

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ - ВАРНА
КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЧЕСКИ БОЛЕСТИ, УНС ПО СЪДОВА ХИРУРГИЯ,
ОТДЕЛЕНИЕ ПО КАРДИОХИРУРГИЯ

Д-р Пламен Георгиев Панайотов

СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ОПЕРАТИВНО
ЛЕЧЕНИЕ НА ЗНАЧИМАТА ХРОНИЧНА ИСХЕМИЧНА МИТРАЛНА
РЕГУРГИТАЦИЯ
(ИЗСЛЕДВАНЕ НА ВЛИЯНИЕТО НА ПЛАСТИКАТА НА МИТРАЛНАТА КЛАПА
ВЪРХУ ОБРАТНОТО РЕМОДЕЛИРАНЕ НА ЛЕВИТЕ СЪРДЕЧНИ КУЖИНИ)
АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“
по научна специалност „Сърдечно-съдова хирургия“

Научни ръководители:

Проф. д-р Генчо Начев, д.м.н. – СБАЛССЗ „Св. Екатерина“ - гр. София
Проф. д-р Радослав Радев, д.м. – Катедра „Хирургически болести“, МУ - Варна

Официални рецензенти:

Чл.-кор. проф. д-р Йовчо Боянов Топалов, д.м.н.
Доц. д-р Светослав Живков Георгиев, д.м.

Варна, 2013

Дисертационната работа съдържа 175 страници, онагледена е с 12 цветни и черно-бели фигури и 23 таблици. В автореферата са включени 1 от фигурите, 6 от таблиците и 56 графики. Трудът е разработен на базата на материал на Отделението по кардиохирургия на МБАЛ „Св. Марина“ за периода януари 2007 – юни 2011 год. и обхваща 140 оперирани по повод исхемична болест на сърцето пациенти. От тях 126 са оперирани лично от дисертанта.

Библиографията обхваща 277 източника, от които 16 български и 261 чужди.

Дисертационният труд е обсъден на разширен Катедрен съвет на Катедрата по хирургически болести, Медицински Университет – Варна и е насочен за защита пред Научно жури.

Материалите по защита са на разположение на Отдел „Научна дейност и кариерно развитие“ на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. УВОД.....	5
II. ЦЕЛ.....	6
III. ЗАДАЧИ.....	6
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОД.....	7
IV.1. Подбор на пациентите.....	7
IV.2. Класификация на пациентите от изследването.....	9
IV.2.1. Избор на оперативно лечение.....	9
IV.2.2. Оперативно лечение на пациентите включени в проучването:.....	16
IV.3. Статистическа обработка на данните.....	18
IV.3.1. Формиране на извадки.....	18
IV.3.2. Описание на използваните статистически тестове.....	19
V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	20
V.1. Първа качествена задача: Съставяне на база данни.....	20
V.2. Втора качествена задача: Класификация на пациентите в групи и подгрупи.....	21
V.3. Първа количествена задача: сравнение на предоперативните състояния на подгрупите.....	22
V.4. Втора количествена задача: Сравнение на параметрите „ФИ“ и „модифицирана ФИ“.....	24
V.5. Трета количествена задача: Оценяване на ефекта на анулопластиката при реваскуларизирани пациенти в отдалечения следоперативен период.....	29
V.6. Четвърта количествена задача: Оценяване на ефекта на анулопластиката при реваскуларизирани пациенти в ранния следоперативен период.....	36
V.7. Обратно ремоделиране на левите сърдечни кухини.....	37
VI. ОБЩИ ИЗВОДИ ОТ НАПРАВЕНОТО ПРОУЧВАНЕ.....	44
VII. ПРЕТЕНЦИИ ЗА ПРИНОСИ.....	45
VIII. Публикации по темата на дисертацията.....	47

