [141]. Зміщення папілярних м'язів, ще один механізм виникнення вторинної ТНд, який, корелює з дилатацією ПШ. В таких умовах сосочкові м'язи зміщуються, що призводить до зменшення коаптації та натягу стулок ТК [141].

ТК - це дуже складна і динамічна структура, яка змінює свою форму та розміри під час серцевого циклу [78, 90]. ТК має сідловидну або овальної форми [143]. Хоча, наразі, вторинна ТНд оцінюється за допомогою 2-вимірної ехокардіографії (як трансторакальної, так і черезстравохідної), краще оцінювати її за допомогою 3-вимірної ЕхоКГ [119]. Через зміни форми

та розміру ТК під час серцевого циклу, а також змін, вторинних до зміни розміру та функції ПШ, ще не було встановлено найкращого методу для визначення розміру кільця ТК та оцінки ступеня регургітації, обидва з яких є динамічними процесами, які можуть змінюватися не лише з фазами серцевого циклу, але і з дихальними рухами [108].

Оцінити ступінь важкості ТНд за допомогою ЕхоКГ часто стає непростим завданням, як за допомогою якісних, напівкількісних, так і кількісних методів, особливо при легкій та помірній ТНд [86, 92, 93]. Ехокардіографічні методи оцінки важкості ТНд засновані на методиках, що застосовуються для оцінки важкості МНд [12]. Однак, існують важливі відмінності між цими клапанами та їх отворами, підклапанними апаратами та відповідними шлуночками [94 – 96]. У пацієнтів із СН дисфункція ПШ поєднується з гіршим прогнозом порівняно з пацієнтами із збереженою систолічною функцією шлуночка [125].

Лише поодинокі дослідження функції ПШ виконані у пацієнтів із ДКМП. Стан скоротливості ПШ у пацієнтів із ДКМП вперше вивчали у дослідженні STICH (2013) [28], автори виявили дисфункцію ПШ у частини пацієнтів із ДКМП, дисфункція прогресивно збільшувалася у пацієнтів разом із збільшенням розмірів лівих відділів серця та з погіршенням їх скоротливості [102]. Параметри діастолічного наповнення ЛШ та МНд також були гіршими у пацієнтів із дисфункцією ПШ [151]. Однак автори не встановлювали ступінь залежності між показниками структури і функції ЛШ та функції ПШ[94].

Тому вимагає уваги визначення функції ПШ серед доопераційних показників пацієнта із ДКМП.

1.5. Медикаментозне лікування та кардіо-ресинхронізуюча терапія хворих на ДКМП

Оптимальна медикаментозна терапія СН у пацієнтів з вторинною МНд залишається першим етапом лікування, хоча ефективність цієї стратегії

залишається неоптимальною для більшості пацієнтів [98]. Крім того, застосовується серцева ресинхронізуюча терапія [53]. Специфічної терапії ДКМП не існує [67]. Проте в сучасному фармакологічному арсеналі є певні групи препаратів та їхні комбінації із доведеною ефективністю при розвитку СН у хворих на ДКМП – β -блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II [46]. Оскільки вторинна МНд виникає внаслідок порушення балансу між силами закриття та тяжіння МК вторинно до порушень геометрії лівого шлуночка, зворотне ремоделювання ЛШ може зменшити МНд. Також, у пацієнтів з ДКМП, ускладненою вторинною МНд, доцільно використовувати вазодилататори та діуретики [136, 137]. При обстеженні невеликої когорти пацієнтів з важкою вторинною МНд та погіршенням симптомів СН Rosario та ін. застосовували фармакологічну судинорозширювальну терапію у вигляді нітропрусиду, нітратів, гідралазину та ІАПФ з діуретиками [127]. На фоні цієї терапії, пацієнти продемонстрували покращення гемодинаміки, зниження центрального венозного тиску, тиску заклинювання у легневих капілярах, системного судинного опору(постнавантаження) та покращення серцевого викиду [78]. При ЕхоКГ на фоні вищезазначеної медикаментозної терапії спостерігалось зворотне ремоделювання серця у вигляді статистично значимого зменшення кінцево-діастолічного розміру ЛШ($7,4 \pm 1,0$ см проти $6,9 \pm 1,0$ см; $p < 0,01$), розміру лівого передсердя (55 ± 5 см проти 50 ± 7 см; $p < 0,01$) та розміру кільця МК ($3,5 \pm 0,7$ см проти $3,3 \pm 0,5$ см; $p = 0,03$). Подібним чином у пацієнтів спостерігалось зменшення МНд після лікування, у вигляді статистично значимого зменшення об'єму регургітації (47 ± 27 мл проти 14 ± 14 мл; $p < 0,001$), площі ефективного регургітуючого отвору ($0,55 \pm 0,38$ проти $0,21 \pm 0,20$ см²; $p < 0,001$) та фракції регургітації ($50,3\% \pm 13,1\%$ проти $14,9\% \pm 15\%$; $p < 0,001$) [127]. Подібні дослідження проводили з внутрішньовенним введенням гідралазину [69] та нітрогліцерину [84], які продемонстрували достовірне зменшення об'єму регургітації та збільшення серцевого викиду[20]. Всі вищеперераховані дослідження проводились на

невеликій кількості пацієнтів, причому найбільша кількість пацієнтів була в дослідженні Rosario та ін., і складала лише 14 хворих [69].

Одним із важливих аспектів ОМТ вторинної МНд є зменшення постнавантаження та стандартна терапія серцевої недостатності, іншим важливим компонентом є СРТ [107, 113, 140]. Одним з найперших клінічних досліджень зосереджених на впливі СРТ у хворих із СН було Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation [50]. Це дослідження рандомізувало пацієнтів із симптоматичною СН з розширеним комплексом QRS на електрокардіограмі, які отримували стандартну оптимізовану медикаментозну терапію з використанням СРТ та без [100, 132]. При проведенні контрольних досліджень через 3 і 6 місяців терапії спостерігалось зворотне ремоделювання ЛШ в групі СРТ, у вигляді зменшення кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного об'ємів ЛШ. Також відмічалось зменшення МНд та ПЕРО у пацієнтів з СРТ порівняно з контрольною групою через 3 та 6 місяців [18, 42]. Що важливо, зменшення МНд корелювало з покращенням функціонального стану та тесту з 6-хвилинною ходьбою [81].

Ще одне невелике дослідження спеціально вивчало наслідки СРТ у пацієнтів із вторинною МНд та блокадою лівої ніжки пучка Гіса [30]. Breithardt та ін. проспективно дослідили 24 пацієнта, яким імплантували СРТ та вимірювали за допомогою ЕхоКГ важкість МНд коли СРТ було активовано та коли СРТ вимкнено [30]. З СРТ було значне зменшення ПЕРО ($13 \pm 8 \text{ мм}^2$ проти $25 \pm 19 \text{ мм}^2$; $p < 0,001$) та об'єму регургітації ($19 \pm 9 \text{ мл}$ проти $32 \pm 19 \text{ мл / удар}$; $p = 0,001$).

Пацієнти з високим хірургічним ризиком із вторинною МНд також можуть отримати користь від СРТ [17]. Van Bommel та ін. проспективно дослідили 98 осіб з високим хірургічним ризиком із вторинною МНд середньої важкості, яким імплантували СРТ-пристрій [30]. Через 6 місяців показник виживання становив 87% . В когорті виживших спостерігалось значне зниження МНд, виміряне ПЕРО, зоною тентінгу, об'ємом лівого передсердя, площею струменя, та систолічним тиском в легеневій артерії

[51]. З тих, хто вижив, 49% мали зниження МНд на один і більше ступінь. Виявлено, що в цій групі була менша частота смертності від усіх причин ($p < 0,001$) та більше поліпшення у функціональному класі, 6 хвилинному тесті. Насправді виявилось, що покращення МНд є незалежним прогностичним фактором виживання (коефіцієнт ризику, 0,35; 95% довірчий інтервал [ДІ], 0,13–0,94; $P = 0,043$), припускаючи, що ступінь МНд також може впливати на результати.

1.6. Хірургічне лікування важкої вторинної недостатності мітрального клапана

Хірургічна корекція вторинною МНд залишається суперечливою, оскільки вона не впливає на основну причину дисфункції та ремоделювання ЛШ [79, 82]. Поява МНд на пізніх стадіях ДКМП погіршує прогноз, внаслідок додаткового перевантаження ЛШ [137 - 139].

Більшість пацієнтів з вторинною МНд не піддаються хірургічному втручанню, незважаючи на негативні результати медикаментозного лікування хворих з вторинною МНд [90, 97]. Так, наприклад, на медикаментозному лікуванні вторинної МНд 1 та 5-річна летальності становлять 20% та 50% відповідно [13]. Так за даними Cleveland Clinic, було проаналізовано 1095 послідовних пацієнтів з МНд та СН та виявили, що 74% пацієнтів мали вторинну МНд, причому 36% хворих цієї підгрупи МНд були прооперовані [7]. Результати роботи свідчать про те, що відновлення мітрального клапана при вторинній МНд пов'язані з нижчою периопераційною смертністю порівняно із заміною мітрального клапана [7]. Заміна мітрального клапана забезпечує більш довговічну корекцію з меншим ризиком рецидиву МНд та повторної хірургічної операції [7].

Основними хірургічними втручаннями при вторинній МНд є реконструкція МК або хордозберігаюча заміна [99–101]. Реконструктивні втручання, які найчастіше використовуються, - це рестриктивна анулопластика з використанням жорсткого або напівжорсткого кільця для зменшення діаметра фіброзного кільця [36].

Піонером в області реконструктивних втручань при вторинній МНд, була група співробітників Гарвардського університету, які з 1984 року почали виконувати анулопластику МК у хворих ДКМП, виходячи з припущення, що при корекції МНд призведе до поліпшення симптоматики та функції ЛШ за рахунок зменшення об'ємного перевантаження [41].

Наступним, хто популяризував та запропонував редукційну анулопластику був Bolling та ін., з Мічиганського університету. Вони запропонувати використовувати гнучке опорне кільце зменшеного розміру, з метою зменшення діастолічного наповнення ЛШ, що сприяє поверненню форми ЛШ до еліпсоїдної конфігурації [23]. Відсутність смертності в перших серії з 16 послідовних пацієнтів, разом з покращенням функціонального стану в післяопераційному періоді привернула увагу медичної спільноти до цієї процедури. Через 40 місяців після реконструктивного втручання виявили зниження функціонального класу NYHA від 2,8 до 1,3 в 44 пацієнтів. Крім того, в післяопераційному періоді спостерігалось зменшення кінцево-діастолічного об'єму та збільшення ФВ ЛШ. Інші дослідники, такі як Bishay та De Bonis також згодом отримали подібні результати, однак, важливо пам'ятати, що цей хірургічний підхід вважався дуже зухвалим, оскільки при заміщення мітрального клапана у пацієнтів з первинною важкою МНд та ФВ ЛШ 30% і менше був високий ризик дисфункції ЛШ внаслідок раптового збільшення післянавантаження в результаті усунення недостатності МК [21, 25]. Цю концепцію почали розвінчувати в 1987 році Corin та ін., наразі вона повністю змінилася [45]. Під постнавантаженням розуміють максимальне напруження міофібрил шлуночків, що досягається за період серцевого циклу [100].

Однією із проблем, яка перешкоджає широкому розповсюдженні редукційної анулопластики у хворих на ДКМП є невтішно високі показники рецидивів МНд, які можуть спостерігатися від 10 до 35% у віддаленому періоді [153-156]. Більшість рецидивів МНд у віддаленому періоді пов'язані з персистуючим та прогресуючим ремоделюванням лівого шлуночка [72]. З

метою відновлення підклапанного апарату МК до більш фізіологічної конфігурації та попередження рецидиву МНД у віддаленому періоді запропоновані різні види хірургічних методик [104]. Більшість досліджень по ефективності субанулярних хірургічних методик проводилось на хворих з ішемічною кардіоміопатією та включали невелику кількість пацієнтів [78]. Мета-аналіз Harmel та ін. показав, що додаткове виконання реконструкції підклапанного апарату при вторинній МНД призводить до зменшення рецидивів та кращому зворотному ремоделюванню ЛШ у порівнянні з ізольованою анулопластикою МК [78].

У випадках коли після усунення недостатності атріовентрикулярних клапанів спостерігається швидке прогресування серцевої недостатності та максимальне споживання кисню менше 14 мл/кг/хв, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, рекомендовано розглянути питання про трансплантацію серця або використання пристроїв для механічної підтримки лівого шлуночка [40].

Таким чином очевидна клінічна вигода обумовлена усунення мітральної регургітації та низької смертності у пацієнтів з ДКМП, повідомлена найкращими центрами, надалі надає сильний ентузіазм фахівцям, що беруть участь в хірургічному лікуванні недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП. Реконструктивні хірургічні втручання у хворих ДКМП можуть буде містком до трансплантація, а в деяких випадках, містком до одужання [32].

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень

Основу дослідження склали спостереження 144 хворих ДКМП, які мали важку мітральну недостатність, незважаючи на те, що отримували оптимальну медикаментозну терапію та/або серцеву ресинхронізаційну терапію, які знаходилися на обстеженні та лікуванні в ДУ Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова НАМН України з 01.01.2007 по 01.01.2017 рр.

Критеріями включення в дослідження були: ДКМП із важкою МНд, стійкою до медикаментозного лікування, структурно нормальні стулки мітрального та тристулкового клапанів; фракція викиду лівого шлуночка від 15% до 40%.

Критеріями виключення були: ішемічна кардіоміопатія, ознаки структурної патології мітрального клапана (пролапс, відрив хорди, звапнення, ревматизм); аортальна недостатність або аортальний стеноз; вроджені вади серця; фракція викиду лівого шлуночка $< 15\%$.

Для вирішення поставлених задач досліджувана когорта пацієнтів була розподілена на дві групи. До хірургічної групи (І група) було включено 60 хворих на ДКМП, яким проводилась хірургічна корекція недостатності атріовентрикулярних клапанів. Перша група, в свою чергу, була розподілена на підгрупи на підставі методики оперативного втручання: ІА група – пацієнти, яким було виконано ізольовану редукційну анулопластику атріовентрикулярних клапанів (49 пацієнтів); ІБ група – пацієнти, в яких редукційна анулопластика виконувалась в комплексі зі зведенням папілярних м'язів та створенням демпферного каркасу ЛШ (11 пацієнтів). В якості групи

порівняння (II група) були обрані 84 хворих на ДКМП з важкою мітральною недостатністю, яким хірургічне корекція не проводилась, а пацієнти отримували медикаментозну та серцеву ресинхронізаційну терапію.

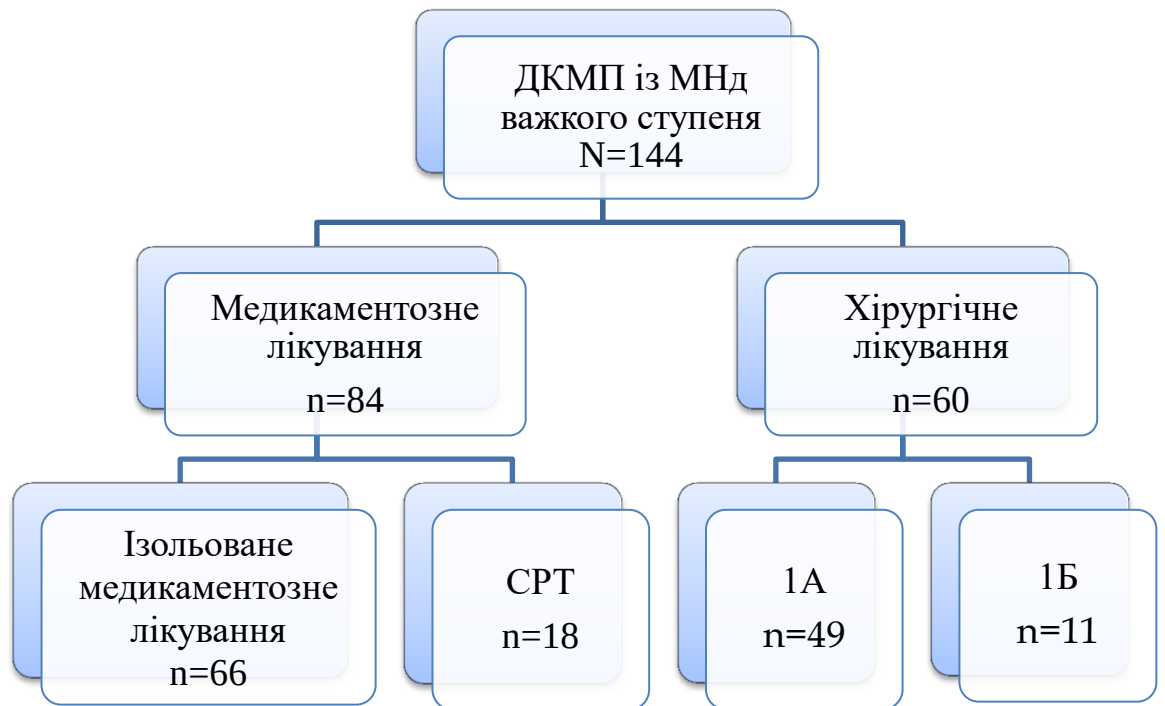


Рис.2.1. Формування груп хірургічного та медикаментозного лікування хворих на ДКМП, яка ускладнена МНд важкого ступеня.

Вихідними вважали ті ознаки і показники, які мали на момент госпіталізації хворі ДКМП при повторному підтвердженні важкої мітральної недостатності, після призначення оптимального медикаментозного лікування та серцевої ресинхронізаційної терапії за показами.

Вивчаючи динаміку клінічного перебігу СН на госпітальному етапі у пацієнтів з ДКМП, які мають важку МНд досліджувана когорта пацієнтів була поділена на дві групи, пацієнти із стабільним та нестабільним перебігом. Стабільним перебігом ДКМП вважали стан, при якому, у пацієнтів на госпітальному етапі, які отримували оптимізоване медикаментозне лікування(включаючи СРТ), симптоми та ознаки захворювання залишались

відносно без змін, або покращувались. Нестабільним перебігом ДКМП на госпітальному етапі вважали швидке наростання тяжкості клінічних симптомів з виникненням гострої серцевої недостатності. ГСН у пацієнтів з ДКМП - це потенційно смертельний стан, який потребує невідкладної медичної допомоги і термінової госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії. ГСН може бути:

- 1) така, що вперше виникла (*de novo*);
- 2) гостра декомпенсація хронічної серцевої недостатності.

Дослідження частоти виникнення ГСН у пацієнтів з ДКМП на госпітальному етапі та можливих предикторів виникнення було проведено в першій частині дослідження в 3 розділі дисертаційної роботи.

В першій частині дослідження було вивчено особливості клінічного прояву дилатаційної кардіоміопатії, яка ускладнена важкою МНд, стійкою до медикаментозного лікування, включаючи СРТ за показами. З цією метою було вивчено вплив вихідних клініко-лабораторних даних та інших факторів на перебіг ДКМП. Досліджено частоту виникнення та предиктори ГСН у пацієнтів з ДКМП на госпітальному етапі. Вивчено безпосередні та віддалені результати медикаментозного лікування(включаючи СРТ за показами) у 84 пацієнтів з групи порівняння.

В другій частині дослідження було вивчено безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у 60 хворих ДКМП.

В заключній частині роботи виконаний порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів групи хірургічного лікування та групи медикаментозного лікування.

2.2 Методи діагностики

Клінічне обстеження пацієнтів включало: збір скарг, анамнезу та об'єктивну оцінку статусу хворого. Особливе значення надавали збору

анамнезу для уточнення етіологічних факторів розвитку і можливих спадкових форм захворювання.

З лабораторних методів застосовували клінічні та біохімічні аналізи крові, сечі, дослідження коагулограми, рівень передсердного мозкового натрійуретичного пептиду, серологічні реакції на антитіла до вірусу гепатиту С, вірусу імунодефіциту людини, HBs антигену, реакцію Вассермана. Повторне обстеження оперованих хворих проводили через 10-12 діб після операції, через 12-14 місяців після операції, через 24-36 місяців після операції, через 60 місяців після операції. У зазначені терміни поряд з загальноклінічними обстеженнями проводили ЕКГ, добове моніторування ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографію органів грудної клітини. З рутинних досліджень пацієнтам виконували також спірометрія, УЗД органів черевної порожнини, дуплексне сканування вен верхніх і нижніх кінцівок.

Електрокардіографія. При електрокардіографічній дослідженні в спокої реєстрували ЕКГ в 12 загальноприйнятих відведеннях за допомогою електрокардіографів «Schiller» на швидкості 25 мм\с. Оцінювали частоту серцевих скорочень, порушення ритму і провідності серця, цілеспрямовано оцінювали зниження вольтажу і морфологію комплексу QRS, наявність патологічних зубців Q та \ або комплексу QS. Критеріями діагностики А-V блокади були: I ступінь - подовження інтервалу PQ більш 0,20"; II ступінь - поєднання патологічно подовженого інтервалу PQ з періодичним випаданням комплексу QRS; III ступінь - незалежне скорочення передсердь в синусовому ритмі (інтервали PP рівні між собою) в поєднанні зі скороченнями шлуночків в атріовентрикулярному або шлуночковому ритмі (інтервали RR рівні між собою).

Враховувалися ознаки порушення внутрішньошлуночкової провідності окремо для правої і лівої ніжок пучка Гіса. Повна блокада правої ніжки пучка Гіса діагностувалася у випадках розширення комплексу QRS у всіх відведеннях ($QRS \geq 0,12''$), в правих грудних відведеннях комплекс QRS має форму rsR зі збільшенням часу внутрішнього відхилення $\geq 0,06''$, у

відведеннях V5-6 реєстрація комплексу типу gRS. Критеріями діагностування повної блокади лівої ніжки пучка Гіса стало: комплекс QRS $QRS \geq 0,12''$, у відведеннях V5-6 реєстрація широкого зазубреного R зі збільшенням часу внутрішнього відхилення $\geq 0,08''$, розширення і глибокий QR (rS) в M1-2. *Холтерівське моніторування ЕКГ* - дослідження проводили за допомогою кардіомонітора «Schiller MT-100» (Schiller, Німеччина) з можливістю запису і аналізу в двох відведеннях ЕКГ. Аналіз отриманого запису здійснювався на дешифраторі, в якості яких використовували комп'ютер з відповідним програмним забезпеченням.

Трансторакальну ЕхоКГ проводили на ультразвукових діагностичних апаратах Sonoline Versa Plus фірми (Siemens, Німеччина) та Philips XI XP трансторакальним датчиком із частотою 3,5 МГц. Черезстравохідну ЕхоКГ виконували на ультразвукових діагностичних апаратах Sonoline Versa Plus фірми (Siemens, Німеччина) черезстравохідними датчиками з частотою 7 МГц.

Вторинну мітральну недостатність оцінювали різними способами. Використовували кольорову доплерографію та напівкількісну оцінку МНд на основі картування потоку регургітації. Для цього визначали співвідношення площі потоку регургітації у ЛП до площі ЛП. Потік площею до 20% площі ЛП вважають незначною МНд, від 20 до 40% - помірна МНд, від 40% площі ЛП – важка МНд. Кількісно оцінювали МНд за методом проксимальної конвергенції. За критерій вираженої МНд приймали величину площі ефективного отвору регургітації 20 мм² і більше.

Скоротливість ЛШ вираховували за методом Simpson. Визначали діастолічний і систолічний об'єм ЛШ з верхівкового доступу у двох взаємно перпендикулярних перетинах (4-камерній проекції з верхівки та двокамерній проекції). Для цього у кожній із названих проекцій у діастолу і в систолу окреслювали ендокардіальний контур ЛШ, отримуючи кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний об'єми.

Фракцію викиду вираховували за формулою:

$\text{ФВ ЛШ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}$. Результат подавали у відсотках.

Обсяги лівого шлуночка переведені на одиницю поверхні і тіла і представлені у вигляді індексів: кінцево-діагностичного, кінцево-сistolічного, і ударного (УІ) індексів. При двомірному дослідженні з індивідуальним підбором перетинів вивчали морфологію атріовентрикулярних. Наявність і ступінь недостатності атріовентрикулярних клапанів визначали при кольоровому доплерівському картуванні за поширеністю високошвидкісного жовто-зеленого "мозаїчного" зворотного потоку в камерах серця з чотирикамерній апікальній позиції і супрастернальній позиції по довгій осі. Міжпапілярну відстань вимірювали під час систоли від тіла заднього папілярного м'яза до тіла переднього папілярного м'яза.

Визначали тиск у легеневій артерії за систолічним градієнтом тиску на тристулковому клапані (ТК). Тиск у легеневій артерії (ЛА) при відсутності стенозу легеневої артерії дорівнює тиску у правому шлуночку (ПШ). Систолічний тиск у ПШ визначали за систолічним градієнтом тиску на ТК, додаючи до нього тиск у правому передсерді. Градієнт тиску на ТК вираховували за спрощеною формулою Бернуллі $\Delta P = 4 v^2$, де ΔP – градієнт тиску на ТК, v – швидкість систолічного потоку регургітації через ТК.

Всім хворим проводилась *рентгенографія* органів грудної клітини в прямій проекції за допомогою апарату «Neodiagnosticum» (Угорщина) в умовах телерентгенографії на відстані 165 см від трубки до пацієнта.

Всім пацієнтам старше 40 років виконували *рентгенконтрастні методи* дослідження порожнин серця та вінцевих артерій, які проводили за допомогою комплексу апаратури «COROSCOPE TOP», «AXIOM Artis», «TOSHIBA» за стандартними методиками: трансфеморальним, рідше трансрадіальним доступом. Достовірно оцінити важкість гемодинамічних розладів, визначити тиск в легеневій артерії допомагає проведення зондування правих відділів серця. При катетеризації правих відділів серця

катетер вводять в стегнову вену і далі проводять через нижню порожнисту вену в праве передсердя, правий шлуночок і легеневу артерію.

Всім пацієнтам з ДКМП виконували *стандартні лабораторні тести*, а саме: загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, гематокрит, ШОЕ); загальний аналіз сечі; біохімічні тести: K⁺, Na⁺, креатинін, холестерин плазми, білірубін, «печінкові» ферменти, глюкоза, сечова кислота.