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

В. S.A. – телесната повърхност на пациента
ОРСАВ – операция за ревазулация на биещо сърце
РСІ – перкутанна ангиопластика (с или без стентирание)
АКБ – аорто-коронарен байпас
АП – ангина пекторис
ГССУ – големи сърдечно съдови усложнения
ЕРО – площ на ефективния регургитационен отвор
ЗИМР – значима исхемична митрална регургитация
ЗМП – задно митрално платно
ЗПМ – заден папиларен мускул
ИБС – исхемична болест на сърцето
ИМР – исхемична митрална регургитация
ЛК – лява камера
ЛКА – лява коронарна артерия
ЛП – ляво предсърдие
МИ – инфаркт на миокарда
МК – митрална клапа
МР – митрална регургитация
НАП – нестабилна ангина пекторис
ОМИ – остър инфаркт на миокарда
ПлМК – пластика на митралната клапа
ПМП – предно митрално платно
ППМ – преден папиларен мускул
РО – регургитационен обем
РФ – регургитационна фракция
ССЗ – сърдечно-съдови заболявания
ТДОЛК – теледиастолен обем на ЛК
ТДРЛК – теледиастолен размер на ЛК
ТЕЕ – трансезофагеална ехокардиография
ТСОЛК – телесистолен обем на ЛК
ТСРЛК – телесистолен размер на ЛК
ТТЕ – трансторакална ехокардиография
ФИ – фракция на изтласкване
ФМР – функционална МР
ЯМР – ядрено-магнитен резонанс

I. УВОД

„Кардиологичен екип“ е понятие, което става неотменна част от кардиологичната и кардиохирургичната практика през последните години. Това налага кардиолози и кардиохирурзи да ползват едни и същи понятия и ръководства за лечението на придобитите заболявания на сърцето. В особено висока степен това касае исхемичната болест на сърцето и нейните усложнения, в частност значимата хронична исхемична митрална регургитация. Фактът, че в много случаи окончателното решение за обема и вида на оперативната интервенция е отговорност на опериращият хирург, налага той да разполага с възможностите на съвременните методи за диагностика и оценка на механизмите на ХИМР. Необходими са ясно дефинирани, относително лесно възпроизводими и достатъчно информативни ехокардиографски критерии за оценка на степента на ХИМР, които да служат за основа на повтаряеми алгоритми за оперативното ѝ лечение. Въпреки интереса на кардиохирурзи и кардиолози към проблема ИМР – при кои случаи и как следва тя да се коригира едноетапно с реваскуларизацията, и при кои да се остави некоригирана, единодушно становище няма, както за набор от диагностични критерии, така и за степента на ИМР, над която трябва да се интервенира върху МК.

Това дава основание в настоящата дисертация вниманието да се насочи към критериите за оценка на предоперативното състояние на пациенти с ИБС, усложнена със значима хронична ИМР от една страна, а от друга – върху резултатите от оперативното лечение при такива пациенти. Стремещт е на базата на събраните данни да се формулират алгоритми за диагностика и обем на оперативното лечение при този тип пациенти, както и да се проследи дали обемът на оперативната интервенция се отразява на обратното ремоделиране на левите сърдечни кухини при различните подгрупи пациенти. Тази информация следва да помогне на опериращия хирург да вземе основано на ясни диагностични критерии решение за обема и вида на оперативната интервенция, от една страна, както и да прогнозира очакваните близки и отдалечени следоперативни резултати при различните категории пациенти, от друга страна.

Важността на проблема се определя и от факта, че при 85.5% от пациентите насочени за оперативно лечение на ИБС в Отделението по кардиохирургия на МБАЛ „Св.Марина“ – Варна, има някаква степен на ИМР. При 15.6% (186) от тези пациенти, ИМР е хемодинамично значима (тези данни са сходни с публикуваните в медицинската литература), а при останалите 84.4% ИМР е минимална. От специализираните литературни източници е известно, че всяка степен на ИМР повлиява неблагоприятно прогнозата на пациентите с ИБС – 5 годишната преживяемост без големи сърдечно-съдови усложнения при тях е с 20 до 50% по-ниска в сравнение с пациентите с ИБС, но без ИМР. Наличието на ИМР при пациенти, подложени на изолирана реваскуларизация, е предпоставка за 20% повече ГССУ, в сравнение с пациентите без ИМР.

II. ЦЕЛ

Целта на проучването е да се подберат и анализират диагностични критерии за оперативно лечение на пациенти с исхемична болест на сърцето, усложнена със значима хронична исхемична митрална регургитация, които критерии да се използват за сравнение на групите пациенти и оценка на следоперативното обратно ремоделиране на левите сърдечни кухини при изследваните групи пациенти.

III. ЗАДАЧИ

1. Изграждане на база данни за българската популация пациенти с исхемична болест на сърцето, усложнена със значима хронична исхемична митрална регургитация, въз основа на данните за пациенти, оперирани в кардиохирургията на МБАЛ „Св.Марина“, град Варна.

2. Класификация на пациентите подлежащи на операция в групи, хомогенизиращи клиничната картина и способстващи оценката на влиянието на анулопластиката, като от една страна се формулират критерии за включване и изключване в изследваните групи и подгрупи, а от друга, се дефинират типични клинични картини.

3. Статистическа оценка на предоперативното медицинско състояние на пациентите с исхемична болест на сърцето, усложнена със значима хронична исхемична митрална регургитация, включени в проучването за влиянието на пластиката на митралната клапа.

4. Сравнение на диагностичните и прогностични качества на показателя „ФИ“ с въведената в проучването негова модификация – „модифицирана ФИ“.

5. Оценка на влиянието на пластиката на митралната клапа върху обратното ремоделиране на ЛК и на ЛП в различните групи от пациенти, чрез количествено-статистическа обработка на резултатите.

6. Изготвяне на констелация от признаци, характеризиращи успеха на операцията в ранния следоперативен период с оглед оптимизация на лечението и прогнозиране на отдалечените резултати.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОД

IV.1. Подбор на пациентите

Проучването е направено при пациенти на Отделението по кардиохирургия към МБАЛ „Св. Марина“ – ЕАД, град Варна, оперирани по повод ИБС за периода януари 2007 – юни 2011 г. Общо това са 1398 пациенти с ИБС, от които някаква степен на МР е имало при 1196. В настоящата дисертация проучването е базирано върху извадка от 140 от тези пациенти.

Критерии за включване в проучването:

1. Пациенти с ИБС, доказана чрез коронарна ангиография (интервенционална или компютър-асистирана), имащи показания за оперативна реваскуларизация съгласно ръководствата на Европейската асоциация по гръдна и сърдечно-съдова хирургия;
2. Данни за исхемия на ЛК в зоната на постеро-медиалния и/или антеро-латералния папиларен мускул (ЕКГ данни за задно-долен и/или преден и латерален МИ, от коронарната ангиография – патология на епикарните артерии в зоната на левокамерна дисфункция, сегментна или дифузна хипокинезия до акинезия и дискинезия при ТТЕ);
3. Не по-малко от 7 дни след началото на остър миокарден инфаркт;
4. Ехокардиографска оценка на морфологията и функцията на МК, установяваща ЗИМР без морфологични промени в митралния клапен апарат;
5. Възраст между 18 и 80 години;
6. Субективно преценявана вероятна продължителност на живота над 3 години;
7. Подписано от пациента информирано съгласие за оперативната интервенция.

Ехокардиографска оценка в критерий 4: Приема се, че има исхемична генеза на хроничната МР тогава, когато липсват първични морфологични промени в митралния клапен апарат, а регургитацията е следствие на дилатация на митралния клапен пръстен, вторично на ремоделирането на ЛК, изместване на единия или двата папиларни мускула латерално и/или дорзално, тетъринг на едното или двете платна на МК, както и на всяка комбинация от тези фактори (типове I и IIIb от функционалната класификация на МР по Carpentier), за разлика от случаите с дегенеративна МР и съпътстваща ИБС. В същата точка се приема, че се касае за значима хронична ИМР, когато има:

- нискостепенна към умерена степен ИМР, наричана още 1^{ва} към 2^{ра} степен;
- умерена ИМР, която включва 2^{ра} степен и 2^{ра} към 3^{та} степен;
- умерена към високостепенна ИМР, често наричана 3^{та} степен.