У всіх пацієнтів проводили визначення концентрації N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пропептида (*NT-proBNP*) у плазмі крові, для підтвердження діагнозу серцевої недостатності та орієнтовного прогнозування клінічного перебігу хронічної СН; їх високі рівні асоціюються з високим ризиком смерті або госпіталізації з приводу декомпенсації кровообігу впродовж наступних 6-12 міс. [35].

Спеціалізовані лабораторні дослідження. У зв'язку з необхідністю виключення ураження міокарда, що вимагає специфічного лікування, проводилося вірусологічне дослідження сироватки крові на наявність кардіотропних вірусів (Герпес 1,2, 6 типу, цитомегаловірус, вірус Епштейн-Бар, парвовірус В-19) за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і імунологічне дослідження - визначення рівня титру специфічних антитіл (антитіла до антинуклеарних факторів(АНФ), антитіла до антигенів кардіоміоцитів, гладкої мускулатури, волокон провідної системи серця і ендотелію), за допомогою методу непрямой імуофлюоресценції.

Діагноз ХСН визначали на підставі загально-клінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України. У дослідження включали пацієнтів з наявністю клінічних ознак серцевої недостатності (II- IV ФК за NYHA). Визначення функціонального класу пацієнтів проводилось за критеріями Нью-Йоркської Асоціації Серця (NYHA): ФК I – пацієнти із захворюванням

серця, у яких виконання звичайних фізичних навантажень не викликає задишки, втоми або серцебиття; ФК II – пацієнти із захворюванням серця і помірним обмеженням фізичної активності. Задишку, втому, серцебиття відзначають при виконанні звичайних фізичних навантажень; ФК III – пацієнти із захворюванням серця і вираженим обмеженням фізичної активності. У стані спокою скарги відсутні, але навіть при незначних фізичних навантаженнях виникають задишка, втома, серцебиття; ФК IV – пацієнти із захворюванням серця, у яких будь-який рівень фізичної активності викликає зазначені вище суб'єктивні симптоми. Останні виникають також у стані спокою.

Стадія серцевої недостатності визначалась відповідно до класифікації Стражеско та Василенко, в основу якої покладено стадійність розвитку та прогресування даного синдрому: I стадія - початкова недостатність кровообігу; проявляється тільки при фізичному навантаженні (задишка, тахікардія, стомлюваність); у спокої гемодинаміка і функції органів не порушені; II А стадія - початок стадії, порушення гемодинаміки виражені помірно; відзначають порушення функції серця або тільки якогось його відділу. Наявний застій крові у малому або великому колі кровообігу; II Б стадія - кінець тривалої стадії: глибокі порушення гемодинаміки, страждає вся ССС. Наявні застійні явища як у малому, так і у великому колі кровообігу III стадія - кінцева, дистрофічна недостатність кровообігу; тяжкі порушення гемодинаміки, стійкі зміни обміну речовин і функцій органів, необоротні зміни структури тканин та органів. Виражені застійні явища як у малому, так і у великому колі кровообігу.

При оцінці віддалених результатів рецидивом мітральної недостатності ми вважали появу помірної або важкої МНд за даними ЕхоКГ у пацієнтів в післяопераційному періоді. Покращенням систолічної функції ЛШ вважали збільшення ФВ ЛШ на 10% і більше, зменшення функціонального класу СН. Зворотнім ремоделюванням лівого шлуночка вважали зменшення кінцево-діастолічного індексу на 10% і більше.

2.3 Статистичні методи аналізу даних

Отримані дані були занесені до таблиць Microsoft Excel. Усі статистичні розрахунки проводились за допомогою програми IBM SPSS statistics (версія 22.0).

Для аналізу кількісних показників на початковому етапі оцінювалась нормальність розподілу (розподіл Гауса) за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова та точного критерію Фішера. Оскільки розподіл внутрішньогрупових кількісних показників, як правило, відрізнявся від нормального, для їх описання використовували медіану та інтерквартильний розмах (Me (LQ - UQ)). Інтерквартильний розмах – це різниця між 25 % та 75 % процентилями вибірки.

Для визначення міри та напрямку статистичного зв'язку між двома змінними використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Гіпотезу щодо вірогідності різниці значень кількісних показників у двох групах перевіряли за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Значення U-критерію Манна-Уїтні розраховувалось за формулою:

$$U = n_1 \times n_2 + n_x \times (n_x + 1) / 2 - T_x$$

Достовірність різниці у показниках до та після лікування визначалась за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона. Т-критерій Уїлкоксона використовується для оцінки відмінностей між двома рядами вимірювань, виконаних для однієї і тієї ж сукупності досліджуваних, але в різних умовах або в різний час. Суть методу полягає в тому, що зіставляються абсолютні величини вираженості зрушень в тому чи іншому напрямку. Для цього спочатку всі абсолютні величини зрушень ранжуються, а потім сумуються ранги. Якщо зрушення в ту чи іншу сторону відбуваються випадково, то і суми їх рангів виявляться приблизно рівними. Якщо ж інтенсивність зрушень в одну сторону більше, то сума рангів абсолютних значень зрушень в протилежну сторону буде значно нижче, ніж це могло б бути при випадкових змінах.

Для якісних змінних (шкали найменувань) взаємозв'язок визначався за допомогою критерію χ^2 -Пірсона з побудовою таблиць спряженості. Таблиця спряженості - засіб представлення спільного розподілу двох змінних, що використовується для дослідження зв'язку між ними. Вона є найбільш універсальним засобом вивчення статистичних зв'язків, так як в ній можуть бути представлені змінні з будь-яким рівнем вимірювання. З використанням таблиць спряженості також визначались відносні ризики та співвідношення шансів з розрахунком довірчих інтервалів. Довірчий інтервал - це інтервал, у межах якого з заданою довірчою імовірністю можна чекати значення оцінюваної випадкової величини.

Для виявлення клінічних предикторів гострої серцевої недостатності на першому етапі усі потенційні чинники тестувались за допомогою бінарної логістичної регресії з розрахунком нескоригованого співвідношення шансів (odds ratio) та 95% довірчих інтервалів.

За допомогою методу бінарної логістичної регресії було створено математичні моделі логістичної регресії, в яких вплив кожного показника визначався його ваговою оцінкою або відповідним коефіцієнтом рівняння регресії, які використовувались для оцінки інформативності та прогностичної значущості кожного з факторів виникнення гострої серцевої недостатності у хворих ДКМП, яка ускладнена важкою мітральною недостатністю. Формула бінарної логістичної регресії має наступний вигляд:

$$p = 1 / 1 + e^{-z} \quad ,$$

$$\text{де } z = a_n \cdot x_n + a_{n-1} \cdot x_{n-1} + \dots + a_0 \quad ,$$

p – вірогідність настання ГСН серед пацієнтів з ДКМП, які мають важку МНД;

$e = 2,718$ – експонента, основа натуральних логарифмів,

z - показник ступеню, що визначає рівень впливу врахованих чинників;

$a_{1...n}$ – вагові коефіцієнти рівняння регресії;

$x_{1...n}$ – показники, що впливають на виникнення ГСН

Значення $p = 0,5$ свідчить про рівну ймовірність настання або ненастання події, в даному випадку гострої серцевої недостатності серед пацієнтів з ДКМП, які мають важку Мнд. При значенні $p < 0,5$ ймовірність виникнення ГСН незначна, при $p > 0,5$ – навпаки.

Для побудови кривих виживання використовувався метод Kaplan-Meier, достовірність відмінностей між кривими визначалася за допомогою критерію log-rank. Відмінності вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$.

Для визначення порогових значень використовувався метод ROC-аналізу. Вираховували відношення шансів (ВШ) при значенні параметра нижче і вище порогового рівня і його 95% довірчий інтервал (ДІ). Як пороговий рівень використовували значення, яке забезпечувало найбільшу суму чутливості і специфічності. Чутливість відображає частку досліджуваних, для яких подія настала і які точно ідентифіковані методом, який застосовується. Специфічність відображає частку пацієнтів, для яких подія не настала і які точно ідентифіковані методом, який застосовується.

Результати статистичної обробки даних представлені у вигляді таблиць і діаграм, виконаних в програмі SPSS.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ДИЛАТАЦІЙНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ, УСКЛАДНЕНОЮ ВТОРИННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНИХ КЛАПАНІВ ТА АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛІКУВАННІ

В основі вивчення клінічних проявів дилатаційної кардіоміопатії, яка ускладнена вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів лежить аналіз клінічних даних 144 пацієнтів, які пройшли обстеження та медикаментозне лікування в ДУ «Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова НАМН України» з 01.01.2007 по 01.01.2017 рр. Оптимізована медикаментозна терапія у пацієнтів з ДКМП, які мають важку МНд, є обов'язковим першим етапом лікування. Тому, вивчення особливостей клінічного прояву було проведено на групі медикаментозного лікування та групі хірургічного лікування на доопераційному етапі. Вивчення безпосередніх та віддалених результатів медикаментозного лікування проводили на 84 хворих ДКМП з важкою мітральною недостатністю, які були віднесені до групи медикаментозного лікування.

3.1 Клінічна характеристика хворих ДКМП, ускладненою вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів

Гендерними особливостями досліджуваної групи виявилось перевага пацієнтів чоловічої статі над пацієнтами жіночої статі - 100 (69,4%) та 44(30,6%) випадків відповідно. При аналізі розподілу пацієнтів по різним віковим категоріям встановлено, що воно відрізняється від нормального, причому відмінність статистично значима (тест Колмогорова – Смірнова на нормальність розподілу $p=0,001$). Завдяки наявності кривої нормального розподілу на діаграмі також добре видно, що розподіл асиметричний і візуально суттєво відрізняється від нормального (рис. 3.1). Таким чином,

більш коректним та інформативним в даному випадку буде представлення середнього значення по віку у вигляді медіани та інтерквартильної широти, які становили 50,2 (38-62) років. Статистично значимих відмінностей по віку між чоловіками 53(38-61) та жінками 55(37-64) не виявлено ($p=0,523$). В даному розділі та наступних опис середніх значень за групами, розподіл яких відрізняється від нормального, виконується таким же чином.

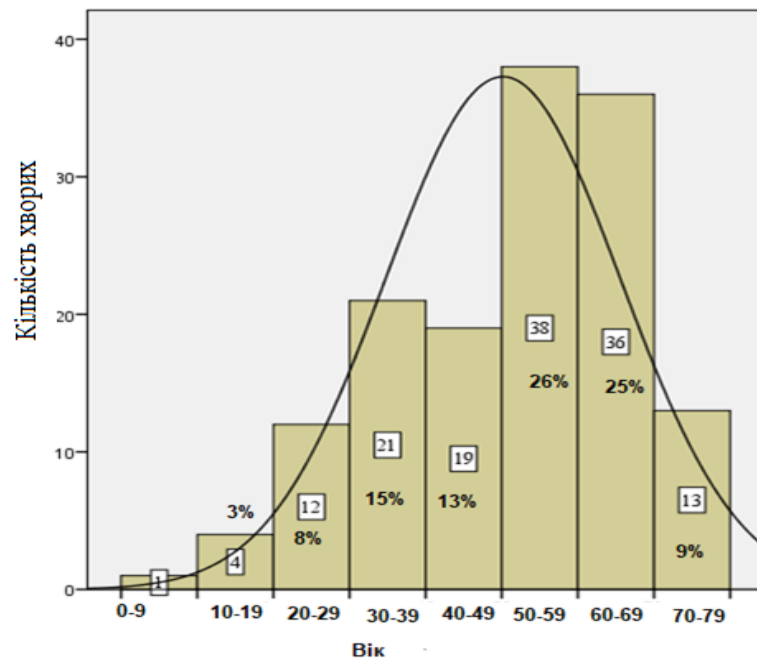


Рис. 3.1. Розподіл за віком хворих з дилатаційною кардіоміопатією, ускладненою вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів (N=144).

При аналізі розподілу за віком найбільша кількість пацієнтів 74(51,4%) знаходяться в 6-7 десятиліттях життя. В четвертій – п'ятій декадах життя знаходиться 40(27,8%) хворих.

На момент госпіталізації всі пацієнти були симптоматичні. Медіана тривалості симптоматичного періоду ДКМП становила 12(6,0 - 16,0) міс. Проаналізувавши скарги пацієнтів, визначено, що всіх пацієнтів з ДКМП турбувала знижена толерантність до фізичного навантаження. Обмеження фізичного навантаження звичайно супроводжувалось задишкою: виражену задишку відмічали у 98(68,1%) хворих, помірну у 46(31,9)% хворих. У

8(5,6%) пацієнтів, які були госпіталізовані в декомпенсованому стані з ознаками гострої серцевої недостатності, спостерігалася задишка у спокої. На периферійні набряки скаржилось 87(60,4%) пацієнтів. Скарги на порушення ритму серця та кашель турбували 43(29,9%) та 35(24,3%) пацієнтів відповідно (табл.3.1).

Табл. 3.1

Питома вага скарг у пацієнтів з ДКМП

Скарги	Кількість хворих (N=144)	
	п	%
Обмеження фізичного навантаження	144	100
Задишка: помірна виражена	46	31,9
	98	68,1
Периферійні набряки	87	60,4
Порушення ритму серця	43	29,9
Кашель	35	24,3

Серед супутніх захворювань найчастішими були хронічне обструктивне захворювання легень — у 9 (6,3 %) випадках. Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі та цукровий діабет спостерігався у 4(2,8%) та 1(0,7%) пацієнтів відповідно.

При вивченні результатів лабораторних досліджень периферичної крові у хворих ДКМП було виявлено, що рівні гемоглобіну та еритроцитів були розподілені нормально, середні значення становили 139,4(18,9) г/л та 4,9(0,6) $\times 10^{12}$ /л відповідно(табл.3.2). Медіани рівнів лейкоцитів та еозинофілів становили 7,0(5,5-8,8) $\times 10^9$ /л та 1,0(0 – 3,9) $\times 10^9$ /л відповідно. Значення медіани швидкості осідання еритроцитів становило 5(3-10) мм/год.

При аналізі функції нирок, медіана сечовини та креатиніну крові становила 8,0 (6,4-11,8)ммоль/л та 112,5 (94,5-143,0)мкмоль/л відповідно. Перевищення референтних значень сечовини та креатиніну спостерігалось в 69(47,9%) та 75(52,1%) випадках, що свідчить про наявність ниркової недостатності.

При аналізі функції печінки, медіана загального білірубін у становила 27,5(17,0-40,0)мкмоль/л. Перевищення референтних значень загального білірубін у спостерігалось у 86(59,7%) випадках, що свідчить про наявність печінкової недостатності. При аналізі рівня глюкози крові медіана становила 5,4(4,8-6,1) ммоль/л. Перевищення референтних значень глюкози спостерігалось у 19(13,2%) випадках, що свідчить про наявність ознак порушення вуглеводного обміну.

При аналізі рівня лактату, медіана становила 1,8 (1,6-2,0)ммоль/л. Перевищення референтних значень лактату спостерігалось у 6(4,2%) випадках, що свідчить про порушення на рівні мікроциркуляції тканин. При аналізі рівня NT-proBNP медіана становила 2600(2133-3200) пг/мл, що свідчить про наявність важкої хронічної серцевої діяльності.

Табл. 3.2

Результати лабораторних досліджень периферичної крові у хворих
ДКМП(N=144)

Показник	Значення
Гемоглобін, г/л(SD)	139,4(18,9)
Еритроцити, $\times 10^{12/л}$ (SD)	4,9(0,6)
Лейкоцити, $\times 10^9/л$ (Q1-Q3)	7,0(5,5-8,8)*
Еозинофіли, $\times 10^9/л$ (Q1-Q3)	1,0(0 – 3,9)*
ШОЕ, мм/год (Q1-Q3)	5(3-10)*
Сечовина, ммоль/л(Q1-Q3)	8,0 (6,4-11,8)*
Креатинін, мкмоль/л(Q1-Q3)	112,5(94,5-143,0)*
Загальний білірубін, мкмоль/л(Q1-Q3)	27,5 (17,0-40,0)*
Загальний холестерин, ммоль/л(Q1-Q3)	3(3,0-3,6)*
Тригліцериди, ммоль/л(Q1-Q3)	1(1,0-1,2)*
Глюкоза, ммоль/л(Q1-Q3)	5,4(4,8-6,1) *
Лактат, ммоль/л(Q1-Q3)	1,8 (1,6-2,0)*
NT-proBNP, пг/мл (Q1-Q3)	2600(2133-3200)*

Примітка: *- показники, які мають розподіл, що відрізняється від нормального.

Вірусологічні та імунологічні дослідження сироватки крові встановили, що імуноглобуліни G до Епштейн-Барра вірусу були у 31(21,5%) випадку, а до цитомегаловірусу в 30(20,8%) випадках та до герпес вірусу в 26(18,1%)

випадках. Антитіла до антигенів кардіоміоцитів були виявлені у 2(1,4%) випадках, циркулюючі імунні комплекси у 8(5,6%) випадках(табл.3.3).

Табл. 3.3

Частота виявлення сироваткових імуноглобулінів G до кардіотропних вірусів у пацієнтів з ДКМП

Показник	Кількість хворих (N=144)	
	п	%
IgG до Епштейн-Барра вірусу	31	21,5
IgG до цитомегаловірусу	30	20,8
IgG до герпес вірусу	26	18,1

Таким чином, найчастіше у пацієнтів з ДКМП виявляли сироваткові імуноглобуліни G до Епштейн-Барра вірусу та цитомегаловірусу, що вказує на те, що в них був перенесений інфекційний процес в анамнезі.

У більшості пацієнтів не вдалося встановити етіологічні чинники, тому ці спостереження було віднесено до категорії ДКМП ідіопатичного генезу - 130(90,3%) випадків. Частота токсичної та перипартальної кардіоміопатії становили 11(7,6%) та 3(2,1%) випадків відповідно (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Етіологічні фактори дилатаційної кардіоміопатії

Етіологічний фактор	п	%
Токсичний вплив	11	7,6
Перипартальна кардіоміопатія	3	2,1
Ідіопатична	130	90,3
Всього	144	100,0

Оцінюючи показники гемодинаміки у хворих на момент госпіталізації, реєстрували значне підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) — медіана ЧСС 83(72,8-90,0) ударів за 1 хв. Крім того, встановлено, що 40(27,8%) хворих мали постійну форму фібриляції передсердь, а 24(16,7%) пацієнта мали атріовентрикулярну блокаду I ст. (табл.3.5). Ознаки блокади

лівої ніжки пучка Гіса спостерігалась у наступних варіантах: неповна – 32(22,2%) випадків та повна - 27(18,8%) випадків. Медіана тривалості комплексу QRS дорівнювала 120 (110-140)мс. Тривалість комплексу QRS ≥ 150 мс була у 26(18,1%) пацієнтів.

Таблиця 3.5.

Особливості розподілу результатів електрокардіографічного дослідження хворих ДКМП, ускладнених недостатністю атріовентрикулярних клапанів

Показник	п	%
Постійна форма фібриляції передсердь	40	27,8
Синусовий ритм	72	50,0
АВ-блокада І ст	24	16,7
Неповна блокада ЛНПГ	32	22,2
Повна блокада ЛНПГ	27	18,8
Необхідність електрокардіостимуляції у	32	22,2
Всього	144	100

Таким чином, синусовий ритм був лише в 50% хворих ДКМП, 27,8 % пацієнтів мали постійну форму миготливої аритмії, а в 22,2% пацієнтів був імплантований штучний водій ритму серця.

Всім пацієнтам було виконано ЕХОКГ обстеження та оглядова рентгенографія. Селективна коронарографія виконана за показами, в т.ч. за віком (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Розподіл пацієнтів за методами променевого дослідження

Методи дослідження	Кількість пацієнтів	%
Ультразвукове обстеження серця	144	100
Селективна коронарографія	102	70,8
Оглядова рентгенографія ОГК	144	100

Ехокардіографічне обстеження виконали у всіх пацієнтів трансторакально, у 50 пацієнтів – черезстравохідним способом під час операції. За даними еходоплерографії, у всіх пацієнтів була важка недостатність мітрального клапана. Супутня регургітація на тристулковому клапані реєструвалась в 142(98,6%) випадках, серед них незначна ТНд була в 36(25,0%) випадків, помірна ТНд – 66(45,8%) випадків та важка ТНд – 40(27,8%) випадків(табл.3.7).

Таблиця 3.7

Ступінь регургітації на атріовентрикулярних клапанах у хворих ДКМП

Показник	Кількість хворих N=144	
	п	%
Важка МНд	144	100
Ступінь супутньої ТНд:		
- незначна	36	25,0
- помірна	66	45,8
- важка	40	27,8

Значення КДІ ЛШ, КСІ ЛШ та ударного індексів (УІ), ФВ ЛШ та розрахункового СТЛА відрізнялись від нормального (табл.3.8).

Таблиця 3.8.

Кількісні дані ехокардіографічного дослідження у хворих ДКМП(N=144)

Показник	Значення
КДІ ЛШ, мл/м ² (Q1-Q3)	141,5(117,3-172,8)
КСІ ЛШ, мл/м ² (Q1-Q3)	103,0(80,0-126,8)
Ударний індекс, мл/м ² (Q1-Q3)	39,0(30,3-46,8)
ФВ ЛШ, % (Q1-Q3)	27,0(23,0-31,6)
СТЛА, мм рт. ст.(Q1-Q3)	55,0(48,0-65,0)
Поперечний розмір лівого передсердя, см	5,5(5,0-6,0)
Поперечний розмір правого передсердя, см	5,2(5,0-6,0)

Розподіл значень фракції викиду лівого шлуночка наглядно представлено на гістограмах (рис. 3.2). При детальному аналізі розподілу значень фракції викиду ЛШ виявлено, що вона була в межах від 13% до 39%. У більшості пацієнтів ФВ була від 20 до 29% - 76(52,8%) спостережень. Фракція викиду лівого шлуночка $\geq 30\%$ спостерігалась у 53(36,8%) випадках та ФВ $< 20\%$ у 15(10,4%) пацієнтів відповідно.

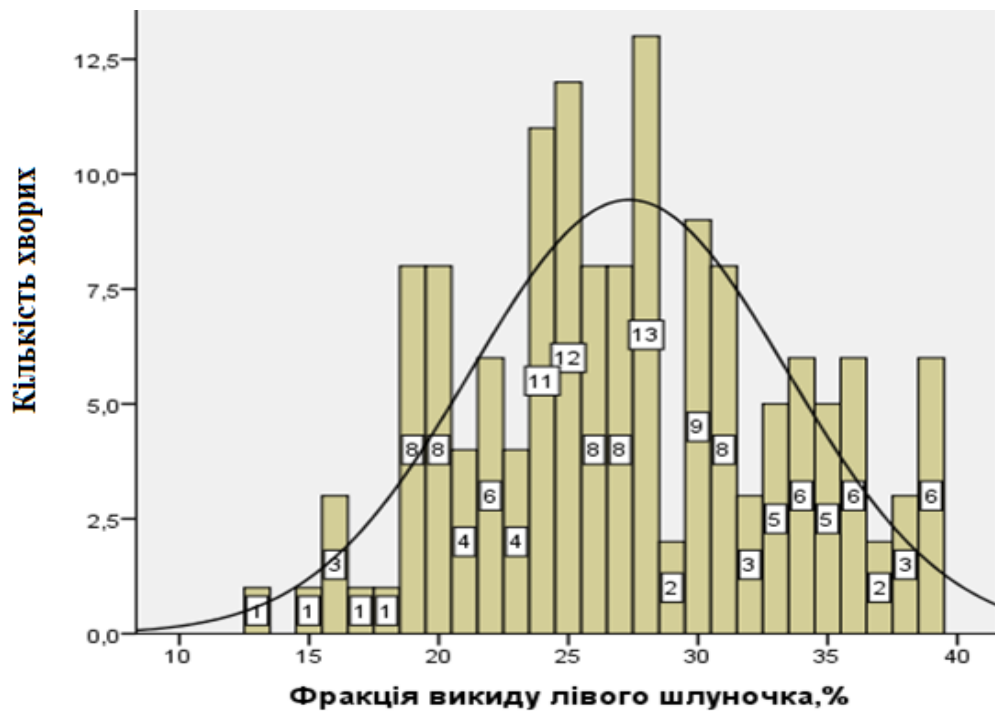


Рис. 3.2. Розподіл значень фракції викиду лівого шлуночка у хворих з дилатаційною кардіоміопатією з кривою нормального розподілу (N=144).

При аналізі показників КДІ ЛШ виявлено достатньо велику різницю в розповсюдженні показника, тобто відхилення від середнього значення, що свідчить про суттєву неоднорідність пацієнтів з ДКМП та різному характеру перебігу захворювання. Так, КДІ ЛШ знаходився в діапазоні від 68 до 280 мл/м². Найбільша кількість пацієнтів (115- 79,9%) мали КДІ ЛШ в межах 100-200 мл/м², КДІ ЛШ > 200 мл/м² був у 17(11,8%) випадках, КДІ ЛШ < 100 мл/м² був у 12(8,3%) випадках (рис.3.3).

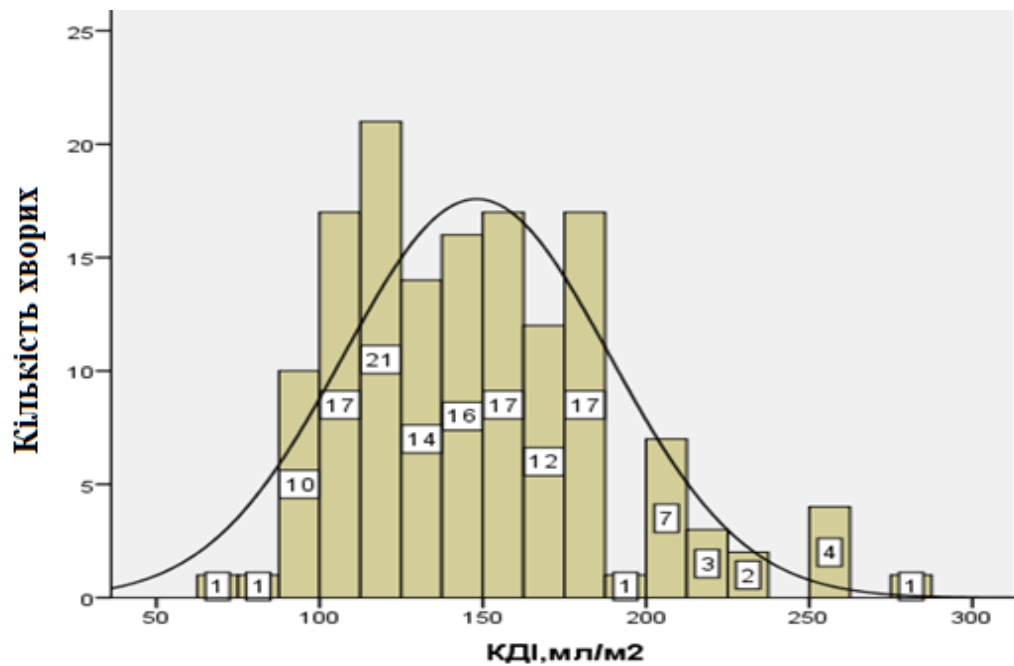


Рис. 3.3. Розподіл значень кінцево-діастолічного індексу у хворих з дилатаційною кардіоміопатією з кривою нормального розподілу (N=144).