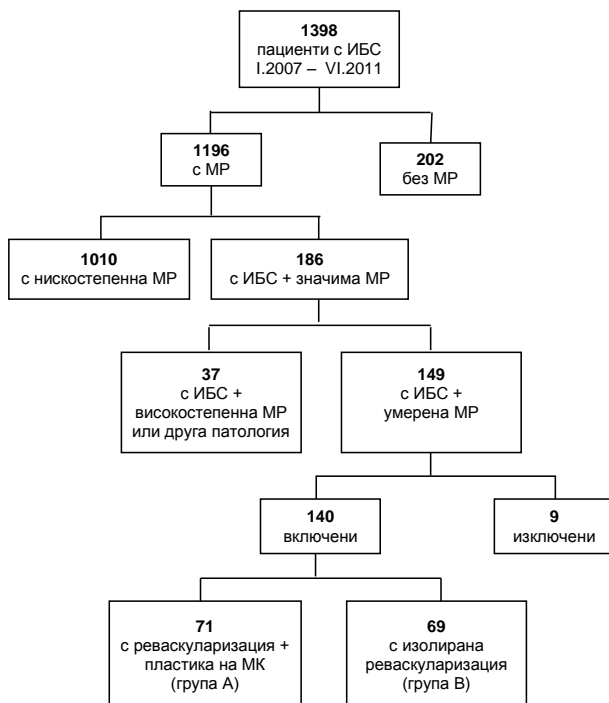
Терминът „значима ИМР“ подчертава факта, че всяка една от тези степени на ИМР по литературни данни има влияние върху функционалния клас, качеството на живот и преживяемостта на пациентите. От понятието „значима ИМР“ в настоящото проучване е изключена високостепенната ИМР, която включва 3^{та} към 4^{та} степен и 4^{та} степен. Причината е, че за високостепенната ИМР има единодушно съгласие между кардиолози и

кардиохирурзи, че трябва да бъде коригирана едновременно с оперативната реваскуларизация. Когато в проучването се пише за ИБС се има предвид „значима хронична ИБС“.

Критерии за изключване от проучването:

1. Пациентите с остро настъпила ИМП вследствие руптура на папиларен мускул или хорди;
2. Високостепенна хронична ИМП (4 степен) – има консенсус за оперативната корекция на такава регургитация едновременно с реваскуларизацията;
3. Нискостепенна хронична ИМП (1 степен), при каквато няма препоръки за интервениране върху МК;
4. Пациентите с ИБС и дегенеративни или други първични промени в морфологията на митралния клапен апарат, изявяващи се с регургитация;
5. Предшестваща сърдечна операция;
6. Противопоказания за сърдечна операция;
7. Очаквана продължителност на живота под 3 години.

Данните за пациентите, от които е направена извадката за настоящото проучване са показани на Фиг. IV.1.a:



Фиг. IV.1.a. Разпределение на пациентите с ИБС оперирани за периода януари 2007 – юни 2011 г. (Фиг. 2.3.1.1.1.a. от дисертацията)