Отже, всі пацієнти із ДКМП мали ознаки глобального ремоделювання лівого шлуночка, проявом якого є збільшені КДІ ЛШ та КСІ ЛШ-141,5(117,3-172,8) мл/м² та 103,0(80,0-126,8) мл/м² відповідно, ознаки систолічної дисфункції ЛШ, проявом якої є значне зниження ФВ ЛШ – 27,0(23,0-31,6)%.

Згідно Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) важка систолічна дисфункція лівого шлуночка була у пацієнтів з КДІ ЛШ ≥ 97 мл/м², КСІ ЛШ ≥ 43 мл/м² та ФВ ЛШ $< 30\%$. Важка дилатація ЛП та ПП була визначена при наявності передньо-заднього розміру ЛП $\geq 5,2$ см та поперечного розміру ПП $\geq 5,5$ см.

Враховуючи вищезазначені граничні кількісні значення ознаки важкої систолічної дисфункції ЛШ спостерігались у 91(63,2%) хворих, ознаки важкої дилатації ЛШ у 134(93,1%), ЛП у 103(71,5%) та ПП у 58(40,3%) пацієнтів відповідно (табл.3.9).

Таблиця 3.9.

Питома вага важкої систолічної дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів з ДКМП(N=144)

Показник	Градація показника	n	%
Фракція викиду лівого шлуночка , %	1 < 30	91	63,2
	2 ≥ 30	53	36,8
Кінцево-діастолічний індекс, мл/м ²	1 < 97	10	6,9
	2 ≥ 97	134	93,1
Кінцево-систолічний індекс, мл/м ²	1 < 43	1	0,7
	2 ≥ 43	143	99,3
Поперечний розмір ЛП, см	1 < 5,2	41	28,5
	2 ≥ 5,2	103	71,5
Поперечний розмір ПП, см	1 < 5,5	86	59,7
	2 ≥ 5,5	58	0,3

Під час проведення ехокардіографічного дослідження у 61(42,4%) пацієнта було виявлено електромеханічну асинхронію шлуночків. Так, у 45(31,3%) була внутрішньошлуночкова асинхронія, у 41(28,5%) –передсерно-шлуночкова асинхронія та у 35 (24,3%) - міжшлуночкова асинхронія.

При рентгенографічному дослідженні органів грудної клітини у всіх пацієнтів оцінювався кардіоторакальний індекс, а також наявність рентгенологічних ознак запалення легенів, набряку легенів, наявності рідини в плевральній порожнині та вторинних ателектазів легень. Встановлено, що медіана значення кардіоторакального індекса становила 0,64(0,6-0,68), що свідчить про значну дилатацію лівих та правих відділів серця.

Найчастішими знахідками на рентгенограмах пацієнтів досліджуваної групи були: ознаки венозного застою в малому колі кровообігу і кардіомегалії у 128 (88,9%) пацієнтів були виявлені, односторонній гідроторакс – у 34(23,6%) пацієнтів, двосторонній гідроторакс – у 20(13,9%) пацієнтів.

Всім хворим у віці старше 40 років була проведена коронарографія. З результатів дослідження виявлено, що гемодинамічно значимих (>50% просвіту) уражень коронарних артерій не було. Під час проведення рентгенконтрастних досліджень серця та магістральних судин було встановлено, що у пацієнтів з ДКМП медіани значення кінцево-діастолічного тиску лівого (18 (15-25)мм рт ст.) та правого (15,0 (10-20) мм рт ст.) шлуночків перевищували референтні значення (табл. 3.6.). Також підвищеними були показники початково діастолічного тиску лівого та правого шлуночків, а саме 5 (0-10) мм рт ст та 5(1-12) мм рт ст відповідно. Крім того, зареєстроване підвищення тиску в легеневій артерії (43 (35-50)мм рт ст.), що дещо нижче ніж за даними ехокардіографічних показників.

Всі пацієнти включені в дослідження мали ознаки серцевої недостатності. За класифікацією Стражеско-Василенко, найбільша кількість хворих мали ІІБ стадію серцевої недостатності 104 (72,2%). СН ІА була виявлена у 32(22,2%), та в 8 (5,6%) пацієнтів була гостра серцева недостатність (табл.3.10).

Табл. 3.10.

Ступінь серцевої недостатності у хворих з ДКМП

Ступінь серцевої недостатності	Кількість хворих (N=144)	
	п	%
СН І А	32	22,2
СН І Б	104	72,2
Гостра серцева недостатність	8	5,6

Відповідно до класифікації Нью-Йоркської Асоціації Серця (NYHA) пацієнти були розділені на 3 функціональні класи: ІІ ФК. – 21 (14,6%), ІІІ ФК. –115 (79,9%), ІV ФК. – 8 (5,6%) випадків.

3.2 Особливості клінічних проявів у хворих ДКМП з імплантованими кардіо-ресинхронізуючими пристроями в анамнезі

Серед 32 пацієнтів з електрокардіостимуляторами у 26(18,1%) випадках імплантований прилад для серцево ресинхронізуючої терапії, у 3 (2,1%) пристрій для серцево ресинхронізуючої терапії з функцією дефібрилятора та у 3(2,1%) двокамерний ШВРС з частотною адаптацією(табл.3.11).

Табл. 3.11

Питома вага імплантованих електрокардіостимуляторів у пацієнтів з ДКМП

Показник	Кількість хворих(N=144)	
	п	%
Серцево-ресинхронізуючий прилад	26	18,1
Серцево-ресинхронізуючий прилад з функцією дефібриляції	3	2,1
Двокамерний ШВРС	3	2,1

Серцева ресинхронізаційна терапія може покращити функцію серця у правильно відібраних пацієнтів, полегшити симптоми, покращити самопочуття і знизити ризик госпіталізації з приводу загострення СН та смертність. Не всі пацієнти добре відповідають на СРТ.

У всіх 29 пацієнтів після СРТ зберігалась виражена недостатність мітрального клапана та знижена фракція викиду лівого шлуночка (ФВ-25%), тому можна збуло робити висновок, що в цій групі пацієнтів СРТ була неефективною.

Встановлено, що у пацієнтів із ДКМП, в яких зберігається важка МНд на тлі СРТ, більша частота виникнення ГСН на госпітальному етапі ($p=0,030$). Достовірної різниці по іншим якісним клінічним характеристикам не було виявлено(табл.3.12).

Таблиця 3.12

Порівняльний аналіз за якісними клінічними характеристиками хворих на ДКМП в залежності від застосування серцевої ресинхронізуючої терапії в анамнезі

Показники		n	Без СРТ n=115 (79,8%)		СРТ n=29 (20,2%)		χ^2	p
			n	%	n	%		
Стать	Чоловіки	100	80	69,6	20	69,0	0,004	0,95
	Жінки	44	35	30,4	9	31,0		
ГПМК в анамнезі	Немає	140	112	99,4	28	96,6	0,06	0,806
	Є	4	3	2,6	1	3,4		
Легенева гіпертензія	Нема	51	41	35,7	10	34,5	0,014	0,906
	Є	93	74	64,3	19	65,5		
Тристулкова недостатність	Відсутня	2	1	0,9	1	3,4	3,262	0,353
	Незначна	36	29	25,2	7	24,1		
	Помірна	66	50	43,5	16	55,2		
	Важка	40	35	30,4	5	17,2		
НУНА	Іст.	22	18	15,7	4	13,8	0,17	0,918
	Шіст.	114	91	79,1	23	79,3		
	ІVст	8	6	5,2	2	6,9		
ГСН	Нема	136	111	96,5	25	86,2	4,696	0,030
	Є	8	4	3,5	4	13,8		
Ступінь серцевої недостатності	СН II А	32	26	22,6	6	20,7	4,7	0,095
	СН II Б	104	85	73,9	19	65,5		
	ГСН	8	4	3,5	4	13,8		

Аналізуючи кількісні клінічні характеристики 29 хворих на ДКМП, в яких використовувалась СРТ встановлено, що медіана терміну після імплантації становила 36 (3,5-60) місяців, пацієнти достовірно відрізнялися по наступним характеристикам: вищими значеннями віку (p-0,020), меншою частотою серцевих скорочень (p-0,004), нижчими показниками гемоглобіну (p-0,017), вищим рівнем ШОЕ (p-0,000). На рівні тенденції була різниця по кінцево-діастолічному та кінцево-систолічному індексу. (табл.3.13).

Таким чином, було виявлено, що частота виникнення ГСН на госпітальному етапі у пацієнтів з ДКМП на етапі медикаментозного лікування, які мають важку мітральну недостатність після СРТ, була 13,8%, а в групі без СРТ – 3,5%.

Таблиця 3.13

Порівняльний аналіз за кількісними клінічними характеристиками хворих на ДКМП залежно від застосування серцевої ресинхронізуючої терапії в анамнезі

Показники (Q1-Q3)	Без СРТ	СРТ	p
Вік, роки	51(37-61)	60(50,5-64,5)	0,020
Тривалість симптоматичного періоду, місяці	12(6-16)	12(5,0-12,0)	0,755
ЧСС, уд/хв	84(75-92)	72(66,0-86,0)	0,004
СТЛА, мм рт.ст.	55(48-65)	50(45,0-60,0)	0,302
СТЛА при інвазивному дослідженні(мм рт.ст.)	43(35-50)	45(35,0-50,0)	0,586
КДІ ЛШ, мл/м ²	139(117-170)	160(122,5-183,0)	0,130
КСІ ЛШ, мл/м ²	98(79-125)	113(83,5-141,5)	0,143
Ударний індекс, мл/м ²	39(31-45)	42,0(30,0-49,5)	0,515
Фракція викиду, %	28(24-32)	25(20,5-31,5)	0,254
Кардіо-торакальний індекс	0,64(0,59-0,69)	0,65(0,61-0,68)	0,317
НЖЕЛ (%)	78(70-87)	75(65,0-85,5)	0,543
Сечовина, ммоль/л	7.6(6,4-11,2)	9,9 (7,1-14,2)	0,266
Креатинін, мкмоль/л	112(96-140)	120 (92,0-165,5)	0,431
Загальний білірубін, мкмоль/л	28(17-38)	24,0 (16,5-46,5)	0,684
Лактат, ммоль/л	1,9(1,7-2,35)	2,0 (1,7-2,6)	0,532
Гемоглобін, г/л	141(129-153)	133(119-147)	0,017
ШОЕ, мм/год	4(3-9)	10(5-12)	0,000
NT-proBNP, пг/мл	2560(2133-3200)	2658(2247-3310)	0,636

Таким чином, було виявлено, що частота виникнення ГСН на госпітальному етапі у пацієнтів з ДКМП на етапі медикаментозного лікування, які мають важку мітральну недостатність після СРТ, була 13,8%, а в групі без СРТ – 3,5%. Було розраховано, що відношення шансів виникнення гострої серцевої недостатності(ГСН) склало 4,44(95% довірчий інтервал(ДІ)-1,039-18,971), а відносний ризик ГСН дорівнює 4,0(95% ДІ -1,054-14,915). Оскільки відносний ризик дорівнює 4.0, а 95% ДІ відносного ризику не має 1, можна вважати, що у пацієнтів з ДКМП, в яких зберігається виражена мітральна недостатністю після СРТ , ризик виникнення гострої серцевої в 4 рази вищий ніж у пацієнтів де не було показів до застосування СРТ.

Таким чином, серед пацієнтів з ДКМП на етапі медикаментозного лікування, у яких зберігається мітральна недостатність важкого ступеня після застосування СРТ, ймовірність виникнення гострої серцевої недостатності на госпітальному етапі в чотири рази вища ніж у пацієнтів з ДКМП, яким СРТ не показана і не використовувалась.

3.3 Особливості клінічних характеристик хворих ДКМП, ускладненою вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів в залежності від методу лікування

При порівнянні якісних та кількісних характеристик в залежності від подальшого методу лікування було визначено наступні відмінності між групами.

Якісні клінічні характеристики хірургічної та медикаментозної груп представлені в табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Порівняльний аналіз якісних клінічних характеристик залежно від методу лікування

Показники		N	Хірургічне лікування n=60		Медикаментозне +СРТ n=84		χ^2	p
			n	%	n	%		
ГПМК	Нема	140	58	96,7	82	97,6	0,118	0,732
	Є	4	2	3,3	2	2,4		
ТНд	Відсутня	2	0	-	2	3,4	5,2	0,157
	Незначна	36	11	18,3	25	29,8		
	Помірна	66	28	46,7	16	45,2		
	Важка	40	21	35,0	19	22,6		
НУНА	Iст.	22	8	16,7	14	16,7	1,692	0,429
	IIIст.	114	47	79,8	67	79,8		
	IVст	8	5	3,6	3	3,6		
ГСН	Нема	136	58	96,7	78	92,9	0,968	0,325
	Є	8	2	3,3	6	7,1		

На основі проаналізованих даних встановили, що пацієнти хірургічної та медикаментозної груп лікування не відрізнялися за якісними клінічними характеристиками.

Кількісні характеристики пацієнтів, в залежності від методу лікування представлені в таблиці 3.15.

При порівнянні по віку виявили, що групи між собою не відрізнялися. Натомість у пацієнтів в групі хірургічного лікування медіана тривалості симптоматичного періоду була вищою ($p=0,004$).

При порівнянні електрокардіографічних показників виявили, що у пацієнтів з групи хірургічного лікування були вища ЧСС та ширший комплекс QRS ($p=0,006$ та $p=0,013$ відповідно).

При порівнянні ЕхоКГ показників виявили, що пацієнти з групи хірургічного та медикаментозного лікування не відрізнялися за кінцево-діастолічним та кінцево-систолічним індексами. Натомість у пацієнтів з хірургічної групи були вищими СТЛА($p=0,003$) та фракція викиду лівого шлуночка($p=0,048$) порівняно з групою медикаментозного лікування.

Таблиця 3.15

Порівняльний аналіз кількісних показників залежно від методу лікування

Показники (Q1-Q3)	Хірургічне лікування n=60	Медикаментозне +СРТ n=84	p
1	2	3	4
Вік, роки	53,5(37,0-64,8)	54,5(40,3-60,8)	0,604
Тривалість симптоматичного періоду, місяці	12(10,0-16,0)	10(5-16)	0,004
ЧСС, уд/хв	85,5-(75-107,8)	82(71-86)	0,006
Ширина QRS, мс	120(110-140)	120(100-138)	0,013
СТЛА, мм рт ст	60(50,0-70,0)	50(45,0-60,0)	0,003
СТЛА при інвазивному дослідженні(мм рт.ст)	45(40,0-50,0)	40(35,0-50,0)	0,029
КДІ ЛШ, мл/м ²	140(120,5-180,0)	139(116,0-168,0)	0,299
КСІ ЛШ, мл/м ²	103(83,3-130,8)	98(79,0-121,0)	0,447
Ударний індекс, мл/м ²	41,0(34,3-48,0)	37(30,0-44,8)	0,026
ФВ ЛШ, %	28(25,0-33,5)	25,5(22,0-31,0)	0,048

1	2	3	4
Діаметр лівого передсердя, мм	5,7(5,2-6,1)	5,4(5,0-5,8)	0,011
Діаметр правого передсердя, мм	5,6(5,0-6,0)	5,0(4,8-5,6)	0,002
НЖЕЛ (%)	73,5(64,3-83,0)	80(70,3-90,0)	0,026
Сечовина, ммоль/л	7,6(6,4-11,2)	8,5 (6,4-13,3)	0,496
Креатинін, мкмоль/л	102(94-130)	118(94-153)	0,068
Загальний білірубін, мкмоль/л	29(18,3-41,0)	26,0 (16,3-39,0)	0,174
NT-proBNP, пг/мл	2830(2425-3513)	2530(2133-3000)	0,024
Лактат, ммоль/л(Q1-Q3)	2,4(2,0-2,7)	1,8(1,6-2,0)	0,001

При порівнянні розмірів лівого та правого передсердя виявили значущо більші показники в групі хірургічного лікування($p=0,011$ та $p=0,002$ відповідно).

У пацієнтів групи хірургічного лікування виявили значущо вищі концентрації NT-proBNP та лактату($p=0,024$ та $p=0,001$ відповідно) порівняно з пацієнтами групи медикаментозного лікування.

Отже, у пацієнтів групи хірургічного лікування показники систолічного тиску в легеневій артерії були вищими, розміри лівого і правого передсердь були більшими. Разом із тим показники ремоделювання ЛШ та якісні клінічні характеристики не відрізнялися між групами. Натомість, серед пацієнтів з групи хірургічного лікування були вищими концентрації NT-proBNP та лактату.

3.4 Режими медикаментозної терапії

Лікування ХСН у пацієнтів ґрунтувалося на рекомендаціях Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності та здійснювалося препаратами наступних клініко-фармакологічних груп: інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори та діуретики. Інгібітори АПФ та β -адреноблокатори є терапією першої лінії у пацієнтів із ДКМП ускладненою недостатністю атріовентрикулярних клапанів. Всі пацієнти повинні отримувати цільові або максимально переносні дози.

Діуретики рекомендовані хворим з фізикальними ознаками та/або скаргами, пов'язаними із застоєм та набряками. Антикоагулянти(варфарин) призначалися для профілактики тромбемболізму у всіх пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь та оцінкою за шкалою CHA₂DS₂ VASc ≥ 2 балів(табл.3.16).

Цільова доза для еналаприлу - 20 мг 2 р/д, лізиноприлу – 20-35 1р/д, раміприлу - 10 мг 1р/д, для бісопрололу - 10 мг 1р/д, карведілолу - 25 мг 2 р/д, метопрололу - 200 мг 1 р/д, небівололу - 10 мг 1 р/д.

Добовими дозами діуретиків були фуросемід (стартова доза 20-40мг, постійна доза 40-240 мг), торасемід (стартова доза 5-10мг, постійна доза 10-20 мг).

Таблиця 3.16

Перелік медикаментозних препаратів, які використовувались, і частота їх застосування для лікування хворих на ДКМП

Препарат	Кількість пацієнтів(N=144)	
	п	%
інгібітори АПФ	144	100,0
бета-блокатори	125	86,8
діуретики	93	64,6
антикоагулянти	44	30,1
аміодарон	22	15,3

Таким чином, у 83,3% пацієнтів з ДКМП було поєднання бета – блокаторів та інгібіторів АПФ.

При детальному аналізі випадків призначення діуретиків, виявлено, що частота застосування сечогінних препаратів визначалася ФК і збільшувалася з його зростанням (рис.3.4). Так, діуретики були призначені у 5(23,8%) серед 21 з II ФК, у 82(71,3%) з 115 пацієнтів з III ФК та в 8(100%) з IV ФК.

Таким чином, всі пацієнти з ДКМП, отримували оптимізовану медикаментозну терапію (включаючи СРТ за показами) згідно сучасних клінічних рекомендацій по лікуванню хронічної серцевої недостатності, але на фоні цього лікування зберігалась важка мітральна недостатність, тобто

вона була рефрактерна(стійка) до медикаментозного лікування(включаючи СРТ).

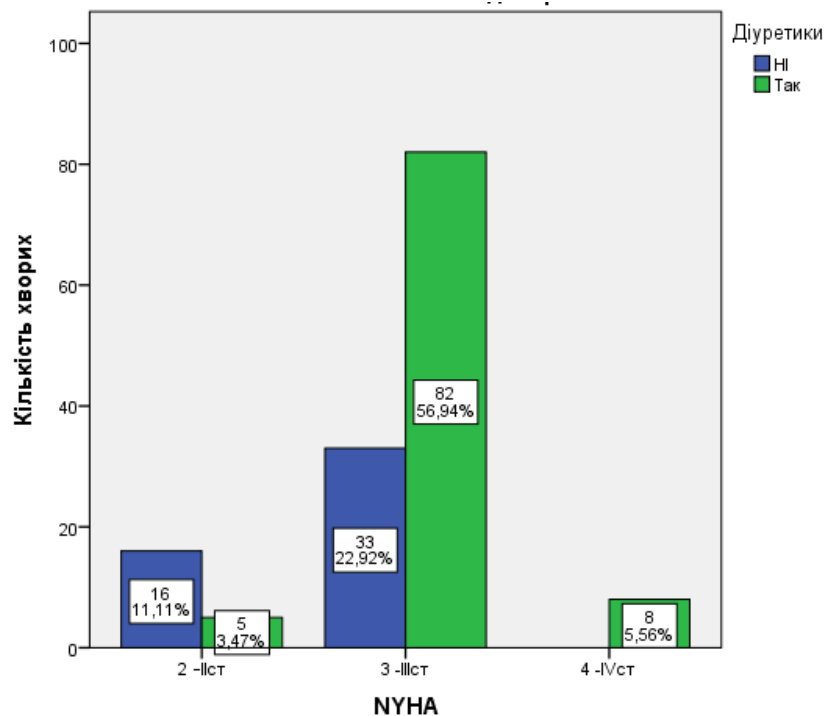


Рис. 3.4 Діаграма розподілу частоти призначення сечогінних препаратів та ФК, у пацієнтів ДКМП(N=144).

3.5 Аналіз безпосередніх результатів медикаментозного лікування у хворих ДКМП з важкою мітральною недостатністю

Аналіз клінічного перебігу був проведений у 84 пацієнтів з ДКМП, які мали важку МНд, рефрактерну до медикаментозного лікування(включаючи СРТ за показами). В досліджуваній групі у 6 (7,1%) пацієнтів була ГСН, яка потребувала застосування інотропних препаратів умовах відділення інтенсивної терапії та реанімації(ВРІТ). Встановлено, що ГСН виникла внаслідок гострої декомпенсації хронічної серцевої недостатності на госпітальному етапі. Фактично ці 6 пацієнтів, ускладнених появою ГСН, відображає ту частину хворих, в яких медикаментозне лікування не покращує стан пацієнта, а призводить до наростання СН та потребі використання інотропних препаратів. У ВРІТ пацієнти отримували добутамін(медіана дози

2[1,5-2]мг/кг/хв), норадреналін (медіана дози 0,3[0,2-0,3]мг/кг/хв). Виявлено, що у в 5(83,3%) пацієнтів, які були госпіталізовані у ВРІТ, ефекту від медикаментозної терапії не було, що призвело до летальних випадків. Таким чином встановлено, що в групі медикаментозного лікування госпітальна летальність була 5(6,0%) випадків. Причинами смерті 5 пацієнтів на госпітальному етапі за результатами патологоанатомічних досліджень були ГСН, яка в одному випадку поєднувалась з генералізованим сепсисом(*Klebsiella pneumoniae*).

Катастрофічний за наслідками перебіг ДКМП у пацієнтів з ознаками ГСН на госпітальному етапі, які знаходились на медикаментозному лікуванні (включаючи СРТ) спонукав до вивчення та виявлення можливих факторів ризику гострої серцевої недостатності по відношенню цієї групи пацієнтів.

З метою виявлення факторів ризику ГСН були застосовані статистичні методи багатфакторного регресійного аналізу.

Завдяки тому, що змінна в нашому випадку була дихотомічною, то для дослідження вибраний метод бінарної логістичної регресії, який дозволяє виявити незалежні змінні (фактори ризику) і ступінь їх впливу на залежну змінну, тобто розрахувати ймовірність настання (або ненастання) події виходячи з цих змінних, які можуть бути як кількісними, так і якісними.

В якості вихідних факторів аналізувались стать, вік пацієнтів, коморбідні захворювання, ЧСС, ширина QRS, наявність блокади лівої ніжки пучка Гіса, тристулкова недостатність, легенева гіпертензія, КДІ ЛШ та КСІ ЛШ, ФВ ЛШ, кардіо-торакальний індекс, ЖЄЛ та НЖЄЛ, показники сечовини, білірубіну, креатиніну, NT- proBNP, АЛТ, АСТ, лактату та глюкози.

При порівнянні якісних клінічних характеристик було виявлено, що хворі ДКМП із ознаками ГСН достовірно відрізнялися більшою частотою реєстрації гострого порушення мозкового кровообігу(ГПМК) в анамнезі ($p<0,017$) та наявністю легеневої гіпертензії ($p<0,032$). На рівні тенденції була наявність тристулкової недостатності($p=0,092$) (табл.3.17).

Таблиця 3.17

Порівняльний аналіз якісних клінічних характеристик у хворих ДКМП із важкою МНд в залежності від розвитку гострої серцевої недостатності на госпітальному етапі в групі медикаментозного лікування

Показники		N	Кількість хворих (N=84)				χ^2	p
			Без ГСН n=78 (92,9%)		ГСН n=6 (7,1%)			
			п	%	п	%		
Стать	Чоловіки	64	59	75,6	5	83,3	0,182	0,670
	Жінки	20	19	24,4	1	16,7		
ГПМК анамнезі	Нема	82	77	98,7	5	83,3	5,674	0,017
	Є	2	1	1,3	1	16,7		
Легенева гіпертензія	Нема	35	35	44,9	0	-	4,615	0,032
	Є	49	43	55,1	6	100		
Тристулкова недостатність	Відсутня	2	1	1,3	1	16,7	6,441	0,092
	Незначна	25	24	30,8	1	16,7		
	Помірна	38	36	46,2	2	33,3		
	Важка	19	17	21,8	2	33,3		

Таким чином, встановлено, що якісними чинниками, які впливали на появу гострої серцевої недостатності у пацієнтів із ДКМП з важкою МНд в групі медикаментозного лікування є гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі та легенева гіпертензія.

При порівнянні кількісних клінічних характеристик було виявлено, що хворі ДКМП із ознаками ГСН достовірно відрізнялися більш тривалим симптоматичним періодом($p=0,001$), більшою частотою серцевих скорочень($p=0,041$), вищим систолічним тиском в легеневій артерії ($p<0,003$), вищим систолічним тиском в ЛА при інвазивному дослідженні ($p<0,000$), вищою концентрацією NT-proBNP($p<0,000$) та лактату($p<0,004$) в плазмі крові. На рівні тенденції було менше значення фракції викиду лівого шлуночка ($p=0,109$)(табл.3.18).

Таблиця 3.18

Порівняльний аналіз якісних клінічних характеристик у хворих ДКМП із важкою МНд в залежності від розвитку ГСН на госпітальному етапі в групі медикаментозного лікування

Показники	Кількість хворих(N=84)		p
	Без ГСН n=78 (92,9%)	ГСН n=6 (7,1%)	
Вік, роки(Q1-Q3)	54,5(39,5-61,3)	52,5(37,8-58,5)	0,620
Тривалість симптоматичного періоду, місяці,(Q1-Q3)	10(5-12)	26(21,8-30,3)	0,001
ЧСС, (уд/хв) (Q1-Q3)	82(71-86)	90(81,3-92,5)	0,041
КДІ ЛШ, мл/м ² (Q1-Q3)	139,5(116-168)	138(104,5-186,5)	0,972
КСІ, мл/м ² (Q1-Q3)	97(78,8-121,0)	110(104,5-186,5)	0,670
Ударний індекс, мл/м ²	37,5(30-45)	35(18,8-58,3)	0,470
ФВ ЛШ, %(Q1-Q3)	26(22-32)	22,5(19,5-26,5)	0,109
СТЛА, мм рт ст(Q1-Q3)	50(45-60)	64,5(60,0-71,3)	0,003
СТЛА при інвазивному дослідженні(мм.рт.ст)(Q1-Q3)	40(35-48)	61,0(58,0-70,3)	0,000
Кардіо-торакальний індекс(Q1-Q3)	0,65(0,60-0,68)	0,6(0,52-0,66)	0,113
NT-proBNP(пг/мл) (Q1-Q3)	2560(2088-2925)	5040(4140-5880)	0,000
Лактат(ммоль/л) (Q1-Q3)	1,8(1,6-1,9)	2,5(2,2-2,7)	0,004
Сечовина, ммоль/л	8,8(6,4-13,5)	8(6,9-12,8)	0,938
Креатинін, мкмоль/л	118,5(96-157)	110(82,5-158,5)	0,549
Білірубін загальний(мкмоль/л) (Q1-Q3)	24,5(16-38,3)	38(18,7-58,3)	0,309

Таким чином, встановлено, що серед кількісних клінічних характеристик, які впливали на появу ГСН у хворих ДКМП в групі медикаментозного лікування, найбільш достовірними виявились показники СТЛА при ЕхоКГ та інвазивному вимірюванні, концентрації NT-проBNP та лактату в крові.

З практичної точки зору необхідно розробити критерії параметричних показників, які дозволять прогнозувати виникнення ГСН у хворих ДКМП в групі медикаментозного лікування. Порогові рівні предикторів ГСН у

пацієнтів ДКМП із важкою МНд, в групі медикаментозного лікування визначені за допомогою ROC- аналізу та представлені в табл.3.19.

Таблиця 3.19

Порогові рівні детермінант гострої серцевої недостатності на госпітальному етапі в групі медикаментозного лікування хворих ДКМП з важкою МНд

Показник	Рівень	Без ГСН	ГСН	Чутливість	Специфічність	ВШ (95%ДІ)	p
СТЛА, мм рт.ст.	≤59	55	0	100%	70,5%	1.2 (1,1-1,5)	0,003
	>59	23	6				
КДІ, мл/м ²	≤133	35	2	66,7%	44,6%	1.6 (0,3-9,4)	0,583
	>133	43	4				
КСІ, мл/м ²	≤103	43	2	66,7%	55,1%	2.5 (0,4-14,2)	0,302
	>103	35					
ФВ,%	>20	63	4	66,7%	20,0%	2,1 (0,4-12,5)	0,407
	≤20	15	2				
СТЛА при інваз.досл., мм рт.ст	≤51	6	0	100%	84,6%	1.5 (1,1-2,1)	0,000
	>51	12	6				
NT-proBNP, пг/мл	≤3780	77	0	100%	87,0%	7.0 (1,1-42,9)	0,000
	>3780	1	6				
Лактат, ммоль/л	≤2,4	78	2	83,0%	100%	0,025 (0,06-0,1)	0,005
	>2,4	0	4				

Отримані наступні результати: СТЛА при ЕхоКГ понад 59 мм рт.ст. (площа під ROC-кривою 0,864, чутливість – 100%, специфічність – 70,5%, $p=0,003$), СТЛА при інвазивному вимірюванні понад 51 мм рт.ст. (площа під ROC-кривою 0,964, чутливість – 100%, специфічність – 84,6%, $p=0,000$), концентрацією NT-proBNP понад 3780 пг/мл (площа під ROC-кривою 0,994, чутливість – 100%, специфічність – 87,0%, $p=0,000$) та лактату понад 2,4 ммоль/л/ (площа під ROC-кривою 0,847, чутливість – 83,0%, специфічність – 100%, $p=0,005$).

Так, в групі медикаментозного лікування хворі ДКМП із рефрактерною важкою мітральною недостатністю, які мають СТЛА понад 51 мм.рт.ст, мали більші шанси розвитку гострої серцевої недостатності порівняно з пацієнтами з СТЛА ≤ 51 мм рт.ст із ВШ 1,5(95% ДІ 1.1-2.1, $p<0,003$).

Подібне значення мав показник СТЛА при ЕхоКГ понад 59 мм рт.ст, який збільшував ймовірність ГСН порівняно з пацієнтами з СТЛА ≤ 59 мм.рт.ст із ВШ 1,2(95% ДІ 1.1-1.5, $p < 0,002$). Обидва показники СТЛА мали високий рівень чутливості і специфічності у передбаченні ГСН (чутливість 100% і специфічність 84,6% для СТЛА при інвазивному вимірюванні та 100% і 70,5% для СТЛА при ЕхоКГ відповідно).

Діагностична цінність показника показників ФВ ЛШ, КДІ та КСІ була дещо меншою: ФВ ЛШ - чутливість 66,7%, специфічність 20,0%. ВШ 2,1 (95% ДІ 0,4-12,5); КДІ - чутливість 66,7%, специфічність 44,6%. ВШ 1,6 (95% ДІ 0,3-9,4), КСІ - чутливість 66,7%, специфічність 55,1%. ВШ 2,5 (95% ДІ 0,4-14,2).

Отже, хворі ДКМП із СТЛА при ЕхоКГ понад 59 мм рт.ст., СТЛА при інвазивному вимірюванні понад 51 мм рт.ст., концентрацією NT-проBNP понад 3780 пг/мл та лактату понад 2,4 ммоль/л/ мають високу ймовірність виникнення ГСН на госпітальному етапі при медикаментозному лікуванні.

Методом бінарної логістичної регресії, було виявлено, що концентрація NT-проBNP в крові є незалежним предиктором ГСН у хворих ДКМП із рефрактерною важкою МНд в групі медикаментозного лікування (табл.3.20).

Таблиця 3.20

Незалежні предиктори ГСН у хворих ДКМП на госпітальному етапі в групі медикаментозного лікування хворих ДКМП з важкою МНд

Предиктор	Умовне позначення	В-коэф. ^a	Wald ^b	p ^c	OR ^d	95%CI ^e
NT-проBNP, пг/мл	x_1	0,004	6,569	0,01	1,004	1-1,007
Константа		-16,78	7,598	0,006	0,000	

Примітка: а - коефіцієнт регресії; b- статистика Wald; ; c- значимість статистики Wald; d - odds ratio(відношення шансів); e- confidence interval(95% - довірчий інтервал для OR)

Математична модель прогнозування ймовірності виникнення гострої серцевої недостатності на госпітальному етапі представлена формулою:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

де $z = x_1 * 0,004 - 16,78$;

Результатом дослідження виявилася ідентифікація прогностичних факторів ризику гострої серцевої недостатності на госпітальному етапі в групі медикаментозного лікування у хворих ДКМП, які мають рефрактерну важку МНд.

3.6 Аналіз віддалених результатів медикаментозного лікування хворих на ДКМП з важкою мітральною недостатністю

Дослідження віддалених результатів медикаментозного лікування на ДКМП, яка ускладнена важкою МНд було в 75(94,9%) випадках, тому, що 4 (5,1%) пацієнта були виключені з аналізу у зв'язку з виконанням трансплантації серця. Період спостереження становив від 2 до 73 міс, середній термін спостереження - $41 \pm 18,6$ міс (медіана — 42 міс). Оцінювали розвиток смерті від будь-яких причин протягом 1, 3 та 5 років спостереження. Частота розвитку летальних випадків становила 12(16,0%) випадків після 1-го року спостереження, 36(48,0%) випадків та 50(66,7%) випадків після 3-го та 5-го років спостереження відповідно.

Найчастішою причиною летальності у віддаленому періоді була серцева недостатність (66,8%), що узгоджувалося з вихідним важким станом і тривалим перебігом ДКМП. Іншими причинами летальності, пов'язаними із серцевою діяльністю, були фатальні порушення ритму серця в 4(8,8%) випадках. Синдром гострої раптової смерті можна пояснити глобальним ремоделюванням серця(табл.3.21).

Таблиця 3.21

Результати медикаментозного лікування хворих ДКМП, ускладненою недостатністю атріовентрикулярних клапанів протягом 5 років спостереження

Стан	п	%
Хворі без розвитку кінцевої події	30	38,2
Трансплантація серця	4	5,1
Летальний випадок: - серцеві причини - несерцеві причини	45 34 11	56,7
Всього	79	100,0

Причинами 11 летальних випадків не пов'язаних із серцевою діяльністю, були у 5(11,1%) – гостре порушення мозкового кровообігу, в 3(6,7%) випадках – інфекційні ускладнення / пневмонії, у 2(4,4%) – ниркова недостатність та у 1(2,2%) - печінкова недостатність (табл.3.22).

Таблиця 3.22

Причини летальних випадків у віддалений період в групі медикаментозного лікування хворих ДКМП з важкою МНД(п=45)

Причина смерті	п	%
Прогресування серцевої недостатності	30	66,8
Порушення ритму серця, раптова смерть	4	8,8
Гостре порушення мозкового кровообігу	5	11,1
Інфекційні ускладнення/пневмонія	3	6,7
Ниркова недостатність	2	4,4
Печінкова недостатність	1	2,2

Використання методу бінарної логістичної регресії з покроковим виключенням по статистиці Вальда дозволило виділити кінцево-діастолічний

та кінцево-сistolічний індекси в якості незалежних предикторів, які впливають на 5-ти річну виживаність (табл.3.23).

Таблиця 3.23

Незалежні предиктори летальності протягом 5 років спостереження

Предиктор	Умовне позначення	В-коэф. ^a	Wald ^b	p ^c	OR ^d	95%CI ^e
КДІ ЛШ, мл/м ²	x_1	-0,051	5,089	0,024	0,950	0,9-0,99
КСІ ЛШ, мл/м ²	x_2	0,062	5,856	0,016	1,064	1,0-1,12
Константа		1,463	1,820	0,177	4,319	

Примітка: a - коефіцієнт регресії; b- статистика Wald; ; c- значимість статистики Wald; d - odds ratio(відношення шансів); e- confidence interval(95% - довірчий інтервал для OR)

Розрахована чутливість моделі становить 90.7 %, специфічність – 63.3%, що свідчить про високий рівень достовірності даної математичної моделі.

Так, наприклад, згідно отриманої методом логістичної регресії, математичної моделі, розрахунок ймовірності летального випадку протягом 5-ти років у пацієнта з ДКМП, яка ускладнена вторинною важкою мітральною недостатністю та показниками КДІ - 258 мл/м² та КСІ - 220 мл/м² має наступний вигляд:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-1.9}} = 0.86$$

$$\text{де } z = x_1 * -0,051 + x_2 * 0,062 + 1.463 = 258 * -0,051 + 220 * 0,0753 + 1.463 = 1.9.$$

Таким чином, вірогідність летального випадку протягом 5-ти років у даного хворого ДКМП при медикаментозному лікуванні становить 86 %.

Отже, на підставі наведеного у розділі 3, можна зробити наступні висновки:

Встановлено особливості клінічного прояву та перебігу захворювання в досліджуваній групі хворих. При середньому віці 50,2(38-62) років, спостерігалось перевага пацієнтів чоловічої статі – 100(69,4%). Більшість хворих знаходились в 6-7 декадах життя – 74(51,4%) спостережень. Всі хворі були симптоматичними, мали ознаки серцевої недостатності(медіана тривалості симптоматичного періоду ДКМП становила 12(6,0-16) місяців). Перевищення референтних значень креатиніну було в 75(52,1%) випадків, загального білірубіну у 86(59,7%) випадків, що свідчить про додаткову появу ознак ниркової та печінкової дисфункції. Медіана NT-proBNP становила 2600(2133-3200) пг/мл, що підтверджує наявність важкої серцевої недостатності. Синусовий ритм був лише в 72(50,0%) хворих, постійна форма фібриляції передсердь спостерігалась в 40(27,8%) випадках. В 29(20,1%) випадках пацієнти з ДКМП були після використання серцевої ресинхронізаційної терапії.

Виявлено, що згідно даних ЕхоКГ всі пацієнти мали важку МНд. Супутня ТНд середнього та важкого ступеня спостерігалась у 106(73,6%) випадках. Медіана ФВ ЛШ становила 27,0(23,0-31,6)%, при цьому більше половини хворих мали ФВ ЛШ в межах 20-29% - 76(52,8%). Тяжка систолічна дисфункція серця проявлялась в дилатації лівих відділів серця(медіана КДі ЛШ була 141,5 (117,3-172,8)мл/м²) та розвитку легеневої гіпертензії (медіана СТЛА становила 55,0(48,0-65,0) мм рт ст.).

Виявлено, що у пацієнтів з ДКМП, в яких зберігається важка МНд після застосування СРТ, ймовірність виникнення ГСН на госпітальному етапі в чотири рази вища ніж у пацієнтів з ДКМП, яким СРТ не показана і не використовувалась.

Встановлено, що у в групі медикаментозного лікування хворих ДКМП з важкою МНд частота розвитку ГСН на госпітальному етапі була у 6 (7,1%) випадках.

Виявлено, що при порівнянні якісних клінічних характеристик хворі ДКМП із ознаками ГСН достовірно відрізнялися більшою частотою

реєстрації ГПМК в анамнезі ($p < 0,017$) та наявністю легеневої гіпертензії ($p < 0,000$). На рівні тенденції була наявність ТНД ($p = 0,092$).

Встановлено, що серед кількісних клінічних характеристик предикторами ГСН у хворих ДКМП в групі медикаментозного лікування, виявились показники СТЛА при інвазивному вимірюванні, концентрація NT-proBNP та лактату в крові.

Порогові рівні предикторів ГСН були визначені за допомогою ROC-аналізу. Отримані наступні результати: СТЛА при ЕхоКГ понад 59 мм рт.ст. (площа під ROC-кривою 0,864, чутливість – 100%, специфічність – 70,5%, $p = 0,003$), СТЛА при інвазивному вимірюванні понад 51 мм рт.ст. (площа під ROC-кривою 0,964, чутливість – 100%, специфічність – 84,6%, $p = 0,000$), концентрацією NT-proBNP понад 3780 пг/мл (площа під ROC-кривою 0,994, чутливість – 100%, специфічність – 87,0%, $p = 0,000$) та лактату понад 2,4 ммоль/л (площа під ROC-кривою 0,847, чутливість – 83,0%, специфічність – 100%, $p = 0,005$).

Виявлено, що незалежним предиктором ГСН у хворих ДКМП із важкою МНД в групі медикаментозного лікування є концентрація NT-proBNP в крові.

Виявлено, що у хворих ДКМП з важкою МНД при медикаментозному лікуванні госпітальна летальність була 5(6,0%) випадків. Але, слід звернути увагу, що серед 6 хворих ДКМП в яких на госпітальному етапі виникла ГСН летальність була у 5(83,3%) випадках.

При дослідженні віддалених результатів медикаментозного лікування хворих ДКМП з важкою МНД виявлено, що частота розвитку летальних випадків становила 12(16,0%) випадків після 1-го року спостереження, 36(48,0%) випадків та 50(66,7%) випадків після 3-го та 5-го років спостереження відповідно.

Встановлено, що незалежними предикторами, які впливають на 5-ти річну виживаність у пацієнтів на медикаментозному лікуванні (включаючи

серцеву ресинхронізаційну терапію за показами) є кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний індекси.

Дані, викладені у розділі 3, представлені автором у наступних публікаціях [1][34][33].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ВТОРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНИХ КЛАПАНІВ У ХВОРИХ ДКМП

Вторинна недостатність атріовентрикулярних клапанів є ускладненням ДКМП на пізніх стадіях розвитку захворювання і виникає внаслідок дилатації та ремоделювання порожнини серця, дилатації фіброзного кільця та дислокації папілярних м'язів. Поясненням негативного прогностичного значення важкої МНд є виникнення порочного кола (vicious circle) прогресування СН та МНд: об'ємне перевантаження та розширення лівого шлуночка, внаслідок його пошкодження, призводять до розширення кільця та натягу стулок мітрального клапана (МНд), що, в свою чергу, спричиняє прогресування МНд та СН. Це порочне коло можна перервати шляхом хірургічної корекції МНд.

4.1 Показання до хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП

Обмежена кількість рандомізованих клінічних досліджень по вторинній МНд є однією із причин низького рівня доказовості рекомендацій по хірургічному лікуванню цієї патології.

Згідно Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) можна обговорити доцільність проведення ізольованого хірургічного втручання для корекції мітральної недостатності неішемічного генезу в окремих пацієнтів із важкою функціональною МНд, які мають клінічні прояви ураження клапана без позитивної динаміки, на фоні оптимальної медикаментозної терапії (включаючи СРТ).

Катастрофічний перебіг ДКМП, яка ускладнена важкою МНд, особливо при розвитку ГСН, при медикаментозному лікуванні, та відсутність можливості широкого використання трансплантації серця та пристроїв для

механічної підтримки лівого шлуночка в Україні визначає необхідність більш широкого використання хірургічного метода лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів.

В основі наших показів до хірургічної корекції атріовентрикулярних клапанів у хворих на ДКМП є:

1) незадовільні результати медикаментозного лікування в безпосередньому та віддаленому періодах, а саме: летальність 12(16,0%) випадків після 1-го року спостереження, 36(48,0%) випадків та 50(66,7%) випадків після 3-го та 5-го років спостереження відповідно.

2) катастрофічні результати медикаментозного лікування при розвитку гострої серцевої недостатності на госпітальному етапі, що підтверджується показником летальності 83,3% випадків.

Тому, показами до невідкладного хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів, крім важкої МНд, є порогові значення предикторів гострої серцевої недостатності, якими є СТЛА при ЕхоКГ понад 59 мм рт.ст., СТЛА при інвазивному вимірюванні понад 51 мм рт.ст., концентрацією NT-proBNP понад 3780 пг/мл та лактату понад 2,4 ммоль/л. Вищезазначені показники свідчать про декомпенсацію хронічної серцевої недостатності та високу ймовірність розвитку ГСН в досліджуваній категорії пацієнтів.

Отже, показаннями до хірургічного лікування вторинної МНд у хворих на ДКМП були:

- важка симптоматична вторинна МНд, стійка до медикаментозного лікування(включаючи СРТ при необхідності);

- знижена фракція викиду лівого шлуночка(15%-40%).

Показами до невідкладного хірургічного лікування були:

- поява ознак гострої серцевої недостатності;

- СТЛА при ЕхоКГ понад 59 мм рт.ст або при інвазивному вимірюванні понад 51 мм рт.ст;

- концентрація NT-proBNP понад 3780 пг/мл;

- концентрація лактату понад 2,4 ммоль/л.

Метою проведення реконструктивних втручань при важкій вторинній мітральній недостатності є уникнути або відтермінувати проведення трансплантації серця.

Також доцільність проведення реконструктивних втручань слід обговорити у пацієнтів із важкою МНд, яким протипоказана трансплантація серця(наприклад, у пацієнтів із легеневою гіпертензією).

У пацієнтів з фібриляцією передсердь(ФП) додатково до клапанної корекції доцільно виконати хірургічну абляцію, як спосіб відновлення синусового ритму. Рішення про доцільність хірургічної абляції повинно прийматись з урахуванням таких важливих факторів, як вік, тривалість ФП та розмір лівого передсердя. Для пацієнтів з ФП і факторами ризику розвитку інсульта наразі рекомендується під час проведення оперативного втручання ушивати вушко лівого передсердя.

Протипоказами до оперативних втручань були епізод виникнення гострого порушення мозкового кровообігу в терміні до 1 місяця та фракція викиду лівого шлуночка менше 15%.

4.2 Передопераційна підготовка та анестезіологічне забезпечення

За 5 днів до хірургічного втручання необхідно перевести пацієнтів з непрямих антикоагулянтів та антитромботичних препаратів на парентеральний прийом низькомолекулярних гепаринів, які вводяться двічі на день в терапевтичних дозах, з урахуванням маси тіла та функції нирок.

Прийняття рішення про проведення додаткового інтраопераційного електрофізіологічного втручання(абляція, імплантація епікардіальних електродів), засноване на об'єктивних даних та думці «команди експертів», куди входить лікар кардіолог-електрофізіолог.

При проведенні хірургічного лікування вторинної МНд у хворих ДКМП, обов'язковою умовою є наявність внутрішньоартального балонного

контрапульсатора(ВАБК), та застосування його при необхідності на періопераційному етапі.

Під час виконання хірургічного втручання обов'язково має використовуватись черезстравохідне ЕхоКГ для контролю результатів реконструктивних втручань на атріовентрикулярних клапанах. Також, обов'язковим є постійний моніторинг ЕКГ, інвазивного артеріального тиску(a. radialis), SpO₂, контроль діурезу, температури тіла та інших показників гомеостазу.

4.2.1. Особливості забезпечення захисту міокарда. Реконструктивні операції на клапанах серця з огляду на істотні зміни в міокарді потребують високих вимог до кардіопротекції, особливо у пацієнтів з вихідною зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Наш підхід до захисту міокарда полягає у застосуванні розчину «Custodiol», рецептура якого забезпечує адекватний захист міокарда при одноразовому застосуванні на час перетиснення аорти понад 100 хвилин. У всіх випадках ми застосовували комбіноване анте-ретроградне введення кардіоплегічного розчину. Першу порцію кардіоплегічного розчину ми вводили антеградно – в корінь аорти чи безпосередньо у вічка коронарних артерій, а всі наступні введення проводили ретроградно в коронарний синус. Ретроградне введення кардіоплегічного розчину при низькому тиску подачі дає змогу повніше здійснювати теплообмін у тканинах, вимити недоокислені продукти в максимально повному об'ємі. Крім того, витікаючи з гирл вінцевих артерій, охолоджений кардіоплегічний розчин додатково створює зону захисту ендокарду ЛШ та МШП, вирівнюючи температурний градієнт поміж міокардом та зовнішнім крижаним розчином.

4.3. Методика операції та види хірургічних втручань

У всіх випадках хірургічним доступом була поздовжня серединна стернотомія. Після розрізу перикарду проводили мобілізацію верхньої порожнистої вени.

Перед накладанням кисетного шва на висхідній аорті проводили її пальпаторне обстеження для визначення і уникнення ділянок можливої кальцифікації. Накладали кисети на передній поверхні висхідної аорти – для канюляції аорти(Ethibond 2.0); окремо на передній поверхні верхньої порожнистої вени і стінці правого передсердя(Prolen 3.0) – для роздільної канюляції порожнистих вен. При канюляції верхньої та нижньої порожнистих вен використовували гнучкі армовані канюлі розміром 28F та 32F відповідно. Аорту канюлювали на 0,5 – 0,8 см нижче перехідної складки перикарда по малій кривизні аорти гнучкою армованою канюлею Sorin із зігнутим наконечником 21-24Fr.

Спочатку канюлювали верхню порожнисту, потім - нижню порожнисту вену через окремий кисет на правому передсерді. Розпочинали ШК. У випадках різко дилатованого серця, коли виділення порожнистих вен і підведення під них тасьомок було технічно обтяжливим, розпочинали ШК через одну венозну канюлю, вставлену в праве передсердя, і продовжували подальші маніпуляції після зменшення розмірів камер серця.

Після досягнення повної продуктивності ШК припиняли ШВЛ та починали плавне охолодження хворого до 30°C. Обтискували тасьомки на венозних канюлях, перевіряли адекватність венозного припливу в апарат ШК, величину ЦВТ. Лівий шлуночок дренували окремою канюлею, яку проводили через розріз на верхній правій легеневій вені.

Перетискували висхідну аорту безпосередньо нижче місця її канюляції, шляхом наведеної фібриляції зупиняли серце; розпочинали антеградну подачу кардіоплегічного розчину "Custodiol" з розрахунку 30 мл об'єму на кг ваги хворого. Серце додатково обкладали льодом для додаткової локальної гіпотермії.

При вторинній МНд стулки клапанів і хорди не змінені, а мітральна недостатність виникає внаслідок пошкодження міокарду, дисбалансу між закриваючими і тягнучими силами, вторинно до змін геометрії лівого шлуночка. Таким чином, хірургічна корекція недостатності

атріовентрикулярних клапанів направлення на усунення наслідків первинної проблеми лівого шлуночка.

Нашу концепцію методів корекції вторинної МНД можна систематизувати наступним чином:

I. На рівні фіброзного кільця атріовентрикулярних клапанів – імплантація жорсткого опорного кільця, меншого розміру з метою зменшення переднавантаження лівого шлуночка та створення повноцінної коаптації.

II. На рівні хордального апарату – створенням демпферного каркасу по поздовжній осі ЛШ за допомогою РТФЕ-ниток з метою відновлення механізму закриття стулок, зрівноважуючи сили натягу та закриття, досягнення достатньої глибини коаптації стулок.