От пациентите с ИБС, оперирани в отделението по кардиохирургия на МБАЛ „Св. Марина“, град Варна, нискостепенна (тривиална, до 1 степен) МР е намерена при 1010, а значима по степен хронична ИМР е диагностицирана при 186, от които 37 пациенти са имали сериозна съпътстваща патология и са изключени от проучването. От останалите 149 пациенти, при 4 МР е била високостепенна, а при други 3 е имало руптура на подклапна структура, най-често една или повече хорди от първи порядък (трудно може да се каже със сигурност, че ИБС е в основата на тази руптура). Последните 7 пациенти също са изключени от изследваните групи (високостепенната ИМР при 4-ма, структурна промяна на митралния клапен апарат при 3-ма, което по дефиниция е различно от хронична ИМР). Калцинозата на митралния клапен пръстен е възможно да участва в механизма на МР (нарушаване на нормалната асиметрична и седловидна форма на клапния пръстен) при други 2-ма пациенти, които също са изключени от проучването. По този начин в него остават 140 пациенти. На 71 пациенти е направена комбинирана операция – реваскуларизация с ПлМК, като тези пациенти са означени като група А. На останалите 69 пациента, участващи в проучването, е направена само реваскуларизация, като тези пациенти са означени като група В. Това е илюстрирано на Фиг. IV.1.а.

IV.2. Класификация на пациентите от изследването

За класификацията на пациентите от изследването се решават последователно три класификационни задачи в два класа. В резултат на решаването на тези задачи, за всеки пациент може да се определи и попълни в базата данни променливата Subdivision, имаща 4 дискрета – подгрупи А1, А2, В1 и В2.

IV.2.1. Избор на оперативно лечение

Пациентите с ИБС, усложнена със ЗИМР, могат да бъдат подложени или на изолирана реваскуларизация, или на реваскуларизация комбинирана с ПлМК, както това е показано на Фиг. IV.1.а. Целта на настоящата точка е процесът за определяне на типа оперативно лечение да бъде формализиран. Пациентът има последната дума при определяне на оперативното лечение, чрез подписването на формуляр за информирано съгласие. В настоящото изследване няма пациенти, които да са променили предписаното им от кардиологичния екип оперативно лечение, но такива пациенти биха били изключени от извадката на изследването.

IV.2.1.1. Информационно класифициране на пациентите в групи А и В

Информационно, тази задача може да се разглежда като класификация на пациентите с ИБС, усложнена с ИМР, в две групи – А (комбинирана операция АКБ + ПлМК) и В (изолирана реваскуларизация – само АКБ). Класификацията на всеки пациент в изследването е извършена в пет стъпки по долупописаната процедура.

Алгоритъм 1 за избор на оперативно лечение при пациенти с ИБС, усложнена със значима ИМР:

1. При много увредено медицинско състояние, на пациента трябва да се направи операция, която да е възможно най-щадяща, като се цели да се подобри състоянието на сърцето чрез реваскуларизация, без да се добавя рискът от комбинираната операция. Затова при тези пациенти избора на група В не буди съмнение. В този смисъл, могат да се формулират следните първични критерии за включване в група В и изключване от група А:

- увредено общо състояние със съпътстващи заболявания (белодробни заболявания с патологични отклонения в показателите на външното дишане, периферно-съдова болест, мозъчно-съдова болест), особено при напреднала възраст;

- субективно преценявана вероятна продължителност на живота под 4 години;

- значима левокамерна дисфункция с ФИ под 25% и с изявена сърдечна недостатъчност;

- относителни противопоказания за операция с кардио-пулмонален байпас, или показания за по-малко инвазивната операция, в нейната възможно най-щадящата форма (OPCAB).

При изпълнение на който и да е от първичните критерии, пациентът се класифицира в група В за изолирана реваскуларизация и алгоритъмът свършва.

2. След установяването, че пациентът не е с много увредено медицинско състояние, се проверява дали при него има много значима регургитация през МК. Ако това е така, то класификацията в група А не буди съмнение, защото липсата на ПЛМК ще се асоциира с лоша прогноза. В този смисъл, могат да се формулират вторични критерии за включване в група А и изключване от група В:

- ИМР 3^{та} степен;

- ИМР 2^{па}-3^{та} степен с РО над 30 ml;

- МР 2^{па} към 3^{та} степен, с РО под 30 ml, но с вена контракта поне 7 mm.