III. На рівні папілярних м'язів – зведення папілярних м'язів з метою хірургічного ремоделювання ЛШ та усунення МНД.

Три рівні хірургічної корекції спрямовані на усунення трьох основних патогенетичних механізмів, які зображені на рис. 4.1

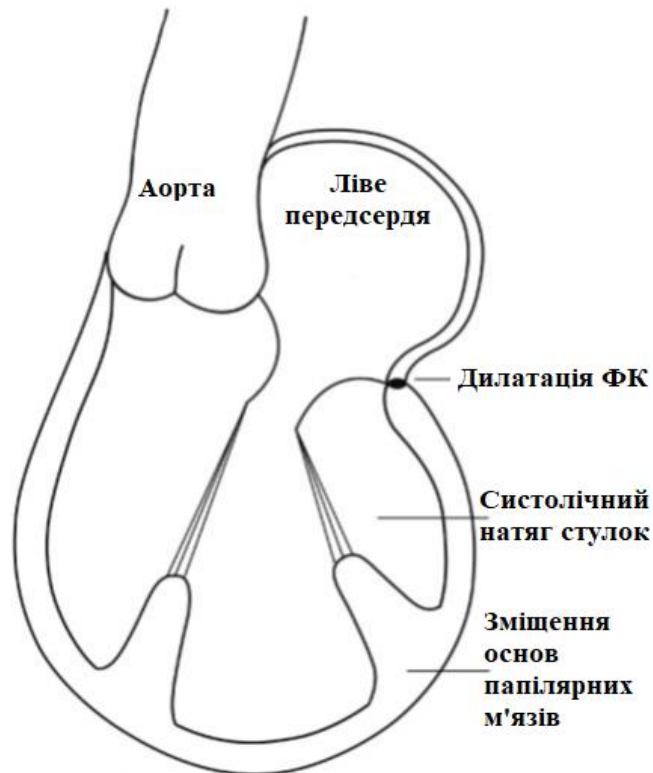


Рис.4.1. Основні патогенетичні механізми розвитку вторинної МНД.

4.3.1. Хірургічні маніпуляції на рівні фіброзного кільця атріовентрикулярних клапанів. Редукційна анулопластика шляхом імплантації опорного кільця на один-два розміри менше від розрахункового дозволяє змінити форму і зменшити розміри фіброзного кільця клапана до величин, заданих розміром і формою опорного кільця.

В структурі хірургічних втручань із 60 випадків, у 55(91,7%) пацієнтів з вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів була виконана редукційна анулопластика мітрального та тристулкового клапанів, у 5(8,3%) пацієнтів - ізольована редукційна анулопластика МК. У 3(5,0%) пацієнтів із миготливою аритмією, додатково до редукційної анулопластики було проведено хірургічну абляцію витоків легеневих вен. Також, у 21(35,0%) пацієнта додатково було імплантовано епікардіальні електроди із стероїдним просякненням для постійної стимуляції (Medtronic Capsure Epi).

Таблиця 4.1

Види та кількість проведених хірургічних втручань у хворих ДКМП

Операція	n	%
Редукційна анулопластика МК +ТК, включаючи: -додаткову хірургічну абляцію ФП - додаткову імплантацію епікардіальних електродів	55 3 21	91,7
Редукційна анулопластика МК	5	8,3
Всього	60	100

У 2 (3,3%) випадках пацієнти доставлені в операційну із палат інтенсивної терапії у важкому стані з ознаками ГСН і оперовані в ургентному порядку по життєвим показам.

Виконувались наступні етапи реконструкції мітрального клапану:

1) Доступом через праве передсердя та міжпередсердну перетинку виконувалась імплантація ригідного опорного кільця на один-два розміри меншого від розрахункового, за допомогою П- подібних швів в передсердній позиції, плетеним поліефіром 2-0 на тefлонових прокладках (6мм×3мм×1,5мм) із захватом тканини фіброзного кільця(рис.4.2).

2) в подальшому вони прошиваються через імплантоване опорне кільце та зав'язуються.

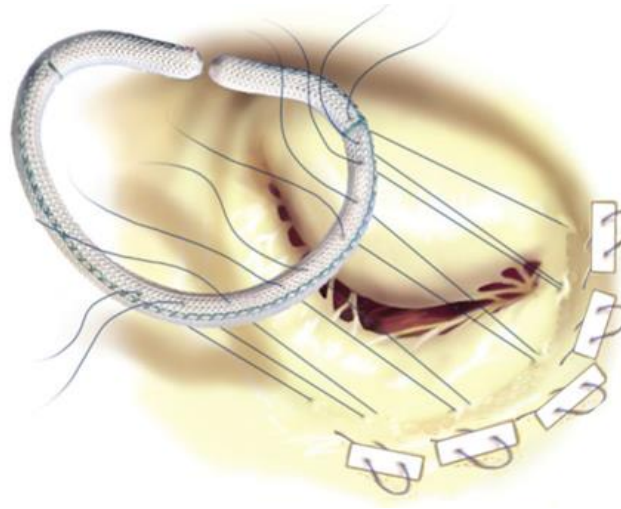


Рис.4.2. Спосіб імплантації опорного кільця в передсердну позицію при хірургічному лікуванні недостатності мітрального клапану у хворих на дилатаційну кардіоміопатію.

Для редукаційної анулопластики мітрального клапана у 35(58,3%) спостереженнях використовували жорсткі кільця SJM™ Seguin, у 11(18,3%) випадках - Carpentier—Edwards Physio, в 11(18,3%) випадках - Carpentier—Edwards classic та у 3(5,1%) випадках - сідловидне кільце SJM™ Saddle.

Аналізуючи використання опорних кілець для редукаційної анулопластики мітрального клапану, можна відмітити, що здебільшого використовувались кільця розмірами 28мм та 30 мм(табл.4.2).

Таблица 4.2.

Варіанти анулопластики мітрального клапана та розміри імплантованих опорних кілець.

Метод	Кількість спостережень	
	п	%
Редукаційна анулопластика МК з використанням опорного кільця розміром, мм:	60	100
26	14	23,3
28	25	41,7
30	21	35,0

Етапи реконструкції тристулкового клапану при вторинній тристулковій недостатності:

1) Доступом через праве передсердя виконувалось анулопластика тристулкового клапана з використанням ригідного опорного кільця. Кільце, що імплантується, є на один-два розміри меншим від розрахункового. Імплантація кільця проводилась П-подібними швами в передсердній позиції, плетеним поліефіром 2-0 на тефлонових прокладках (6мм×3мм×1,5мм) із захватом тканини фіброзного кільця.

2) в подальшому вони прошиваються через імплантоване опорне кільце та зав'язуються.

3) біля зони атріовентрикулярного вузла П-подібні шви проводяться без тефлонових прокладок (рис.4.3)

Для редукційної анулопластики ТК у 42(70,0%) спостереженнях імплантували жорсткі опорні кільця Carpentier—Edwards classic та у 13(21,7%) випадках - Edwards MC 3.

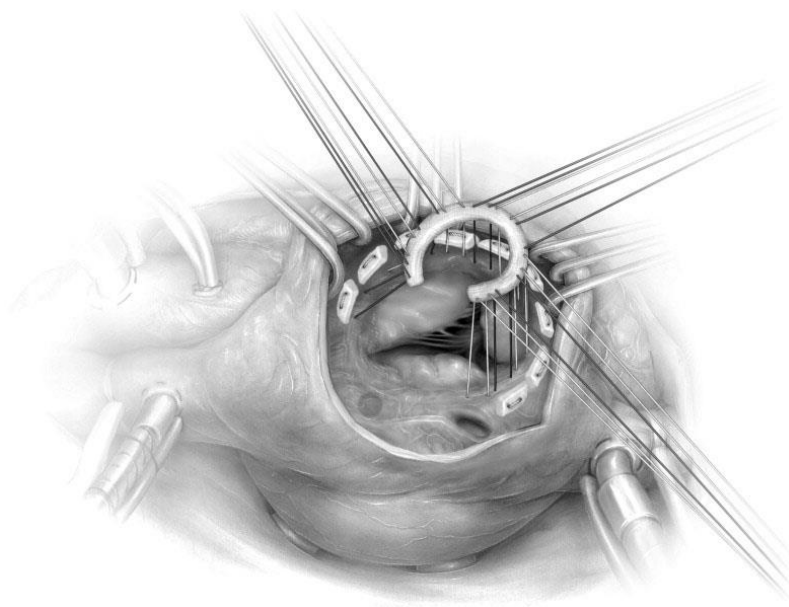


Рис.4.3. Спосіб імплантації опорного кільця в передсердну позицію при хірургічному лікуванні недостатності тристулкового клапану у хворих на дилатаційну кардіоміопатію.

Варіанти анулопластики ТК зображені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3.

Варіанти анулопластики тристулкового клапана та розміри імплантованих опорних кілець.

Метод	Кількість спостережень	
	п	%
Редукційна анулопластика ТК з використанням опорного кільця розміром, мм:	55	91,7
26	1	1,7
28	31	51,7
30	21	35,0
32	1	1,7
34	1	1,7

Аналізуючи використання опорних кілець для редукційної анулопластики тристулкового клапану, найчастіше використовувались наступні розміри: 28 мм та 30 мм.

4.3.2. Хірургічна корекція на рівні хордального апарату та папілярних м'язів. Для успішного хірургічного лікування МНД у хворих на ДКМП необхідна адекватна корекція геометричних змін мітрального комплексу. Розбалансовані сили натягу можна зрівноважити методом зведення папілярних м'язів. Саме розуміння механізмів деформації мітрального комплексу відкриває можливості хірургічної корекції, спрямованої на конкретні геометричні цілі.

З метою комплексної реконструкції мітрального клапана нами розроблена методика при якій редукційна анулопластика виконувалась в комплексі зі зведенням основ анатомічно протилежних груп папілярних м'язів РТФЕ-нитками з подальшою фіксацією їх до імплантованого опорного кільця та створенням демпферного каркасу по поздовжній осі ЛШ(патент на винахід № 104083).

Мітральна регургітація (тип ІІв за А. Carpentier) при ДКМП обумовлена: дилатацією фіброзного кільця, порушенням коаптації стулок

клапана та їх апікальним зміщенням, пов'язаним зі збільшенням та сферичною зміною форми шлуночків, як наслідок цього, розходженням місця, прикріплення папілярних м'язів в напрямку до верхівки та задньої стінки, що призводить до росту обмежуючої сили, яка гальмує рух стулок МК під час систоли лівого шлуночка та перешкоджає повному їх замиканню і є значимим фактором для несприятливого прогнозу перебігу захворювання. Новий спосіб дозволяє оптимізувати результати хірургічного лікування хворих на ДКМП за допомогою використання комплексної реконструкції МК та ремоделюванням лівого шлуночка, використовуючи фіксацію основ зведених папілярних м'язів до опорного кільця PTFE-нитками, із метою зменшення переднавантаження та досягнення достатньої глибини коаптації стулок, та проводиться максимально наближене до анатомічного відновлення підклапанного апарата, що дозволяє усунути головний патогенетичний механізм розвитку недостатності та в певній мірі зменшити об'єм дилатованого шлуночка.

Зведення папілярних м'язів для формування опорного каркаса ЛШ, додатково до редуційної анулопластики виконувались у 11 пацієнтів. Зведення папілярних м'язів ЛШ виконувалось наступним чином:

1) зі сторони лівого передсердя через мітральний клапан проводиться експозиція та оцінка стану передніх та задніх груп папілярних м'язів ЛШ;

2) виконується зведення основ анатомічно протилежних груп папілярних м'язів за допомогою 2 поперечно проведених через товщу м'яза швів із використанням PTFE (політетрафторетилен) ниток (Gore-Tex 3-0) на тефлонових прокладках (6 мм×3 мм×1,5 мм);

3) шви розташовуються від основи папілярних м'язів до їх середньої третини, по черзі зав'язуються із подальшим проведенням кінців лігатур позаду хордального апарата та виведенням їх через комісуральні зони фіброзного кільця в порожнину передсердя;

4) в подальшому вони прошиваються через імплантоване опорне кільце та зав'язуються при замкнутих стулках МК на гідропробі, при адекватній коаптації стулок клапана(рис.4.4).

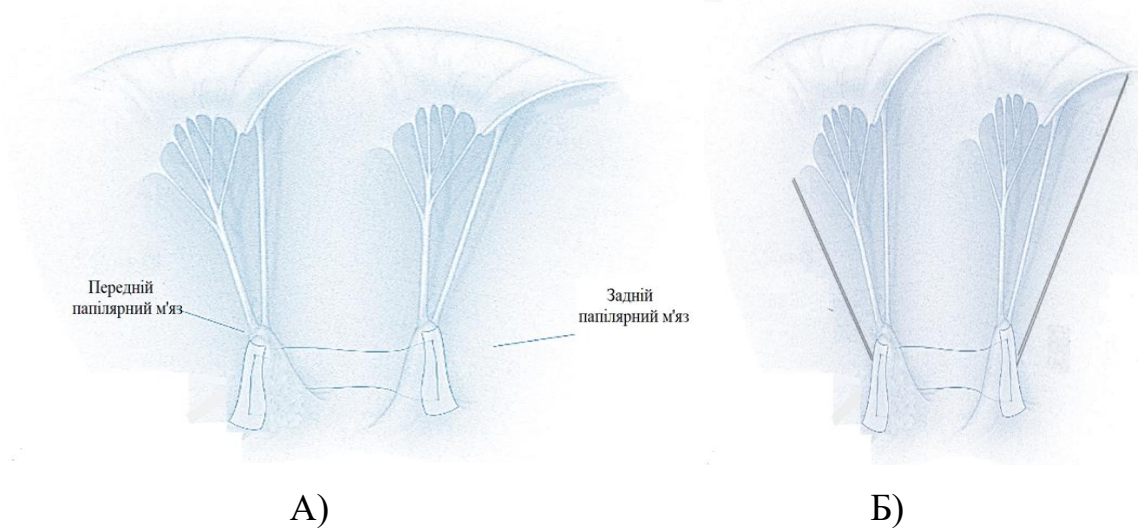


Рис.4.4. Схема зведення основ папілярних м'язів(А) та створення демпферного каркаса лівого шлуночка(Б).

Використання даної методики дозволило нам виконати максимально якісну, патогенетично обґрунтовану корекцію вторинної недостатності МК.

Компетентність МК інтраопераційно оцінювали за допомогою гідропроби.

Завершення операції. Перед зняттям затискача з аорти ретроградно заповнювали серце венозною кров'ю в положенні Тренделенбурга та проводили профілактику повітряної емболії. Знижували продуктивність апарата ШК до 300 мл/хв та знімали затискач з аорти. Якщо не наступало самостійного відновлення серцевої діяльності, то виконували деполяризацію. Реперфузія міокарду після зняття затискача з аорти проводиться на розвантаженому серці з повністю відкритими венозними дренажами та пасивній аспірації крові з лівого шлуночка дренажем, вставленим через верхню легеневу вену в порожнину ЛШ. Тривалість періоду реперфузії визначається терміном перетиснення аорти, і становить 30% від його тривалості. Паралельно проводили зігрівання хворого (з градієнтом, не вищим за 5° С).

Пасивний дренаж з ЛП видаляли, попередньо переконавшись в повній деаерації камер серця і при температурі не нижче 34°C. Поступово збільшували волемічне навантаження та починали інотропну підтримку зі стартової дози добутаміну в межах 2-3 мкг/кг/хв.

Після припинення ШК перфузат повертали хворому через аортальну магістраль апарата ШК, продовжуючи використовувати вазоплегічні препарати (нітрати), щоб швидше нормалізувати об'єм циркулюючої крові і ліквідувати циркуляторну гіпоксемию. Після того як завершилось повернення крові з апарата ШК та відбувся вихід на плато рівняння Франка-Старлінга, оптимізували показники співвідношень тисків (ЛП, ЦВТ, артеріальний тиск), обов'язково контролювали компетентність МК за допомогою черезстравохідної ЕхоКГ, проводили деканюляцію та нейтралізували гепарин повільним введенням протаміну сульфату. Після припинення штучного кровообігу проводили корекцію гіпокоагуляції введенням свіжозамороженої плазми; при необхідності застосовували гордокс (не менш як 20 000 од/кг), амінокапронову кислоту, дицинон. Інфузію донорської еритроцитарної маси вважали за доцільне при рівні гематокриту $\leq 0,25$ на етапі зігрівання хворого при водному балансі понад + 2000 мл. Місця канюляції висхідної аорти та порожнистих вен додатково укріплювали окремими швами. Підшивали до правого шлуночка тимчасові епікардіальні електроди. Краї перикарду частково ушивали, не здавлюючи серце. В порожнині перикарду по діафрагмальній поверхні залишали дренаж. Іншу трубку встановлювали в передньому середостінні за грудиною. Фіксацію країв грудини здійснювали за допомогою окремих дротяних швів у кількості 6-9. При розтині плевральних порожнин у них ставили дренажні трубочки, що виводилися до серединної лінії поруч з основними дренажами. Пошарово ушивали підшкірну клітковину та шкіру.

Тривалість застосування апарата штучного кровообігу у середньому 202,5 (39,2) хв, перетискання аорти — 124,6(25,9) хв.

4.4 Основні варіанти реконструктивних втручань на атріовентрикулярних клапанах

На підставі вибраної методики оперативного втручання досліджувана когорта пацієнтів була розподілена на дві підгрупи: ІА група – пацієнти, яким виконувалась редукційна анулопластика атріовентрикулярних клапанів за модифікованою нами методикою(49 пацієнтів); ІБ група – пацієнти, яким редукційна анулопластика виконувалась в комплексі зі зведенням папілярних м'язів та створенням демпферного каркасу ЛШ (11 пацієнтів).

При аналізі якісних клінічних характеристик достовірної різниці між підгрупами не було виявлено, але на рівні тенденції була різниця по кількостям інтраопераційній імплантації епікардіальних електродів($p=0.069$)(табл.4.4).

Таблиця 4.4.

Клінічні характеристики підгруп реконструктивних втручань на атріовентрикулярних клапанах

Показники		N	І А група n=49		І Б група n=11		χ^2	p
			n	%	n	%		
Електрокардіос тимулятор	Нема	46	37	75,5	9	81,8	0.2	0,655
	Є	14	12	24,5	2	18,2		
Легенева гіпертензія	Нема	16	13	26,5	3	27,3	0,003	0,96
	Є	44	36	73,5	8	72,7		
Тристулкова недостатність	Незначна	11	7	14,3	4	36,4	2,925	0,232
	Помірна	28	24	49,0	4	36,4		
	Важка	21	18	36,7	3	27,3		
Гостра серцева недостатність	Нема	58	47	95,4	11	100	0.464	0,496
	Є	2	2	4,1	0	-		
NYHA	IIст.	8	8	16,3	0	-	3.367	0,186
	IIIст.	48	37	75,5	11	100		
	IVст	4	4	8,2	0	-		
Імплантація епікардіальних електродів	Нема	39	34	69,4	5	45,5	2,262	0,133
	Є	21	15	30,6	6	54,5		

При аналізі кількісних клінічних характеристик було виявлено достовірну різницю по тривалості перетиснення аорти($p=0,07$) та перфузії ($p=0,02$), що пов'язано з більш тривалим по часу зведенням папілярних м'язів та формуванням демпферного каркасу ЛШ (табл.4.5).

Таблиця 4.5.

Кількісні клінічні характеристики в групах залежно від методики реконструктивного втручання.

Показники	ІА група (n=49)	ІБ група (n=11)	p
Кардіо-торакальний індекс (Q1-Q3)	0,65(0,60-0,68)	0,61(0,57-0,65)	0,125
СТЛА, мм рт ст (Q1-Q3)	60(50-70)	55(48,0-65,0)	0,495
СТЛА при інваз. дослідженні (мм.рт.ст) (Q1-Q3)	50(40-50)	43(40-50)	0,575
ФВ ЛШ, %(Q1-Q3)	28(25.0-34.5)	27(24-32)	0,579
КДІ, мл/м ² (Q1-Q3)	146(121.0-181.0)	132(118-208)	0,731
КСІ, мл/м ² (Q1-Q3)	108(84.5-136.0)	95(78-165)	0,516
НЖЕЛ (%) (Q1-Q3)	74(65-83)	72,0(58,0-83,0)	0,731
NT-proBNP(пг/мл) (Q1-Q3)	2800(2450-3350)	3200(2123-3600)	0,374
Лактат(ммоль/л) (Q1-Q3)	2,4(2,0-2,7)	2,0(1,7-2,5)	0,387
Перетиснення аорти(хв) (Q1-Q3)	120(104-140)	142(134-166)	0,07
Тривалість перфузії (хв)(Q1-Q3)	191(176-220)	230(220-240)	0,02

Таким чином, у цьому розділі ми розглянули і конкретизували показання до реконструктивних втручань на атріовентрикулярних клапанах у хворих ДКМП. Застосовані нами технічні модифікації реконструктивних втручань направлені на попередження рецидиву мітральної недостатності, зменшення переднавантаження на лівий шлуночок та ремоделювання лівого та правого шлуночків.

Дані, викладені у розділі 4, представлені автором у наступних публікаціях [3].

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ РЕКОНСТРУКЦІЇ АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНИХ КЛАПАНІВ У ХВОРИХ ДКМП

Основним напрямком дослідження описаним в цьому розділі було:

-проведення аналізу хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП в безпосередньому та віддаленому періоді;

-провести порівняльний аналіз результатів медикаментозного та хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на ДКМП у віддаленому періоді.

5.1. Післяопераційні ускладнення та аналіз летальних випадків

Ускладнений перебіг післяопераційного періоду спостерігався у 8(13,3%) хворих, в яких було зареєстровано 14(23,3%) ускладнень на 60 хірургічних втручань(табл.5.1). Але, слід зауважити, що госпітальна летальність була лише в 1(1,7%) випадку, внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу та розвитку внутрішньогоспітальної пневмонії.

Таблиця 5.1

Структура ускладнень при хірургічному лікуванні недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП

Вид ускладнення	Ускладнення		Летальність	
	п	%	п	%
Гостра серцева недостатність(ВАБК)	6	10,0		
Гостра ниркова недостатність(діаліз)	3	5,0		
Поверхнева ранова інфекція	3	5,0		
Гостре порушення мозкового кровообігу	1	1,7	1	1,7
Дихальна недостатність(ШВЛ>24год)	1	1,7		
Усього	14	23,4	1	1,7

Згідно даних табл.5.1 найчастішим ускладненням в ранньому післяопераційному періоді була ГСН, яка спостерігалась у 6(10,0%)випадках.

Гостра ниркова недостатність та поверхнева ранова інфекція спостерігались в 3(5,0%) випадках, а гостре порушення мозкового кровообігу та дихальна недостатність – 1(1,7%) випадках.

Одним із найважчих та життєвоzagрозливих станів в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів з ДКМП після кардіохірургічних втручань в умовах штучного кровообігу є ГСН, яка виникає внаслідок раптового збільшення післянавантаження на ЛШ в результаті усунення недостатності МК. Редукційна анулопластика зменшує післянавантаження на ЛШ та попереджує ГСН в ранньому післяопераційному періоді, що підтверджується невисоким відсотком виникнення ГСН(10%) в наших прооперованих пацієнтах з ДКМП, в яких була необхідність використання комбінації інотропних та вазопресорних препаратів.

Так, при детальному аналізі застосування інотропних препаратів було виявлено, що 48(80%) хворих отримували низькі дози(1-4,9 мкг/кг/хв) добутаміну, 12(20%) пацієнтів отримували середні дози(5-10 мкг/кг/хв). добутаміну. Медіана дози добутаміну була 3[2,5-4]мкг/кг/хв. Додатково до добутаміну 3(5,0%) пацієнти отримували левосимендан.

У 6(10%) пацієнтів норадреналін призначався у комбінації з інотропними засобами. Це були пацієнти з ознаками гострої серцевої недостатності в післяопераційному періоді. Медіана дози норадреналіна була 0,2[0,1-1,6]мкг/кг/хв. В більшості пацієнтів при використанні інотропних препаратів та норадреналіна вдалося відновити гемодинаміку, але в 5(8,3%) пацієнтів додатково було застосовано внутрішньоаортальну балонну контрапульсацію. Медіана застосування ВАБК була 36 год(30-120год), максимальний термін -застосування – 7 діб. Аналізуючи випадки ГСН в ранньому післяопераційному періоді слід відмітити, що серед цих 6 випадків, у 2 пацієнтів ознаки ГСН виникли ще на доопераційному етапі. Таким чином, наш досвід проведення реконструктивних втручань на атріовентрикулярних клапанах у пацієнтів з ДКМП при нестабільному гемодинамічному статусі(ГСН) да доопераційному етапі включає 2(3,3%) хворих, яким

оперативне втручання виконувалось в екстреному порядку. Результатом хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП із ГСН було стабілізація та покращення стану в одного з двох пацієнтів. В другому випадку, у пацієнтки з перипартальною кардіоміопатією, покращення систолічної функції ЛШ після проведення редуційної анулопластики мітрального та тристулкового клапанів не відмічалось, що викликало необхідність у застосування внутрішньоаортальної балонної контрапульсації в ранньому післяопераційному періоді протягом 7 діб, з подальшою імплантацією вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації (20 діб). Це дозволило стабілізувати стан, зменшити інотропну підтримку та перевести пацієнтку в Індію на успішну трансплантацію серця.

Таким чином, серед 6 пацієнтів, в яких спостерігалась ГСН в ранньому післяопераційному періоді летальних випадків не було.

В ранньому післяопераційному періоді гостре порушення функції нирок, яке потребувало застосування нирковозамісної терапії, ми спостерігали у 3(5,0%) випадках. Після проведення нирковозамісної терапії спостерігалось відновлення ниркової функції у цих пацієнтів.

У 3(5,0%) пацієнтів спостерігали гнійно-інфекційні ускладнення з боку операційної рани, що вимагало застосування тривалої санації і дренивання рани з наступним її успішним загоєнням.

Тривала штучна вентиляція легень (>24год) в ранньому післяопераційному періоді спостерігалась в 1(1,7%) випадку. Медіана штучної вентиляції легень становила 8(6-10)год.

Гостре порушення мозкового кровообігу з локальною неврологічною симптоматикою було в одному випадку. Це ускладнення було причиною летального випадку в одного пацієнта на 31 добу після оперативного втручання.

Реторакотомій з приводу післяопераційних кровотеч не було.

Медіана тривалості перебування хворих в реанімаційному відділенні була 6(5-8)діб відповідно.

Таким чином, при виконанні реконструктивних втручань на атріовентрикулярних клапанах у хворих ДКМП спостерігалась низька госпітальна летальність, яка була в 1(1,7%) випадку.

5.2. Аналіз безпосередніх результатів хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП

Рецидивом МНд ми вважали появу помірної або важкої МНд за даними ЕхоКГ у пацієнтів в післяопераційному періоді. Ступінь важкості МНд до і після операції оцінювали методом кольорового доплерівського картування. У всіх пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді відмічалось зменшення мітральної недостатності. Так, на момент виписки із клініки, у 41(69,%) пацієнтів були відсутня мітральна недостатність, а у 18(30,5%) пацієнтів відмічалась незначна мітральна недостатність. Тристулкова недостатність була відсутня у 45(76,2%) випадках, у 14(23,8%) випадках-незначна ТНд. Медіани середніх градієнтів тиску на мітральному та тристулковому клапанах після реконструктивних втручань становили 6(5-7) мм рт.ст. та 3(2-3) мм рт.ст. відповідно. Зміни ехокардіографічних показників представлені в табл.5.2.

Таблиця 5.2

Ехокардіографічні показники до та через 10 діб після оперативного втручання у хворих ДКМП (N=60)

Показник	1А(n=49)			1Б(n=11)		
	Перед операцією	Після операції	р	Перед операцією	Після операції	р
1	2	3	4	5	6	7
КДІ ЛШ, мл/м ² (Q1-Q3)	146 (121-181)	136 (108,5-164,0)	0,001	132 (118-208)	119 (103-154)	0,003
КСІ ЛШ, мл/м ² (Q1-Q3)	108 (84,5-136)	92(75,5-110,5)	0,001	95(78-165)	85(65-99)	0,033

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6	7
ФВ ЛШ, % (Q1-Q3)	28 (25.0-34.5)	34 (29-40)	0.001	27(24-27)	32(26-36)	0,007
СТЛА, мм рт ст(Q1- Q3)	60(50-70)	45 (39-50)	0.001	55(48-65)	44(40-50)	0,003
Середній Δр на МК (мм рт.ст)	-	5(5-7)	-	-	6(5-9)	
Середній Δр на ТК (мм рт.ст)	-	3(2-3)	-	-	3(3-4)	
Міжпапілярна відстань, мм	-	-	-	33(32-40)	25(24-29)	0,003

При порівнянні даних ЕхоКГ до та через 10 діб після хірургічної корекції атріовентрикулярних клапанів в обох групах можна відмітити достовірне зменшення кінцево-діастолічного, кінцево-систолічного індексів, СТЛА та достовірне підвищення ФВ ЛШ(0,000).

Медіани середніх градієнтів тиску на МК та ТК після реконструктивних втручань в групі 1А становили 5 мм рт.ст. та 3 мм рт.ст. відповідно. В групі 1Б – 6 мм.рт.ст та 3 мм рт.ст. відповідно. В наших пацієнтів в післяопераційному періоді ми не спостерігали підвищені трансмітральні градієнти. Також, у пацієнтів після корекції атріовентрикулярної недостатності ми не спостерігали обструкцію вихідного тракту ЛШ передньою стулкою МК (Systolic Anterior Motion).

Виявлено статистично значиме зменшення міжпапілярної відстані у пацієнтів в групі 1Б, яка була 33мм(32-40мм) до та 25мм(24-29мм) після оперативного втручання (p=0,003) (Рис. 5.1).

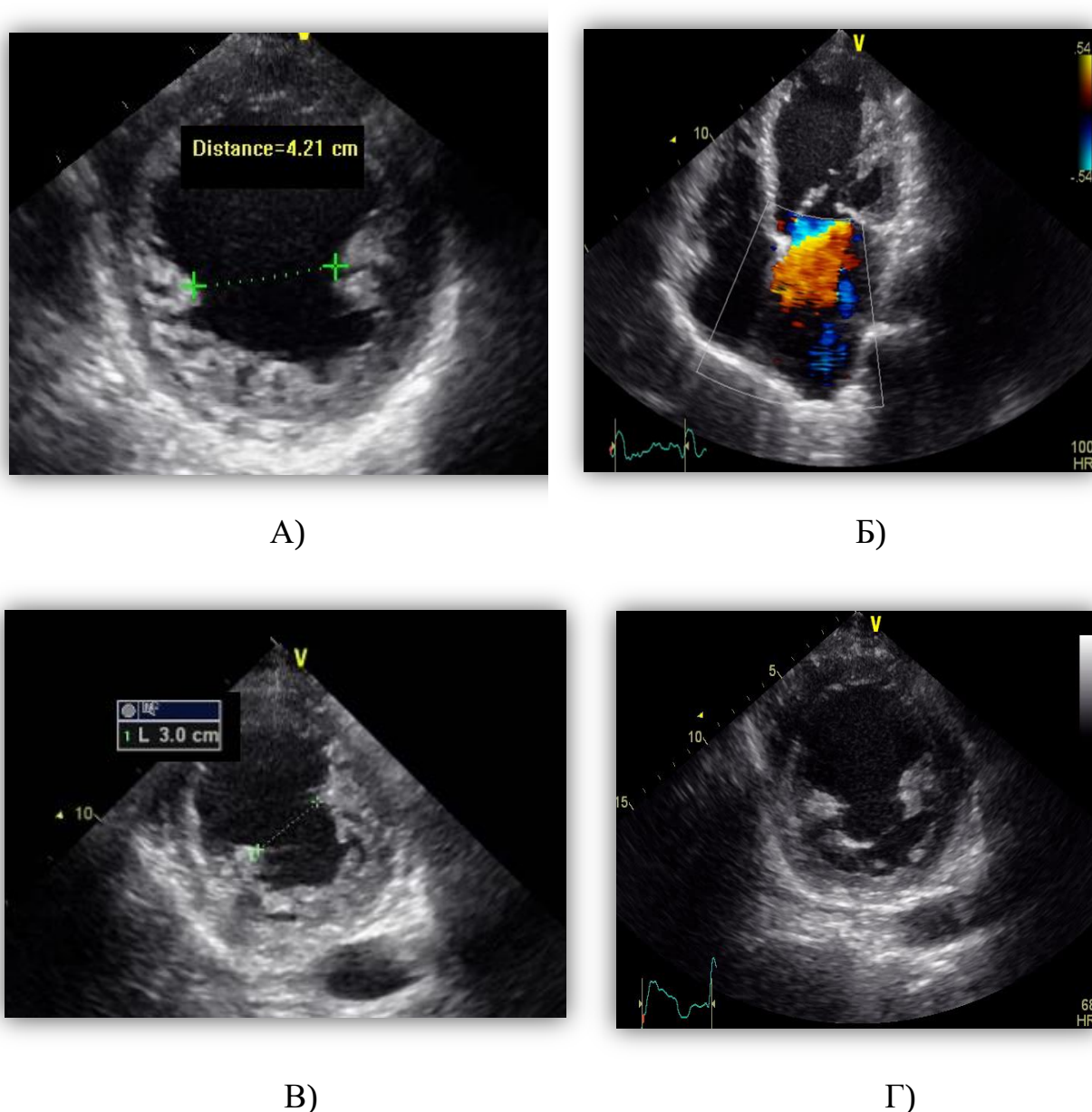


Рис.5.1 Ехокардіограми пацієнта В., 1950 р.н., ДКМП, МНд, ТНд, ГЛА, СН 2 А) Передопераційне ЕхоКГ-зображення міжпапілярної відстані ЛШ під час систоли; Б) виражена МНд; В та Г – післяопераційні ЕхоКГ, на яких продемонстровано зменшення міжпапілярної відстані ЛШ під час систоли, після виконання зведення папілярних м'язів ЛШ.

При порівнянні ступеня недостатності атріовентрикулярних клапанів у пацієнтів з ДКМП до та через 10 днів після оперативного втручання спостерігається достовірне зменшення мітральної та тристулкової недостатності ($p=0,000$) (табл.5.3).

Таблиця 5.3.

Результати хірургічного лікування пацієнтів з вторинною МНд на тлі
ДКМП у ранньому післяопераційному періоді(N=60)

Показники		Перед операцією		Через 10 днів		p
		п	%	п	%	
Мітральна недостатність	Відсутня	-	-	42	70,0	0,000
	Незначна	-	-	18	30,0	
	Помірна	-	-	-	-	
	Важка	60	100	-	-	
Тристулкова недостатність	Відсутня			46	76,7	0,000
	Незначна	11	18,3	14	23,3	
	Помірна	28	46,7			
	Важка	21	35,0			
NYHA	Iст.	8	13,3	49	81,7	0,000
	IIIст.	48	80,0	10	16,7	
	IVст.	4	6,7	1	1,7	

Також, важливо відмітити, що на момент виписки 81,7% пацієнтів знаходились в II функціональному класі за NYHA.

5.3. Аналіз віддалених результатів хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП

Дослідження віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів з ДКМП ускладненою вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів було у 57(96,6%) пацієнтів з 59 пацієнтів, які були виписані із стаціонару. На різних термінах спостереження 2 (3,4%) пацієнта були виключені з аналізу, у зв'язку з проведенням трансплантації серця. На відміну від оцінки безпосередніх результатів, при розгляді пізніх ускладнень калькуляції підлягали не всі, а лише летальні ускладнення(табл.5.4). Період спостереження становив від 8 до 65 міс, середній термін спостереження - 49 ± 16 міс (медіана — 60 міс).

Таблиця 5.4

Результати хірургічного лікування хворих ДКМП, ускладненою недостатністю атріовентрикулярних клапанів протягом 5 років спостереження

Стан	п	%
Хворі без розвитку кінцевої події	34	56,6
Трансплантація серця	2	3,4
Летальний випадок:	23	40,0
-серцеві причини	18	
- несерцеві причини	5	
Всього	59	100,0

Раптова серцева смерть була визначена, як несподівана смерть симптоматично стабільного пацієнта. Серцеву недостатність, як причиною смерті було визначено при виникненні летального випадку, незважаючи на максимальну інотропну терапію. Найчастішою причиною летальності у віддаленому періоді була серцева недостатність(69,6%), що пов'язано із прогресуванням систолічної дисфункції лівого та правого шлуночків. Іншими причинами летальності, пов'язаними із серцевою діяльністю, були фатальні порушення ритму серця в 2(8,7%) випадках. Причинами 5 летальних випадків не пов'язаних із серцевою діяльністю, були у 2(8,7%) – інфекційні ускладнення/пневмонії, в 2(8,7%) - гостре порушення мозкового кровообігу та у 1(4,3%)випадку печінкова недостатність (табл.5.5).

Таблиця 5.5

Причини летальних випадків у віддаленому періоді при хірургічному лікуванні недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП(n=23)

Причина смерті	п	%
Прогресування серцевої недостатності	16	69,6
Раптова серцева смерть	2	8,7
Гостре порушення мозкового кровообігу	2	8,7
Інфекційні ускладнення/пневмонія	2	8,7
Печінкова недостатність	1	2,2

Використання методу багатофакторного регресійного аналізу методом бінарної логістичної регресії з покроковим виключенням по статистиці Вальда дозволило виділити фракцію викиду лівого шлуночка та рівень NT-proBNP в якості незалежних предикторів, які впливають на 5-ти річну виживаність (табл.5.6).

Таблиця 5.6

Незалежні предиктори летальності в групі хірургічного лікування протягом 5 років спостереження

Предиктор	Умовне позначення	В-коеф. ^a	Wald ^b	p ^c	OR ^d	95%CI ^e
NT-proBNP(пг/мл)	x_1	0,001	4,540	0,033	1,001	1,0-1,001
ФВ ЛШ	x_2	-0,174	7,181	0,007	0,840	0,74-0,95
Константа		0.239	0,015	0,903	1,269	

Примітка: а - коефіцієнт регресії; b- статистика Wald; ; c- значимість статистики Wald; d - odds ratio(відношення шансів); e- confidence interval(95% - довірчий інтервал для OR)

Математична модель прогнозування ймовірності виникнення гострої серцевої недостатності на госпітальному етапі представлена формулою:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

де $z = x_1 * 0,001 - x_2 * 0,174 + 0.239$;

Розрахована чутливість моделі становить 89,2 %, специфічність – 52,2%, що свідчить про високий рівень достовірності даної математичної моделі.

При дослідженні віддалених результатів хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП виявлено, що частота розвитку летальних випадків була 3 (5,3%) випадки протягом 1-го року спостереження, 14(24,6%) випадків та 23 (40,4%) випадків протягом 3-го та 5-го років спостереження відповідно.

Метод актуарних кривих ми застосували для вивчення пізнього виживання хворих після хірургічного та ізолюваного медикаментозного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП.

Оцінку статистично значимих різниць між кривими виживаності виконували за допомогою log-rank-тесту(рис.5.1).

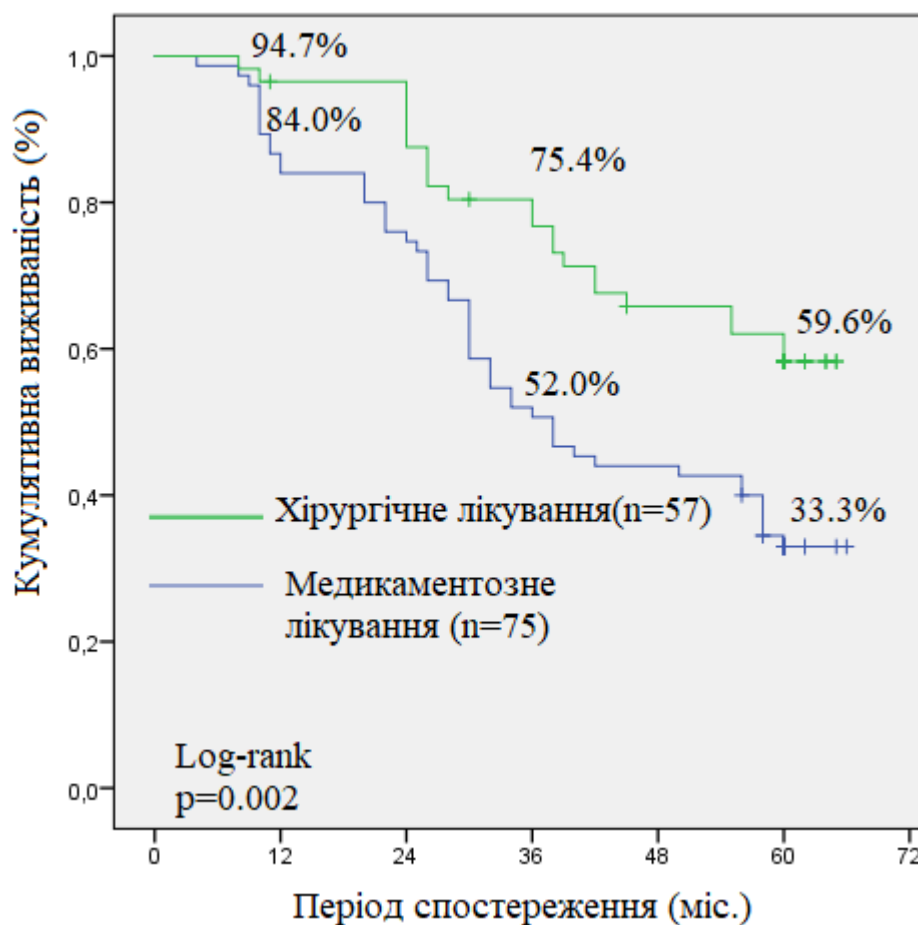


Рис.5.1. Актуарні криві виживання при хірургічному та медикаментозному лікуванні недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП.

Порівняльний аналіз віддалених результатів медикаментозного та хірургічного лікування у хворих на ДКМП, ускладненою МНд важкого ступеня, продемонстрував кращі показники виживання протягом 5 років у пацієнтів після хірургічної корекції, які становлять 59,6% проти 33,3%(p=0,002).

5.3.1. Оцінка віддалених результатів хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП за виникненням рецидиву мітральної та тристулкової недостатності. При ЕхоКГ в післяопераційному періоді рецидиву МНд та ТНд не було в жодного хворого ДКМП протягом перших трьох років спостереження.

У віддаленому періоді (через 5 років після операції) рецидив МНд був відмічений у 3(5,3%) випадках, рецидив ТНд – у 1(1,8%) випадку.

Всі випадки рецидиву МНд спостерігались в групі 1А, таким чином частота рецидиву МНд у віддаленому періоді при використанні ізольованої редукційної анулопластики становить 3(6,5%) випадків.

Використання методу багатофакторного регресійного аналізу методом бінарної логістичної регресії з покроковим виключенням по статистиці Вальда дозволило виділити КДІ ЛШ в якості незалежного предиктору, який впливає на появу рецидиву МНд у віддаленому періоді (табл.5.7).

Таблиця 5.7

Незалежний предиктор рецидиву МНд в групі ізольованої редукційної анулопластики у віддаленому періоді

Предиктор	Умовне позначення	В-коэф. ^a	Wald ^b	p ^c	OR ^d	95%CI ^e
КДІ ЛШ, мл/м ²	x_1	0,46	6,561	0,01	1,047	1,01-1,09
Константа		-11,258	8,362	0,004	0,00	

Примітка: а - коефіцієнт регресії; b- статистика Wald; ; c- значимість статистики Wald; d - odds ratio(відношення шансів); e- confidence interval(95% - довірчий інтервал для OR)

Математична модель прогнозування ймовірності виникнення гострої серцевої недостатності на госпітальному етапі представлена формулою:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

де $z = x_1 * 0,46 - 11,258$;

Розрахована чутливість моделі становить 97,7%, специфічність – 66,7%, що свідчить про високий рівень достовірності даної математичної моделі.

З практичної точки зору необхідно розробити критерії параметричних показників, які дозволять прогнозувати виникнення рецидиву МНд у віддаленому періоді. За допомогою ROC- аналізу було визначено порогове значення КДІ ЛШ понад 197 мл/м² (площа під ROC-кривою 0,977, чутливість – 100%, специфічність – 100%, $p=0,006$). Таким чином, у хворих на ДКМП, які мають важку МНд та КДІ ЛШ понад 197 мл/м² крім редуційної анулопластики МК необхідно відновлювати підклапанний апарат до більш фізіологічної конфігурації за допомогою зведення папілярних м'язів та створення демпферного каркасу, що підтверджується відсутністю рецидивів МНд у віддаленому періоді в групі 1Б.

5.3.2. Оцінка віддалених результатів хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП за зворотнім ремоделюванням, покращенням систолічної функції лівого шлуночка та зміною функціонального класу за NYHA. Покращенням систолічної функції ЛШ вважали збільшення ФВ ЛШ на 10% і більше, зменшення функціонального класу серцевої недостатності. Зворотнім ремоделюванням лівого шлуночка вважали зменшення кінцево-діастолічного індексу на 10% і більше.

Зворотне ремоделювання лівого шлуночка ми спостерігали у 29(50,9%) випадках через 1 рік, у 24(42,1%) випадках через 3 роки та у 10(17,5%) випадках через 5 років після хірургічної корекції атріовентрикулярних клапанів.

Покращення систолічної функції ЛШ ми спостерігали у 36(63,1%) випадках через 1 рік, у 24(42,1%) випадках через 3 роки та у 7(12,3%) випадках через 5 років після хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів.

У віддаленому післяопераційному періоду ми досліджували функціональний стан хворих. Важливим показником результатів хірургічного лікування став перехід хворих в інший, зазвичай вищий, функціональний клас за NYHA(рис.5.2).

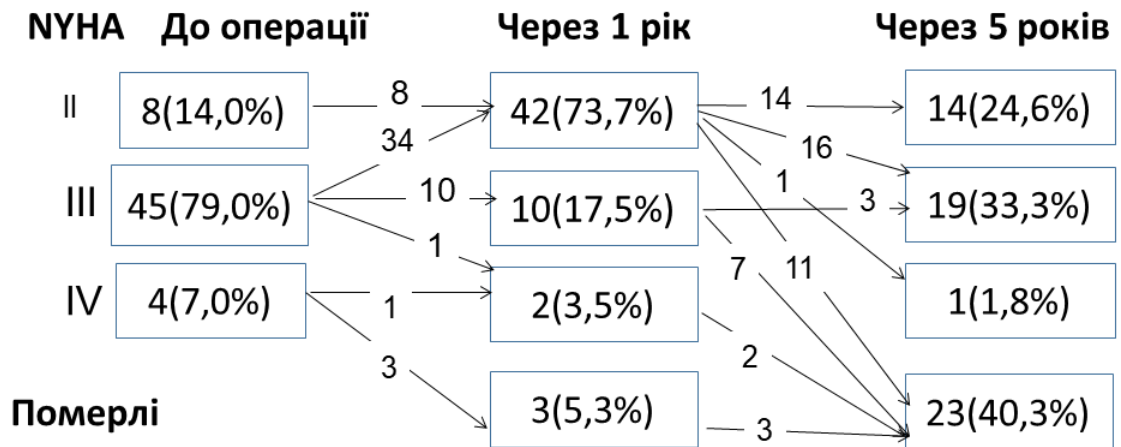


Рис. 5.2. Зміна функціонального класу NYHA в післяопераційному періоді

Як видно з рис. 5.2, 34(56,7%) хворих через 1 рік після оперативного втручання перейшло з III функціонального класу NYHA до II функціонального класу. Встановлено, що через 1 рік після оперативного втручання за функціональним станом пацієнти розподілялися таким чином: до II функціонального класу за NYHA віднесено 42(73,7%) хворих, до III ФК – 10(17,5%) хворих, до IV ФК – 2(3,5%). Перехід хворих ДКМП із нижчого функціонального класу у вищий опосередковано свідчить про зростаючі фізичні можливості і кращу якість життя хворих.

У віддаленому періоду спостереження 16 хворих з II функціонального класу знову перейшли в III ФК NYHA, що свідчить про прогресування систолічної дисфункції лівого та правого шлуночків. Виявлено, що через 5 років після хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів за функціональним станом пацієнти розподілялися наступним чином: до II функціонального класу за NYHA віднесено 14(24,6%) хворих, до III ФК – 19(13,9%) хворих, до IV ФК – 1(1,8%).

При детальному вивченні функціонального стану, покращення систолічної функції та зворотне ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ДКМП у віддаленому періоді в залежності від виду оперативного втручання було виявлено достовірну різницю між групами(табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Результати хірургічного лікування пацієнтів з вторинною МНД на тлі ДКМП у віддаленому період в залежності від виду втручання

Показники			Кількість хворих (N=34)				χ^2	p
			1А(n=26) (76,5%)		1Б (n=8) (23,5%)			
			п	%	п	%		
Зворотне ремоделювання ЛШ	Нема	4	20	76,9	4	50,0	1,33	0,05
	Є	10	6	23,1	4	50,0		
Покращення систоличної функції ЛШ	Нема	27	23	88,5	4	50,0	4,26	0,039
	Є	7	3	11,5	4	50,0		
НУНА	IIст.	14	7	26,9	7	87,5	11,5	0,003
	IIIст.	19	18	69,2	1	12,5		
	IVст	1	1	3,9	0	-		

Таким чином, у віддаленому періоді в групі 1Б більшість пацієнтів(87,5%) були віднесені до II функціонального класу за НУНА, а покращення систолічної функції та зворотне ремоделювання ЛШ спостерігалось в 50% випадках. Отже, розроблений метод хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на ДКМП, який включає редуційну анулопластику, зведення основ папілярних м'язів та формування демпферного каркасу сприяв надійному усуненню МНД та стабільному покращенню функціонального стану хворих у віддаленому періоді.

При порівнянні віддаленої виживаності в залежності від метода реконструкції атріовентрикулярних клапанів достовірної різниці між групами не виявлено, але в підгрупі 1Б вона була вищою, а саме 72,7%(рис. 5.3).

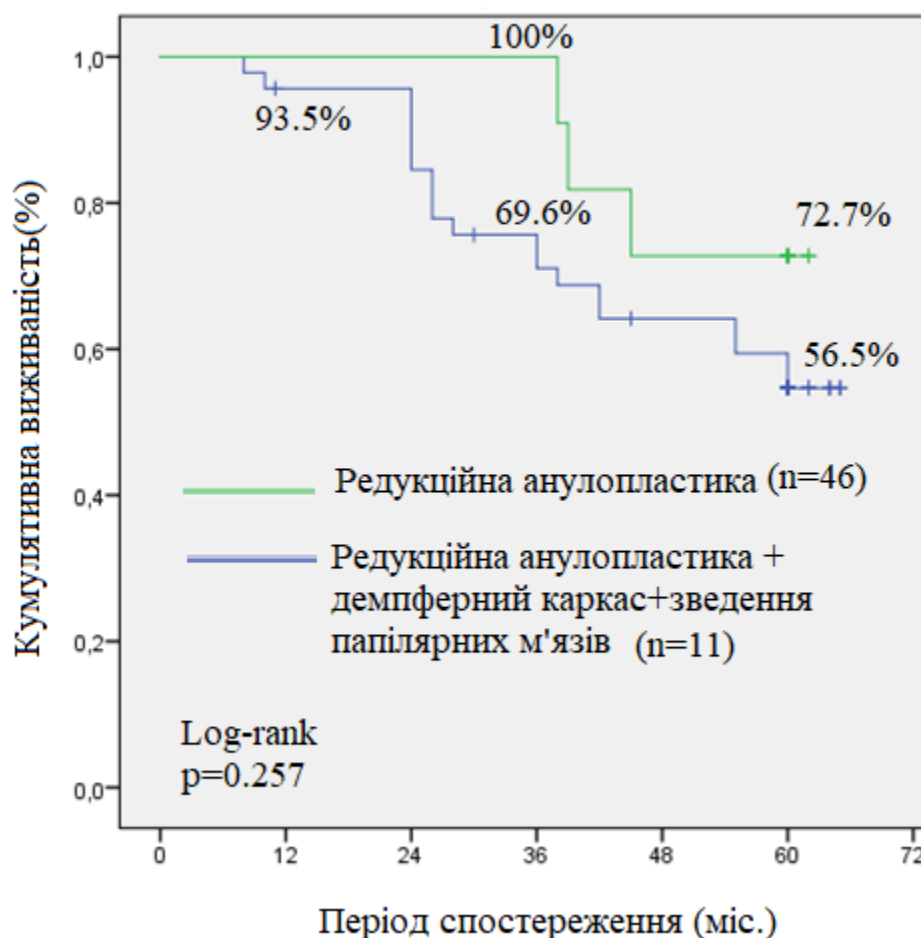


Рис.5.3. Актуарні криві виживання в залежності від методу хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих ДКМП.