При изпълнение на който и да е от вторичните критерии, пациентът се класифицира в група А за комбинирана операция и алгоритъмът свършва.

3. Дотук е установено, че пациентът нито е с много увредено медицинско състояние, нито има много значима регургитация през МК. Ако се окаже, че пациентът има ниско значима регургитация през МК, то класификацията в група В не буди съмнение, защото пластиката на МК немотивирано ще увеличи оперативния риск без значимо да подобри следоперативното състояние на пациента. В този смисъл, наличието на ИМР 1-ва към 2-ра степен, може да се третира като третичен критерии за включване в група В и изключване от група А.

При изпълнение на третичния критерий, пациентът се класифицира в група В за изолирана реваскуларизация и алгоритъмът свършва.

4. Вече е установено, че за пациента и двете операции са приложими, защото той не е с много увредено медицинско състояние и има средно значима регургитация през МК. Класификацията се прави чрез изследване на набор от параметри, като се проверява дали последните образуват типични картини за групи А и В, както са описани по-долу.

Типичната картина за А включва: 2^{па} към 3^{та} степен на ИМР, регургитационен обем между 20 и 30 ml, вена контракта между 4 и 7 mm,

тентинг площ между 1.5 и 2.5 cm², тентинг височина между 10 и 20 mm, коапационна линия между 1 и 4 mm, наличие на тетъринг, субективно преценявана вероятна продължителност на живота над 5 години.

Типичната картина за В включва: 2^{ра} степен на ИМР, регургитационен обем между 10 и 20 ml, вена контракта между 3 и 4 mm, тентинг площ между 0.8 и 1.5 cm², тентинг височина между 6 и 10 mm, коапационна линия между 3 и 5 mm, отсъствие на тетъринг.

Ако се установи, че предоперативната картина на пациента съвпада с една от двете типични картини за групи А и В, то пациентът се класифицира в съответната група и алгоритъмът свършва.

5. Дотук е установено, че пациентът не е с много увредено медицинско състояние, има средно значима регургитация през МК и предоперативната му картина не съвпада с нито една от двете типични картини за групи А и В. Тук отново двете операции са приложими. Тогава кардиологичният екип експертно оценява на коя от двете типични картини за групи А и В повече прилича пациентът. Когато ехокардиографските критерии за оценка на МР и левокамерното ремоделиране са силно противоречиви, окончателното решение за обема на операцията би могло да се основава на „стрес ехокардиография“, която трябва да покаже как се променят характеристиките на МР. Взема се под внимание и общото състояние на пациента, а евентуално и на съпътстващите заболявания. При „стрес тест“, който не провокира нарастване на ИМР и при очакван по-висок оперативен риск без значимо подобрение от пластиката на МК, се предпочита изолирана реваскуларизация, понякога на биешо сърце (т.е. причисляване към група В). В случай, че ИМР нараства при „стрес теста“ и се очаква по-добър ефект от пластиката на МК при приемлив, относително нисък оперативен риск, пациента се включва в група А. Към последната група се причисляват и пациентите в активна възраст, при които се търси възможно най-пълно възстановяване на работоспособността и физическата активност. В зависимост от експертната оценка на кардиологичния екип, пациентът се класифицира в съответната група и алгоритъмът свършва.

IV.2.1.2. Информационно класифициране на пациентите от група А

Съгласно Алгоритъм 1 пациентите с комбинирана операция (АКБ + ПлМК) могат да се класифицират в група А по три различни начина, съответно от точки 2, 4 и 5. Вижда се, че група А се получава много нехомогенна. За целите на изследването, тези пациенти чисто информационно се разделят на две подгрупи – А1 и А2. В подгрупа А1, освен че влизат пациентите с по-добро сърдечно и общо състояние, целта е да се постигне възможно най-голямо подобрение в състоянието на сърцето (обратно ремоделиране на левите сърдечни кухини) и се очаква връщането на пациента към нормален начин на живот. В подгрупа А2 остават пациентите с по-увредено сърдечно и общо състояние, при които целта е чрез пластиката на МК да се постигне лечение на сърдечната недостатъчност, предизвикана от ИБС. При тези пациенти очакването е по-скоро да се спре или забави процеса на ремоделиране на левите сърдечни кухини, отколкото да се постигне обратно ремоделиране. Информационно, тази задача може да се разглежда като класификация в две подгрупи – А1 (сравнително запазено състояние) и А2 (сравнително увредено състояние) на пациенти от група А (с ИБС, усложнена със значима ИМР, които са подложени на АКБ + ПлМК).