Отже, на основі викладеного у розділі 5, можна зробити наступні висновки:

Вперше, узагальнено досвід медикаментозного та хірургічного лікування 144 пацієнтів з ДКМП та важкою МНд та науково доведено високу ефективність хірургічного лікування пацієнтів з ДКМП у порівнянні з медикаментозним лікуванням (включаючи серцеву ресинхронізаційну терапію за показами) вторинної важкої мітральної недостатності в сенсі нижчої летальності та кращої функціональної здатності оперованих хворих.

Удосконалення методики хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на ДКМП дозволило отримати низький показник госпітальної летальності - 1(1,7%) випадків, а виживання

пацієнтів протягом 5 років після хірургічної корекції становило 59,6% у порівнянні з 33,3% - при медикаментозному лікуванні (log rank $p=0,002$).

Виявлено, що незалежними предикторами, які впливають на 5-ти річну виживаність у пацієнтів після хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів є фракція викиду лівого шлуночка та рівень NT-proBNP.

Доведено можливість зворотного ремоделювання лівого шлуночка з покращенням систолічної функції ЛШ у пацієнтів з ДКМП після хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів ;

Виявлено, що через 1 рік після хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів 56,7% хворих перейшло з III функціонального класу NYHA до II функціонального класу.

Статистично обґрунтовано доцільність та ефективність методики зведення папілярних м'язів при корекції МНд шляхом зменшення відстані між папілярними м'язами з 33мм (32-40мм) до 25мм (24-29мм) ($p=0,003$).

У хворих на ДКМП, які мають КДІ ЛШ понад 197мл/м^2 крім редуційної анулопластики МК необхідно відновлювати підклапанний апарат до більш фізіологічної конфігурації за допомогою зведення папілярних м'язів та створення демпферного каркасу ЛШ.

Розроблений метод хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на ДКМП, який включає редуційну анулопластику, зведення основ папілярних м'язів та формування демпферного каркасу сприяв надійному усуненню МНд та стабільному покращенню функціонального стану хворих у віддаленому періоді.

Дані, викладені у розділі, представлені автором у наступних публікаціях: [4][5][33],[129][130][2].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дисертації представлені результати хірургічного та медикаментозного лікування 144 хворих ДКМП з важкою МНд.

ДКМП характеризується клінічною симптоматикою прогресуючої СН в поєднанні з ехокардіографічно діагностованою низькою скоротливістю міокарда і дилатацією ЛШ та ПШ [16]. Вторинна мітральна недостатність зустрічається у 45-75% пацієнтів із ДКМП, і, як правило, виникає на пізніх стадіях розвитку захворювання внаслідок дилатації та ремоделювання порожнини серця, дилатації фіброзного кільця та дислокації папілярних м'язів [135]. Дослідження показують, що вторинна мітральна недостатність підвищує ризик смерті в 2 рази, порівняно з відповідними пацієнтами без МНд [133].

Оптимальна медикаментозна терапія СН у пацієнтів з вторинною МНд залишається першим етапом лікування, хоча ефективність цієї стратегії залишається неоптимальною для більшості пацієнтів [110]. В сучасному фармакологічному арсеналі є певні групи препаратів та їхні комбінації із доведеною ефективністю при розвитку СН у хворих на ДКМП – β -адреноблокатори, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, інгібітори неперилізіну, антагоністи альдостерону [113]. Наразі терапія ДКМП вважається ефективною, якщо вдається усунути симптоми, поліпшити прогноз і якість життя хворих та уповільнити прогресування захворювання. При застосуванні ОМТ 20-40% хворих з ДКМП, є рефрактерними до медикаментозного лікування [5–10]. Так, наприклад, на медикаментозному лікуванні вторинної МНд 1 та 5-річна летальності становлять 20% та 50% відповідно [52]. Згідно з результатами нашого дослідження, показник госпітальної летальності при медикаментозному лікуванні пацієнтів з ДКМП, яка ускладнена важкою МНд, був 6 (7,1%) випадків. При цьому серед пацієнтів з ДКМП, які були госпіталізовані з ознаками ГСН показник госпітальної летальності був 83,3%(п'ять випадків з шести). Також, за

допомогою ROC-аналізу встановлено порогові рівні предикторів ГСН. Отримані наступні результати: СТЛА при ЕхоКГ понад 59 мм рт.ст. (площа під ROC-кривою 0,864, чутливість – 100%, специфічність – 70,5%, $p=0,003$), СТЛА при інвазивному вимірюванні понад 51 мм рт.ст. (площа під ROC-кривою 0,964, чутливість – 100%, специфічність – 84,6%, $p=0,000$), концентрацією NT-proBNP понад 3780 пг/мл (площа під ROC-кривою 0,994, чутливість – 100%, специфічність – 87,0%, $p=0,000$) та лактату понад 2,4 ммоль/л (площа під ROC-кривою 0,847, чутливість – 83,0%, специфічність – 100%, $p=0,005$). Виявлено, що незалежним предиктором ГСН у хворих ДКМП із важкою МНд в групі медикаментозного лікування є концентрація NT-proBNP в крові.

Підтвердженням низької ефективності медикаментозного лікування пацієнтів з ДКМП, яка ускладнена важкою МНд є показники летальності у віддаленому періоді, а саме показник летальності протягом 1-го року спостереження був 12(16,0%) випадків, протягом 3-го та 5-го років спостереження 36(48,0%) випадків та 50(66,7%) випадків відповідно.

Не зважаючи на негативні результати медикаментозного лікування хворих з вторинною МНд, більшість пацієнтів з вторинною МНд не піддаються іншим методам лікування, одним з яких є хірургічна корекція недостатності атріовентрикулярних клапанів [90, 97]. Поширеним способом корекції вторинної МНд є редуційна анулопластика МК кільцем зменшеного розміру [149]. Успішне лікування МНд у пацієнтів з ДКМП різко покращує симптоми, але вплив на виживання залишається суперечливим. Згідно даних літератури безпосередні результати редуційної анулопластики супроводжуються госпітальною летальністю від 0,8% до 10% випадків [26, 64, 126].

Результати нашого дослідження підтверджують, що при редуційній анулопластиці спостерігається низький рівень госпітальної летальності, а саме 1,7% випадків.

Однією із проблем, яка перешкоджає широкому розповсюджені редуційної анулопластики у хворих на ДКМП є невтішно високі показники рецидивів МНд, які можуть спостерігатися від 10 до 35% у віддаленому періоді [153-156]. Аналізуючи ці повідомлення було виявлено, що високий відсоток рецидивів спостерігався при використанні гнучких незамкнених опорних кілець [142]. Також, однією із причин рецидивів МНд є прорізування фіксуючих опорне кільце швів внаслідок використання неадекватної техніки імплантації кільця [26]. Більшість рецидивів МНд у віддаленому періоді пов'язані з персистуючим та прогресуючим ремоделюванням лівого шлуночка [72]. Згідно з результатами нашого дослідження, при використанні ізольованої редуційної анулопластики у пацієнтів з ДКМП рецидив МНд через 5 років спостереження спостерігався у 6,5% випадках у хворих після ізольованої редуційної анулопластики.

Використання методу багатофакторного регресійного аналізу методом бінарної логістичної регресії з покроковим виключенням по статистиці Вальда дозволило виділити КДІ ЛШ в якості незалежного предиктору, який впливає на появу рецидиву МНд у віддаленому періоді. За допомогою ROC-аналізу було визначено порогове значення КДІ ЛШ понад 197 мл/м² (площа під ROC-кривою 0,977, чутливість – 100%, специфічність – 100%, $p=0,006$). Таким чином, у хворих на ДКМП, які мають важку МНд та КДІ ЛШ понад 197 мл/м² крім редуційної анулопластики МК необхідно відновлювати підклапанний апарат до більш фізіологічної конфігурації.

З метою комплексної реконструкції мітрального клапана нами розроблена та впроваджена в практику методика при якій редуційна анулопластика виконувалась в комплексі зі зведенням основ анатомічно протилежних груп папілярних м'язів PTFE-нитками з подальшою фіксацією їх до імплантованого опорного кільця та створенням демпферного каркасу по поздовжній осі ЛШ (патент на винахід № 104083).

Використання модифікованої нами методики дозволяє стабілізувати підклапанний апарат та геометрію лівого шлуночка для запобігання

подальшої дилатації, зміщення папілярних м'язів, і пізнього рецидиву МНд. Це підтверджується відсутністю рецидивів МНд у віддаленому періоді в підгрупі пацієнтів, яким додатково до редукційної анулопластики виконували зведення папілярних м'язів та формування демпферного каркасу ЛШ.

Метою використання редукційної анулопластики у пацієнтів з ДКМП є не тільки усунення МНд, але також зменшення переднавантаження на лівий шлуночок, зворотне ремоделювання та покращення систолічної функції.

Зворотне ремоделювання лівого шлуночка ми спостерігали у 29(50,9%) випадках через 1 рік, у 24(42,1%) випадках через 3 роки та у 10(17,5%) випадках через 5 років після хірургічної корекції атріовентрикулярних клапанів.

Покращення систолічної функції ЛШ ми спостерігали у 36(63,1%) випадках через 1 рік, у 24(42,1%) випадках через 3 роки та у 7(12,3%) випадках через 5 років після хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів.

Удосконалення методики хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на ДКМП дозволило отримати низький показник госпітальної летальності - 1(1,7%) випадків, а виживання пацієнтів протягом 5 років після хірургічної корекції становило 59,6% проти 33,3% - при медикаментозному лікуванні (log rank $p=0,002$).

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне обґрунтування і нове рішення наукової задачі – визначення клінічної ефективності хірургічного лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на дилатаційну кардіоміопатію

Отримані в процесі дослідження результати дозволили зробити такі висновки:

1. Медикаментозне лікування хворих на ДКМП, яка ускладнена важкою МНд, має низьку ефективність, що підтверджується показником летальності протягом року у 16,0% пацієнтів, та у 48% і 66,7% випадках протягом трьох та п'яти років відповідно.

2. Виявлено, що незалежними предикторами, які впливають на 5-ти річну виживаність у пацієнтів на медикаментозному лікуванні (включаючи СРТ за показами) є кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний індекси, тобто показники глобального ремоделювання ЛШ.

3. Показами до невідкладного хірургічного втручання у хворих на ДКМП є поява ознак гострої серцевої недостатності; СТЛА при ЕхоКГ понад 59 мм рт.ст або при інвазивному вимірюванні понад 51 мм рт.ст; концентрація NT-proBNP понад 3780 пг/мл та лактату понад 2,4 ммоль/л.

4. Найбільш ефективним є розроблений нами метод хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів, при якому редуційна анулопластика доповнюється зведенням папілярних м'язів та створенням демпферного каркасу ЛШ, що підтверджується відсутністю рецидивів МНд та покращенням функціонального стану у віддаленому періоді.

5. Основним критерієм вибору методики хірургічної корекції МНд у хворих на ДКМП є рівень КДІ ЛШ. При КДІ ЛШ ≤ 197 мл/м² обґрунтованим є використання ізольованої редуційної анулопластики МК. При КДІ ЛШ понад 197 мл/м² рекомендовано редуційну анулопластику МК доповнити зведенням папілярних м'язів та створенням демпферного каркасу ЛШ.

6. Доведено можливість зворотного ремоделювання та покращення систолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з ДКМП після хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів.

7. Удосконалення методики хірургічної корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на ДКМП дозволило отримати низький показник госпітальної летальності - 1(1,7%) випадків, а виживання пацієнтів протягом 5 років після хірургічної корекції становило 59,6% у порівнянні з 33,3% - при медикаментозному лікуванні.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ДКМП з важкою МНд, резистентною до медикаментозного лікування та серцевої ресинхронізаційної терапії, рекомендовано розглянути питання про хірургічне лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів.

2. У хворих на ДКМП, з важкою МНд, при появі ознак гострої серцевої недостатності; СТЛА при ЕхоКГ понад 59 мм рт.ст або при інвазивному вимірюванні понад 51 мм рт.ст; концентрація NT-proBNP понад 3780 пг/мл та лактату понад 2,4 ммоль/л рекомендовано розглянути питання про невідкладне хірургічне втручання.

3. Для ефективного запобігання розвитку рецидиву МНд у віддаленому періоді автором запропоновано модифікований метод корекції МНд у хворих на ДКМП, який поряд з редуційною анулопластиком атріовентрикулярних клапанів жорстким замкненим опорним кільцем передбачає зведення папілярних м'язів та формування демпферного каркасу лівого шлуночка (патент України № 104083).

4. При виявленні значень КДІ ЛШ понад 197 мл/м² рекомендовано редуційну анулопластику МК доповнювати зведенням папілярних м'язів та створенням демпферного каркасу ЛШ

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Буряк РВ, Руденко КВ, Крикунов ОА. Аналіз факторів ризику виникнення гострої серцевої недостатності у пацієнтів з ДКМП та імплантованими кардіо-ресинхронізуючими пристроями в анамнезі, в яких зберігається вторинна мітральна недостатність важкого ступеня. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2020; 4 (41):35-9.
2. Буряк РВ. Хірургічне лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Український кардіологічний журнал. 2018; дод. 1:120-1.
3. Книшов ГВ, Крикунов ОА, Буряк РВ, Бабочкіна АР, Руснак АО, Лучинець ОФ, Ісаєнко ВВ. Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією. Деклараційний патент на винахід №104083. 25.12.13, бюл. № 24..
4. Крикунов ОА, Руденко КВ, Руснак АО, Буряк РВ, Лучинець ОФ, Шаповалова В.В. Комплексний підхід щодо лікування хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Вісник Серцево–судинної хірургії. 2015; 23:77-82.
5. Руденко КВ, Крикунов ОА, Буряк РВ. Аналіз безпосередніх результатів реконструктивних операцій на атріовентрикулярних клапанах у хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Вісник Серцево–судинної хірургії. 2016; 24(1): 58-60.
6. Руденко КВ, Буряк РВ, Крикунов ОА. Хірургічне лікування вторинної недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Вісник Серцево–судинної хірургії. 2017; 1(27):57-61.
7. Abe Y, Takahashi Y, Shibata T (2020) Functional mitral regurgitation, updated: ventricular or atrial? J Echocardiogr. <https://doi.org/10.1007/s12574-019-00453-w>
8. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al (2014) Mitral-Valve Repair versus Replacement for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med 370:23–32.
9. Algarni KD, Alfonso J, Pragliola C, Kheirallah H, Adam A, Arafat AA (2020) Long-term outcomes of tricuspid valve repair; the influence of the annuloplasty prosthesis. Ann Thorac Surg. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.09.038>.

10. Amedi A, Onohara D, Xu D, Suresh KS, Padala M (2020) Hemodynamic outcomes after undersizing ring annuloplasty and focal suture annuloplasty for surgical repair of functional tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.08.085>.
11. Antunes MJ (2018) The variability of the mitral valve anatomy and terminology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 155:2011–2012.
12. Arsalan M, Walther T, Smith RL, Grayburn PA (2017) Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 38:634–638.
13. Arsanjani R, Ramakrishna H (2017) Functional Tricuspid Regurgitation and the Dynamic Tricuspid Annulus—New Perspectives From 3D TEE Imaging. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 31:2115–2117.
14. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW (2015) Secondary mitral regurgitation in heart failure: Pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 65:1231–1248.
15. Atluri P, Acker MA (2012) Mitral Valve Surgery for Dilated Cardiomyopathy: Current Status and Future Roles. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 24:51–58
16. Badano LP, Muraru D, Enriquez-Sarano M (2013) Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 34:1875–1884.
17. Bakalakos A, Ritsatos K, Anastasakis A (2018) Current perspectives on the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy Beyond heart failure: a Cardiomyopathy Clinic Doctor's point of view. *Hell J Cardiol* 59:254–261.
18. Bartko PE, Arfsten H, Heitzinger G, Pavo N, Strunk G, Gwechenberger M, Hengstenberg C, Binder T, Hülsmann M, Goliash G (2019) Papillary Muscle Dyssynchrony-Mediated Functional Mitral Regurgitation: Mechanistic Insights and Modulation by Cardiac Resynchronization. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:1728–1737.
19. Bašinskas P, Stoškutė N, Gerulytė A, Abramavičiūtė A, Puodžiukynas A, Kazakevičius T (2020) Prognostication of poor survival after cardiac resynchronization therapy. *Med*. <https://doi.org/10.3390/medicina56010019>.
20. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for

the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38:2739–2786.

21. Bennett S, Thamman R, Griffiths T, Oxley C, Khan JN, Phan T, Patwala A, Heatlie G, Kwok CS (2019) Mitral annular disjunction: A systematic review of the literature. *Echocardiography* 36:1549–1558.

22. Bishay ES, McCarthy PM, Cosgrove DM, Hoercher KJ, Smedira NG, Mukherjee D, White J, Blackstone EH (2000) Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 17:213–221.

23. Blondheim DS, Jacobs LE, Kotler MN, Costacurta GA, Parry WR (1991) Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: Decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J* 122:763–771

24. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA, Bach DS (1995) Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:676–683.

25. Bolling SF. Mitral Valve Reconstruction in the Patient with Heart Failure. *Heart Fail Rev* 6, 177–185 (2001). <https://doi.org/10.1023/A:1011421014480>.

26. Bonis MD, Lapenna E, La Canna G, Ficarra E, Pagliaro M, Torracca L, Maisano F, Alfieri O (2005) Mitral valve repair for functional mitral regurgitation in end-stage dilated cardiomyopathy: Role of the “edge-to-edge” technique. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525188>.

27. Bonis M, Lapenna E, Verzini A, La Canna G, Grimaldi A, Torracca L, Maisano F, Alfieri O (2008) Recurrence of Mitral Regurgitation Parallels the Absence of Left Ventricular Reverse Remodeling After Mitral Repair in Advanced Dilated Cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 85:932–939.

28. Bonis M, Lapenna E, Sorrentino F, La Canna G, Grimaldi A, Maisano F, Torracca L, Alfieri O (2008) Evolution of tricuspid regurgitation after mitral valve repair for functional mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy☆. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 33:600–606

29. Bouabdallaoui N, Stevens SR, Doenst T, et al (2018) Impact of Intubation Time on Survival following Coronary Artery Bypass Grafting: Insights from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 32:1256–1263.

30. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al (2016) Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 134:e579–e646.
31. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, Stellbrink C (2003) Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 41:765–770.
32. Bristow MR, O’Connell JB, Gilbert EM, et al (1994) Dose-response of chronic β -blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 89:1632–1642.
33. Buffolo E, De Paula IM, Aguiar LF, Branco JNR (2003) End-Stage Cardiomyopathy and Secondary Mitral Insufficiency Surgical Alternative with Prosthesis Implant and Left Ventricular Remodeling. *J Card Surg* 18:201–205.
34. Buriak R V., Rudenko K V., Krykunov OA (2020) Long-term results of medicamentous therapy alone in patients with dilated cardiomyopathy complicated by severe mitral insufficiency. *Zaporozhye Med J* 0:755–759.
35. Buriak R V., Rudenko K V., Krykunov OA (2020) Analysis of Risk Factors for Acute Heart Failure in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Persistent Severe Functional Mitral Regurgitation Despite Cardiac Resynchronization Therapy. *Ukr J Cardiovasc Surg* 35–39.
36. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, et al (2015) Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: Results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:1031–1041.
37. Calafiore AM, Gallina S, Di Mauro M, Gaeta F, Iacò AL, D’Alessandro S, Mazzei V, Di Giammarco G (2001) Mitral valve procedure in dilated cardiomyopathy: Repair or replacement? *Ann Thorac Surg* 71:1146–1152.
38. Capoulade R, Piriou N, Serfaty JM, Tourneau T Le (2017) Multimodality imaging assessment of mitral valve anatomy in planning for mitral valve repair in secondary mitral regurgitation. *J Thorac Dis* 9:S640–S660.
39. Carpentier A, Deloche A, Hanania G, Forman J, Sellier P, Piwnica A, Dubost C, McGoon DC (1974) Surgical management of acquired tricuspid valve disease. *J*

Thorac Cardiovasc Surg 67:53–65.

40. Carpentier A (1983) Cardiac valve surgery: The “French correction.” J Thorac Cardiovasc Surg 86:323–337.

41. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, Levine RA (2008) Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. Circulation 118:845–852.

42. Chen FY, Adams DH, Aranki SF, Collins JJ, Couper GS, Rizzo RJ, Cohn LH (1998) Mitral valve repair in cardiomyopathy. Circulation 98.

43. Chen JS, Niu XW, Chen FM, Yao YL (2018) Etiologic impact on difference on clinical outcomes of patients with heart failure after cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. Med (United States). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013725>.

44. Chew PG, Bounford K, Plein S, Schlosshan D, Greenwood JP (2018) Multimodality imaging for the quantitative assessment of mitral regurgitation. Quant Imaging Med Surg 8:342–359

45. Cohen SR, Sell JE, McIntosh CL, Clark RE (1987) Tricuspid regurgitation in patients with acquired, chronic, pure mitral regurgitation. II. Nonoperative management, tricuspid valve annuloplasty, and tricuspid valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 94:488–497.

46. Corin WJ, Monrad ES, Murakami T, Nonogi H, Hess OM, Krayenbuehl HP (1987) The relationship of afterload to ejection performance in chronic mitral regurgitation. Circulation 76:59–67.

47. Cubero-Gallego H, Hernandez-Vaquero D, Avanzas P, et al (2020) Outcomes with percutaneous mitral repair vs. optimal medical treatment for functional mitral regurgitation: systematic review. Ann Transl Med 8:962–962.

48. Dahou A, Levin D, Reisman M, Hahn RT (2019) Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve. JACC Cardiovasc Imaging 12:458–468.

49. Dal-Bianco JP, Beaudoin J, Handschumacher MD, Levine RA (2014) Basic mechanisms of mitral regurgitation. Can J Cardiol 30:971–981.

50. Dal-Bianco JP, Levine RA (2013) Anatomy of the Mitral Valve Apparatus. Role of 2D and 3D Echocardiography. *Cardiol Clin* 31:151–164.
51. David T (2020) Tricuspid annuloplasty for functional tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.10.043>.
52. David TE (2020) Perspectives on surgical treatment of mitral valve disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 28:360–365.
53. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, Vandervoort PM (2019) Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 73:2465–2476.
54. Deferm S, Martens P, Verbrugge FH, Bertrand PB, Dauw J, Verhaert D, Dupont M, Vandervoort PM, Mullens W. LA Mechanics in Decompensated Heart Failure: Insights From Strain Echocardiography With Invasive Hemodynamics. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 May;13(5):1107-1115. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.12.008.
55. Delgado V, Tops LF, Schuijf JD, de Roos A, Brugada J, Schalij MJ, Thomas JD, Bax JJ (2009) Assessment of Mitral Valve Anatomy and Geometry With Multislice Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2:556–565.
56. Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med*. 1979 Jan 11;300(2):57-62. doi: 10.1056/NEJM197901113000202. PMID: 758578.
57. Ennezat PV, Maréchaux S, Pibarot P, Le Jemtel TH (2013) Secondary mitral regurgitation in heart failure with reduced or preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiol* 125:110–117.
58. Ennezat PV, Bellouin A, Maréchaux S, Juthier F, Fayad G, Vincentelli A, Berrébi A, Auffray JL, Bauchart JJ, Mouquet F, Montaigne D, Asseman P, Le Jemtel TH, Pibarot P. Pivotal role of bedside Doppler echocardiography in the assessment of patients with acute heart failure and mitral regurgitation. *Cardiology*. 2009;113(4):249-59. doi: 10.1159/000203643. Epub 2009 Feb 25. PMID: 19246903.
59. Erlebacher JA, Weiss JL, Eaton LW, Kallman C, Weisfeldt ML, Bulkley BH

(1982) Late effects of acute infarct dilation on heart size: a two dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 49:1120–1126.

60. Faletra FF, Leo LA, Paiocchi VL, Caretta A, Viani GM, Schlossbauer SA, Demertzis S, Ho SY (2019) Anatomy of mitral annulus insights from non-invasive imaging techniques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20:843–857.

61. Fishbein GA, Fishbein MC (2019) Mitral Valve Pathology. *Curr Cardiol Rep*. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1145-5>

62. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN (1983) Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 51:831–836.

63. FRATER RW (1961) Mitral valve anatomy and prosthetic valve design. *Mayo Clin Proc* 36:582–592.

64. Fuster V, Gersh B, Giuliani E, ... AT-TA journal of, 1981 undefined The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. Elsevier.

65. Geidel S, Lass M, Krause K, Schneider C, Boczor S, Kuck KH, Ostermeyer J (2008) Early and late results of restrictive mitral valve annuloplasty in 121 patients with cardiomyopathy and chronic mitral regurgitation. *Thorac Cardiovasc Surg* 56:262–268.

66. Gentile P, Merlo M, Cannatà A, et al (2019) Dilated Cardiomyopathy With Mid-Range Ejection Fraction at Diagnosis: Characterization and Natural History. *J Am Heart Assoc* 8:e010705.

67. George TJ, Arnaoutakis GJ, Shah AS (2011) Surgical Treatment of Advanced Heart Failure: Alternatives to Heart Transplantation and Mechanical Circulatory Assist Devices. *Prog Cardiovasc Dis* 54:115–131.

68. Goel S, Pasam RT, Wats K, et al (2020) Mitraclip Plus Medical Therapy Versus Medical Therapy Alone for Functional Mitral Regurgitation: A Meta-Analysis. *Cardiol Ther* 9:5–17.

69. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hülsmann M (2018) Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 39:39–46.