Класификацията на всеки пациент в изследването от група А е извършена в четири стъпки по долуописаната процедура.

Алгоритъм 2 за класификация на пациенти с ИБС, усложнена със значима ИМР, които са включени в група А (подложени на АКБ + ПлМК):

1. Нека пациентът е класифициран в група А, съгласно точка 2 от Алгоритъм 1, т.е. той не е с много увредено медицинско състояние и има много значима регургитация през МК. Класификацията се прави чрез изследване на набор от параметри, като се проверява дали последните образуват типични първични картини за подгрупи А1 и А2, както са описани по-долу.

Типичната първична картина за А1 включва: стабилна АП, без предшестваш МИ, ФИ над 45%, добро общо състояние, липса на влошаващи прогнозата съпътстващи заболявания, LVEDV_Index не повече от 75 ml/m² B.S.A., LVESV_Index не повече от 35 ml/m² B.S.A., LA_Volume_Index не повече от 35 ml/m² B.S.A.

Типичната първична картина за А2 включва: НАП, данни за предшестваш МИ, ФИ под 40%, недобро общо състояние, наличие на влошаващи прогнозата съпътстващи заболявания, LVEDV_Index над 80 ml/m² B.S.A., LVESV_Index над 40 ml/m² B.S.A., LA_Volume_Index над 40 ml/m² B.S.A..

Ако се установи, че предоперативната картина на пациента съпада с една от двете типични първични картини за подгрупи А1 и А2, то пациентът се класифицира в съответната подгрупа и алгоритъмът свършва.

2. Нека пациентът е класифициран в група А, съгласно точка 2 от Алгоритъм 1, т.е. той не е с много увредено медицинско състояние и има много значима регургитация през МК. Дотук е установено, че предоперативната му картина не съпада с нито една от двете типични първични картини за подгрупи А1 и А2. Тогава кардиологичният екип експертно оценява на коя от двете типични първични картини за подгрупи А1 и А2, повече прилича пациентът. При тази оценка значение имат от една страна цялостната ехокардиографска картина, говореща за преобладаване на запазена или компрометирана функция на левите сърдечни кухини и доколко авансирани са промените в резултат на исхемичното ремоделиране, а от друга страна цялостното състояние и съпътстващите заболявания.

В зависимост от експертната оценка на кардиологичния екип, пациентът се класифицира в съответната подгрупа и алгоритъмът свършва.

3. Нека пациентът е класифициран в група А, съгласно точки 4 или 5 от Алгоритъм 1, т.е. той няма много значима регургитация през МК. Класификацията се прави чрез изследване на набор от параметри, като се проверява дали последните образуват типични вторични картини за подгрупи А1 и А2, както са описани по-долу.

Типичната вторична картина за А1 включва: без предшестваш МИ, ФИ над 40%, добро общо състояние, липса на влошаващи прогнозата съпътстващи заболявания, LVEDV_Index не повече от 80 ml/m² B.S.A., LVESV_Index не повече от 40 ml/m² B.S.A., LA_Volume_Index не повече от 40 ml/m² B.S.A.

Типичната вторична картина за А2 включва: данни за предшестваш МИ, ФИ под 35%, недобро общо състояние, наличие на влошаващи прогнозата съпътстващи заболявания, LVEDV_Index над 85 ml/m² B.S.A., LVESV_Index над 45 ml/m² B.S.A., LA_Volume_Index над 45 ml/m² B.S.A.