70. Greenberg BH, Massie BM, Brundage BH, Botvinick EH, Parmley WW, Chatterjee K (1978) Beneficial effects of hydralazine in severe mitral regurgitation. *Circulation* 58:273–279.
71. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ (2001) Ischemic mitral regurgitation: Long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 103:1759–1764.
72. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kübler W, Katus HA (1998) Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 31:186–194.
73. Gummert JF, Rahmel A, Bucerius J, Onnasch J, Doll N, Walther T, Falk V, Mohr FW (2003) Mitral valve repair in patients with end stage cardiomyopathy: Who benefits? In: *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* pp 1017–1022.
74. Hahn RT (2016) State-of-the-art review of echocardiographic imaging in the evaluation and treatment of functional tricuspid regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005332>.
75. Hai T, Amador Y, Mahmood F, et al (2017) Changes in Tricuspid Annular Geometry in Patients with Functional Tricuspid Regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 31:2106–2114
76. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, et al (2019) Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:1645–1655.
77. Harbo MB, Nordén ES, Narula J, Sjaastad I, Espe EKS (2020) Quantifying left ventricular function in heart failure: What makes a clinically valuable parameter? *Prog Cardiovasc Dis* 63:552–560
78. Harmel EK, Reichenspurner H, Girdauskas E.. Subannular reconstruction in secondary mitral regurgitation: a meta-analysis. *Heart* 2018; doi: 10.1136/heartjnl-2017-312277.
79. Hoit BD (2020) Atrial functional mitral regurgitation. *Curr Opin Cardiol* 35:474–481.
80. Ibanez B, Rossello X (2019) Left Ventricular Remodeling Is No Longer a

Relevant Outcome After Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:2457–2459.

81. Izumi C (2020) Isolated functional tricuspid regurgitation: When should we go to surgical treatment? *J Cardiol* 75:339–343.

82. John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al (2003) Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 107:1985–1990.

83. Jouan J (2015) Mitral valve repair over five decades. *Ann Cardiothorac Surg* 4:322–334.

84. Kagiya N, Mondillo S, Yoshida K, Mandoli GE, Cameli M (2020) Subtypes of Atrial Functional Mitral Regurgitation: Imaging Insights Into Their Mechanisms and Therapeutic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging* 13:820–835.

85. Keren G, Bier A, Strom JA, Laniado S, Sonnenblick EH, LeJemtel TH (1986) Dynamics of mitral regurgitation during nitroglycerin therapy: A Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 112:517–525.

86. Kim DH, Handschumacher MD, Levine RA, Choi YS, Kim YJ, Yun SC, Song JM, Kang DH, Song JK (2010) In vivo measurement of mitral leaflet surface area and subvalvular geometry in patients with asymmetrical septal hypertrophy: Insights into the mechanism of outflow tract obstruction. *Circulation* 122:1298–1307.

87. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*. 2002 Sep;144(3):524-9. doi: 10.1067/mhj.2002.123575. PMID: 12228791.

88. Koelling TM, Semigran MJ, Mijller-Ehmsen J, Schmidt U, Mathier MA, Dec GW, Di Salvo TG. Left ventricular end-diastolic volume index, age, and maximum heart rate at peak exercise predict survival in patients referred for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1998 Mar;17(3):278-87. PMID: 9563604.

89. Komoda T, Hetzer R, Oellinger J, Siniawski H, Hofmeister J, Hübner M, Felix R, Uyama C, Maeta H (1997) Mitral annular flexibility. *J Card Surg* 12:102–109.

90. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE (2011) Left ventricular remodeling in heart failure: Current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 4:98–108.
91. Krawczyk-Ożóg A, Hołda MK, Bolechała F, Siudak Z, Sorysz D, Dudek D, Klimek-Piotrowska W (2018) Anatomy of the mitral subvalvular apparatus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 155:2002–2010.
92. Krishnaswamy A, Kapadia SR (2020) Indirect Mitral Annuloplasty Using the Carillon Device. *Front Cardiovasc Med* 7:576058.
93. Kuwahara E, Otsuji Y, Iguro Y, et al (2006) Mechanism of recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: Importance of augmented posterior leaflet tethering. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000729>.
94. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al (2010) European association of echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 11:307–332.
95. Latib A, Agricola E, Pozzoli A, et al (2015) First-in-man implantation of a tricuspid annular remodeling device for functional tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 8:e211–e214.
96. Lee LS, Kwon MH, Cevasco M, Schmitto JD, Mokashi SA, McGurk S, Cohn LH, Bolman RM, Chen FY (2012) Postoperative recurrence of mitral regurgitation after annuloplasty for functional mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 94:1211–1217.
97. Lenarda A, Pinamonti B, Mestroni L, et al (2004) [How the natural history of dilated cardiomyopathy has changed. Review of the Registry of Myocardial Diseases of Trieste]. *Ital Heart J Suppl* 5:253–66.
98. Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Gherbesi E, Faletra FF (2020) Anatomy of Mitral Valve Complex as Revealed by Non-Invasive Imaging: Pathological, Surgical and Interventional Implications. *J Cardiovasc Dev Dis* 7:1–16.
99. Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Ho SY, Faletra FF. The Intrusive

Nature of Epicardial Adipose Tissue as Revealed by Cardiac Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Echogr.* 2019 Apr-Jun;29(2):45-51. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_22_19. PMID: 31392118; PMCID: PMC6657468..

100. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al (2002) Myocardial Gene Expression in Dilated Cardiomyopathy Treated with Beta-Blocking Agents. *N Engl J Med* 346:1357–1365.

101. Maréchaux S, Illman JE, Huynh J, Michelena HI, Nkomo VT, Tribouilloy C (2017) Functional anatomy and pathophysiologic principles in mitral regurgitation: Non-invasive assessment. *Prog Cardiovasc Dis* 60:289–304.

102. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functio. *Circulation* 113:1807–1816.

103. Maslow A, Abisse S, Parikh L, Apruzzese P, Cilia L, Gleason P, Singh A, Poppas A (2019) Echocardiographic Predictors of Tricuspid Ring Annuloplasty Repair Failure for Functional Tricuspid Regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 33:2624–2633.

104. Matiasz R, Rigolin VH (2018) 2017 focused update for management of patients with valvular heart disease: Summary of new recommendations. *J Am Heart Assoc.* <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007596>

105. McCarthy KP, Ring L, Rana BS (2010) Anatomy of the mitral valve: Understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr.* <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jeq153>.

106. McCartney SL, Taylor BS, Nicoara A (2019) Functional Tricuspid Regurgitation in Mitral Valve Disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 23:108–122.

107. McMurray J, Packer M, Desai A, ... JG-NEJ, 2014 undefined Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *Mass Med. Soc.*

108. Mele D, Pedini I, Alboni P, Levine RA. Anatomic M-mode: a new technique for quantitative assessment of left ventricular size and function. *Am J Cardiol.*

1998 Jun 18;81(12A):82G-85G. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00060-5. PMID: 9662234.

109. Mele D, Bertini M, Malagù M, Nardoza M, Ferrari R (2017) Current role of echocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev* 22:699–722.

110. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Giubbini R, Manca C, Dei Cas L (2003) Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term β -blockade in patients with chronic heart failure: Clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J* 145:292–299.

111. Nath J, Foster E, Heidenreich PA (2004) Impact of Tricuspid Regurgitation on Long-Term Survival. *J Am Coll Cardiol* 43:405–409.

112. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al (2017) 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 135:e1159–e1195.

113. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368:1005–1011.

114. Ojo A, Tariq S, Harikrishnan P, Iwai S, Jacobson JT (2017) Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *Interv Cardiol Clin* 6:417–426.

115. Oliveira D, Srinivasan J, Espino D, Buchan K, Dawson D, Shepherd D (2020) Geometric description for the anatomy of the mitral valve: A review. *J Anat* 237:209–224.

116. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al (2021) 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000923>.

117. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH (1996) The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in

Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 334:1349–1355.

118. Pezel T, Viallon M, Croisille P, Sebbag L, Bochaton T, Garot J, Lima JAC, Mewton N (2020) Imaging Interstitial Fibrosis, Left Ventricular Remodeling, and Function in Stage A and B Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.036>.

119. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J (1999) The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 341:709–717.

120. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ (2019) Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation: Characteristics and Prognostic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:491–499.

121. Ramsdell GC, Nelson JA, Pislaru S V., Ramakrishna H (2020) Tricuspid Regurgitation in Congestive Heart Failure: Management Strategies and Analysis of Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 35:1205–1214.

122. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S (2019) Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes. *J Intern Med* 286:362–372.

123. Renew JR, Martin AK, Murray AW, Pollak PM, Ramakrishna H (2019) Functional Mitral Regurgitation: Interventions and Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 33:2053–2064.

124. Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, Parker MA, Bonow RO, Gheorghiade M (2003) Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol* 91:360–362.

125. Rogers JH, Bolling SF (2009) The tricuspid valve: Current perspective and evolving management of tricuspid regurgitation. *Circulation* 119:2718–2725.

126. Rogers JH, Bolling SF (2010) Valve repair for functional tricuspid valve regurgitation: Anatomical and surgical considerations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 22:84–89.

127. Romano MA, Bolling SF (2004) Update on mitral repair in dilated cardiomyopathy. In: *J. Card. Surg. J Card Surg*, pp 396–400.

128. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, Lee RT, Reimold SC (1998) The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: Importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol* 32:1819–1824.
129. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al (2011) Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 97:1675–1680.
130. Rudenko KV, Krykunov AA, Buriak RV, Rusnak AO LO (2014) Experience and intermediate-term results of the complex heart valves reconstruction in patients with dilated cardiomyopathy. *ASCVTS Abstr B* 78.
131. Rudenko KV, Krykunov AA, Buriak RV, Rusnak AO LO (2014) Intermediate-term results of the complex heart valves reconstruction in patients with dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 55:20
132. RUSTED IE, SCHEIFLEY CH, EDWARDS JE (1952) Studies of the mitral valve. I. Anatomic features of the normal mitral valve and associated structures. *Circulation* 6:825–831.
133. Sabbagh AE, Reddy YNV, Nishimura RA (2018) Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging* 11:628–643
134. Salvatore T, Ricci F, Dangas GD, et al (2021) Selection of the Optimal Candidate to MitraClip for Secondary Mitral Regurgitation: Beyond Mitral Valve Morphology. *Front Cardiovasc Med*. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.585415>.
135. Senni M, Merlo M, Sangiorgi G, Gamba A, Procopio A, Glauber M, Ferrazzi P. Mitral valve repair and transesophageal echocardiographic findings in a high-risk subgroup of patients with active, acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2001 Jan;10(1):72-7. PMID: 11206771.
136. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A (2019) Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a ‘proof of concept’ from the MITRA-FR and COAPT trials? *Eur J Heart Fail* 21:852–861.
137. Silbiger JJ (2013) Novel pathogenetic mechanisms and structural adaptations

in ischemic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 26:1107–1117.

138. Silbiger JJ (2014) Does left atrial enlargement contribute to mitral leaflet tethering in patients with functional mitral regurgitation? Proposed role of atrio-genic leaflet tethering. *Echocardiography* 31:1310–1311.

139. Silbiger JJ (2019) Mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation: Far more complicated than just left atrial remodeling. *Echocardiography* 36:164–169.

140. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau JL, Menapace F, Arnold JMO, Hennekens C, Pfeffer MA (2001) Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: The healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Intern Med* 134:451–458.

141. Spartera M, Galderisi M, Mele D, et al (2016) Role of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy in functional mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17:471–480.

142. Spinner EM, Shannon P, Buice D, Jimenez JH, Veledar E, Del Nido PJ, Adams DH, Yoganathan AP (2011) In vitro characterization of the mechanisms responsible for functional tricuspid regurgitation. *Circulation* 124:920–929.

143. Spoor MT, Geltz A, Bolling SF (2006) Flexible versus nonflexible mitral valve rings for congestive heart failure: Differential durability of repair. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001453>

144. Szalay ZA, Civelek A, Hohe S, Brunner-LaRocca HP, Klövekorn WP, Knez I, Vogt PR, Bauer EP (2003) Mitral annuloplasty in patients with ischemic versus dilated cardiomyopathy. In: *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* pp 567–572.

145. Tang Z, Fan YT, Wang Y, Jin CN, Kwok KW, Lee APW (2019) Mitral Annular and Left Ventricular Dynamics in Atrial Functional Mitral Regurgitation: A Three-Dimensional and Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr* 32:503–513.

146. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM (2003) Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 91:538–543.

147. Trichon BH, O'Connor CM. Secondary mitral and tricuspid regurgitation accompanying left ventricular systolic dysfunction: is it important, and how is it treated? *Am Heart J*. 2002 Sep;144(3):373-6. doi: 10.1067/mhj.2002.123576. PMID: 12228770..

148. Truby LK, Rogers JG (2020) Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Hear Fail* 8:523–536.

149. Valocik G, Kamp O, Visser CA (2005) Three-dimensional echocardiography in mitral valve disease. *Eur J Echocardiogr* 6:443–454.

150. Vessem M. E. van [и др.]. Vasoplegia After Restrictive Mitral Annuloplasty for Functional Mitral Regurgitation in Patients With Heart Failure // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019. № 12 (33). С. 3273–3280.

151. Watanabe N (2017) Mitral Valve Leaflet Remodeling After Myocardial Infarction: Good or Evil? *Circ Cardiovasc Imaging*. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007114>.

152. Watt TMF, Brescia AA, Williams AM, Bolling SF (2020) Functional tricuspid regurgitation: indications, techniques, and outcomes. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 36:131–139.

153. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P (2017) Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 390:400–414.

154. Whellan DJ, Adams S, Bowerman L (2011) Review of Advanced Heart Failure Device Diagnostics Examined in Clinical Trials and the Potential Benefit from Monitoring Capabilities. *Prog Cardiovasc Dis* 54:107–114.

155. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 62:e147–e239.

156. Zhang H, Yin Y, Liu Y, Zou G, Huang H, Qian P, Zhang G, Zhang J (2020) Necroptosis mediated by impaired autophagy flux contributes to adverse ventricular remodeling after myocardial infarction. *Biochem Pharmacol* 175:113915.

157. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al (2017) Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 30:303–371.

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ (Сканкопії)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДУ «Національний інститут
серцево-судинної хірургії
ім. М.М. Амосова НАМН України
к. мед. н. Сірмаха С.О.

« 15 »

2017

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією, що передбачає реконструкцію мітрального та трикуспідального клапанів, який відрізняється тим, що реконструкція мітрального та трикуспідального клапанів виконується з використанням опорних кілець, на один-два розміри менших від розрахункових в комплексі зі зведенням основ анатомічно протилежних груп папілярних м'язів PTFE (політетрафторетилен) нитками з подальшою фіксацією їх до імплантованого опорного кільця, що дозволяє створити демпферний каркас по поздовжній осі шлуночків.
- Ким запропоновано, адреса, виконавці** Буряк Р. В., Крикунов О. А., Руденко К. В., Лучинець О.Ф. та інші. ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»
- Джерело інформації:** Патент України на винахід №104083. Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією. №2012 11181. - заявл. 26.09.12; опубл. 25.12.13, Бюл. № 24.
- Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка**
ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», відділення малоінвазивної та реконструктивної хірургії
- Терміни впровадження** 01.04.2017 – 29.11.2019 рр.
- Загальна кількість спостережень:** 20 хворих
- Ефективність впровадження, згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації** - запропонований авторами спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією дозволяє надійно усунути недостатність атріовентрикулярних клапанів та суттєво покращити гемодинамічні параметри дилатованого серця.
- Зауваження, пропозиції:** Рекомендовано для впровадження в кардіохірургічні центри України

Відповідальний за впровадження

Зав. відділення малоінвазивної та реконструктивної хірургії

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії
ім. М.М. Амосова НАМН України»

А.О. Руснак

« 15 » 01 2017 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник КНП «Черкаського
обласного кардіологічного центру
Черкаської обласної ради»
Світлана Журба

03 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією, що передбачає реконструкцію мітрального та трикуспідального клапанів, який відрізняється тим, що реконструкція мітрального та трикуспідального клапанів виконується з використанням опорних кілець, на один-два розміри менших від розрахункових в комплексі зі зведенням основ анатомічно протилежних груп папілярних м'язів PTFE (політетрафторетилен) нитками з подальшою фіксацією їх до імплантованого опорного кільця, що дозволяє створити демпферний каркас по поздовжній осі шлуночків.
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці** Буряк Р. В, Крикунов О. А., Лучинець О.Ф. та інші. ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»
- 3. Джерело інформації:** Патент України на винахід №104083. Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією. №2012 11181. - заявл. 26.09.12 ; опубл. 25.12.13, Бюл. № 24.
- 4. Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка**
КНП «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради»
відділення серцево судинної хірургії.
Терміни впровадження 01.04.2017 – 29.11.2018 рр.
- 5. Загальна кількість спостережень:** 5 хворих
- 6. Ефективність впровадження, згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації** - запропонований авторами спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією дозволяє надійно усунути недостатність атріовентрикулярних клапанів та суттєво покращити гемодинамічні параметри дилатованого серця.
- 7. Зауваження, пропозиції:** Рекомендовано для впровадження в кардіохірургічні центри України.

Відповідальний за впровадження

Зав. операційним відділенням КНП «ЧОКЦ ЧОР»

к.мед.н. Олег Журба

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
ДУ «Національний інститут хірургії та
трансплантології ім. О.О. Шалімова
НАМН України»

к. мед. н.  Костенко А.А.
«16» 01 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією, що передбачає реконструкцію мітрального та трикуспідального клапанів, який відрізняється тим, що реконструкція мітрального та трикуспідального клапанів виконується з використанням опорних кілець, на один-два розміри менших від розрахункових в комплексі зі зведенням основ анатомічно протилежних груп папілярних м'язів PTFE (політетрафторетилена) нитками з подальшою фіксацією їх до імплантованого опорного кільця, що дозволяє створити демпферний каркас по поздовжній осі шлуночків.
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці** Буряк Р. В., Крикунов О. А., Лучинець О.Ф. та інші. ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»
- 3. Джерело інформації:** Патент України на винахід №104083. Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією. №2012 11181. - заявл. 26.09.12 ; опубл. 25.12.13, Бюл. № 24.
- 4. Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка**
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», відділення трансплантації та хірургії серця
Терміни впровадження 01.04.2017 – 29.11.2019 рр.
Загальна кількість спостережень: 5 хворих
- 5. Ефективність впровадження, згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації** - запропонований авторами спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією дозволяє надійно усунути недостатність атріовентрикулярних клапанів та суттєво покращити гемодинамічні параметри дилатованого серця.
- 6. Зауваження, пропозиції:** Рекомендовано для впровадження в кардіохірургічні центри України

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення трансплантації та хірургії серця

ДУ «Національний інститут хірургії та

трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», к.мед.н.

«16» 01 2019р.

 В.В. Белейович

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
ДУ «Науково-практичний медичний
центр дитячої кардіології та
кардіохірургії МОЗ України»
д. мед. н. Максименко А.В.
«5» _____ 2022р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією, що передбачає реконструкцію мітрального та трикуспідального клапанів, який відрізняється тим, що реконструкція мітрального та трикуспідального клапанів виконується з використанням опорних кілець, на один-два розміри менших від розрахункових в комплексі зі зведенням основ анатомічно протилежних груп папілярних м'язів PTFE (політетрафторетилен) нитками з подальшою фіксацією їх до імплантованого опорного кільця, що дозволяє створити демпферний каркас по поздовжній осі шлуночків.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці** Буряк Р. В., Руденко К. В., Крикунов О. А. та інші винахідники ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»
3. **Джерело інформації:** Патент України на винахід №104083. Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією. №2012 11181. - заявл. 26.09.12 ; опубл. 25.12.13, Бюл. № 24.
4. **Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка**
ДУ «Науково практичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України, відділення вроджених та набутих вад у дітей та дорослих.
Терміни впровадження 01.04.2017 – 29.11.2018 рр.
5. **Загальна кількість спостережень:** 4 хворих
 1. **Ефективність впровадження, згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації.** Запропонований авторами спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією дозволяє надійно усунути недостатність атріовентрикулярних клапанів та суттєво покращити гемодинамічні параметри дилатованого серця.
 2. **Зауваження, пропозиції:** Рекомендовано для впровадження в кардіохірургічні центри України

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення вроджених та набутих вад у дітей та дорослих

ДУ «Науково практичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України» _____

С.В. Варбанець

« 5 » _____ 02 _____ 2022р.



«Затверджую»

Медичний директор КНП «ЧМЛ №2» ЧМР

Якунін В.М.

02 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією, що передбачає реконструкцію мітрального та трикуспідального клапанів, який відрізняється тим, що реконструкція мітрального та трикуспідального клапанів виконується з використанням опорних кілець, на один-два розміри менших від розрахункових в комплексі зі зведенням основ анатомічно протилежних груп папілярних м'язів PTFE (політетрафторетилен) нитками з подальшою фіксацією їх до імплантованого опорного кільця, що дозволяє створити демпферний каркас по поздовжній осі шлуночків.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці** Буряк Р. В, Крикунов О. А., Лучинець О.Ф. та інші. ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»
3. **Джерело інформації:** Патент України на винахід №104083. Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією. №2012 11181. - заявл. 26.09.12 ; опубл. 25.12.13, Бюл. № 24.
4. **Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка** Чернігівська міська клінічна лікарня №2, кардіохірургічне відділення.
Терміни впровадження 01.04.2017 – 29.11.2018 рр.
5. **Загальна кількість спостережень:** 3 хворих
6. **Ефективність впровадження, згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації** - запропонований авторами спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією дозволяє надійно усунути недостатність атріовентрикулярних клапанів та суттєво покращити гемодинамічні параметри дилатованого серця.
7. **Зауваження, пропозиції:** Рекомендовано для впровадження в кардіохірургічні центри України

Відповідальний за впровадження
Зав. кардіохірургічним відділенням

Венгер І.В.

« 17 » 02 2017 р.

ДОДАТОК Б

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні результати досліджень доповідалися і обговорювалися на наступних заходах: конгреси Асоціації серцево-судинних хірургів України (м. Івано-Франківськ, 2017 р.; м. Дніпро, 2018 р.; м. Одеса, 2019 р.), Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2017р.), XXIV З'їзді хірургів України, присвяченому 100-річчю від дня народження академіка О.О. Шалімова (Київ, 2018р.), конференція з міжнародною участю "Актуальні проблеми трансплантації та донорства органів" (Запоріжжя, 2018 р.) конференція «Хвороби-сирітки в кардіології» (Львів, 2017 р.), 10th International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery (Antalya/Turkey, 2014p.), 22nd Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery(Istanbul/Turkey, 2014p.), International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery (Nice/France, 2014p.), 24th Annual World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons (Geneva/Switzerland, 2014p.), VI Joint Polish-Ukrainian forum of cardiovascular surgeons(Zabrze/Poland, 2015p.).

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Буряк РВ, Руденко КВ, Крикунов ОА. Віддалені результати ізольованого медикаментозного лікування хворих дилатаційною кардіоміопатією, ускладненою мітральною недостатністю важкого ступеня. Запорізький медичний журнал. 2020; 22; 6(123):755-9. *(Автор особисто обстежував пацієнтів, виконав статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку).*
2. Буряк РВ, Руденко КВ, Крикунов ОА. Аналіз факторів ризику виникнення гострої серцевої недостатності у пацієнтів з ДКМП та імплантованими кардіо-ресинхронізуючими пристроями в анамнезі, в яких зберігається

вторинна мітральна недостатність важкого ступеня. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2020; 4 (41):35-9. *(Автор особисто обстежував пацієнтів, виконав статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку).*

3. Буряк РВ. Аналіз факторів ризику госпітальної летальності у хворих на дилатаційну кардіоміопатію, ускладнену вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів. Вісник Серцево-судинної хірургії. 2018; 3(32):28-31. *(Автор особисто обстежував пацієнтів, виконав статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку).*

4. Руденко КВ, Буряк РВ, Крикунов ОА. Хірургічне лікування вторинної недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Вісник Серцево-судинної хірургії. 2017; 1(27):57-61. *(Автор приймав участь в хірургічних втручаннях, виконав статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку)*

5. Руденко КВ., Крикунов ОА., Буряк РВ. Аналіз безпосередніх результатів реконструктивних операцій на атріовентрикулярних клапанах у хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Вісник Серцево-судинної хірургії. 2016; 24(1): 58-60. *(Автор приймав участь в хірургічних втручаннях, виконав статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку)*

6. Крикунов ОА., Руденко КВ., Руснак АО., Буряк РВ., Лучинець ОФ., Шаповалова В.В. Комплексний підхід щодо лікування хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Вісник Серцево-судинної хірургії. 2015; 23:77-82. *(Автор приймав участь в хірургічних втручаннях, виконав статистичну обробку даних, інтерпретував результати, підготував статтю до друку)*

7. Rudenko KV, Krykunov AA, Buriak RV, Rusnak AO, Luchynets OF. Experience and intermediate-term results of the complex heart valves reconstruction in patients with dilated cardiomyopathy ASCVTS Abstract Book.-

2014. – р.78. *(Дисертантом проведений інформаційний пошук, клінічні спостереження і статистична обробка даних)*

8. Rudenko KV, Krykunov AA, Buriak RV, Rusnak AO, Luchynets OF. Intermediate-term results of the complex heart valves reconstruction in patients with dilated cardiomyopathy. The journal of cardiovascular surgery. -2014.-Vol. 55.-Suppl.1 to No 1.- р.20. *(Дисертантом проведений інформаційний пошук, клінічні спостереження і статистична обробка даних).*

9. Буряк РВ. Хірургічне лікування недостатності атріовентрикулярних клапанів у хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Український кардіологічний журнал. 2018; дод. 1:120-1.*(Дисертантом проведений інформаційний пошук, клінічні спостереження і статистична обробка даних).*

10. Книшов ГВ, Крикунов ОА, Буряк РВ, Бабочкіна АР, Руснак АО, Лучинець ОФ, Ісаєнко ВВ. Спосіб реконструкції клапанів серця у хворих із дилатаційною кардіоміопатією. Деклараційний патент на винахід №104083. 25.12.13, бюл. № 24. *(Здобувач самостійно провів патентний пошук, довів практичну значимість запропонованого методу, підготував патент для подання)*