Ако се установи, че предоперативната картина на пациента съвпада с една от двете типични вторични картини за подгрупи А1 и А2, то пациентът се класифицира в съответната подгрупа и алгоритъмът свършва.

4. Нека пациентът е класифициран в група А, съгласно точки 4 или 5 от Алгоритъм 1, т.е. той няма много значима регургитация през МК. Дотук е установено, че предоперативната му картина не съвпада с нито една от двете типични вторични картини за подгрупи А1 и А2. Тогава кардиологичният екип експертно оценява на коя от двете типични вторични картини за подгрупи А1 и А2, повече прилича пациентът. При тази оценка, аналогично на точка 2, значение имат от една страна цялостната ехокардиографска картина, говореща за преобладаване на запазена или компрометирана функция на левите сърдечни кухини и доколко авансирани са промените в резултат на исхемичното ремоделиране, а от друга страна цялостното състояние и съпътстващите заболявания.

В зависимост от експертната оценка на кардиологичния екип, пациентът се класифицира в съответната подгрупа и алгоритъмът свършва.

Логиката на Алгоритъм 2 е базирана върху следните три медицински съображения:

- Ако исхемичното ремоделиране на сърцето е в сравнително ранен стадий, то класификацията в подгрупа А1 е безспорно;
- Аналогично, ако исхемичното ремоделиране на сърцето е в сравнително напреднал стадий, то класификацията в подгрупа А2 също не буди съмнение;
- Ако пациентът е класифициран в група А, съгласно точка 2 от Алгоритъм 1, то той е със значително по-високостепенна МР, отколкото би бил ако е класифициран в група А съгласно точки 4 и 5 от Алгоритъм 1. Затова, ако исхемичното ремоделиране на сърцето е умерено изразено, то пациент, класифициран в група А, съгласно точка 2 от Алгоритъм 1, би трябвало да се постави в подгрупа А2, докато пациент, класифициран в група А, съгласно точки 4 и 5 от Алгоритъм 1, би трябвало да се постави в подгрупа А1.

Пациентите, отговарящи на типичните първична или вторична картини за подгрупа А1, са 24. Пациентите, отговарящи на типичните първична или вторична картини за подгрупа А2 са 35. Пациентите, неотговарящи на типичните първични или вторични картини за подгрупи А1 и А2 са общо 12 пациента. Общо 6 пациенти, от този тип са класифицирани в подгрупа А1, а останалите 6 пациенти – в подгрупа А2. Така в подгрупа А1 има 30, а в подгрупа А2 има 41 пациенти.

IV.2.1.3. Информационно класифициране на пациентите от група В

Съгласно Алгоритъм 1 пациентите с изолирана реваскуларизация (АКБ) могат да се диагностират в група В по четири различни начина, съответно от точки 1, 3, 4 и 5. Вижда се, че група В се получава много нехомогенна. За целите на изследването, тези пациенти чисто информационно се разделят на две подгрупи – В1 и В2.

В подгрупа В1 влизат пациентите със сравнително запазено сърдечно и общо състояние, при които очакването е само чрез реваскуларизация (без рисковете на комбинираната операция) да се постигне значимо подобрене в състоянието на сърцето (с евентуално обратно ремоделиране на левите

сърдечни кухини в следствие), което да позволи връщането на пациента към нормален начин на живот. В подгрупа В2 влизат пациентите със сравнително увредено сърдечно и общо състояние, със субективно преценявана вероятна продължителност на живота под 4 години, при които целта е чрез възможно най-щадящата операция, да се постигне лечение на исхемичната болест и сърдечната недостатъчност, резултат на ИБС, усложнена със ЗИМР. Част от тези пациенти са оперирани без кардио-пулмонален байпас (ОРСАВ), за да бъде операцията възможно най-щадяща. При някои пациенти целта е била овладяване на клиничната картина на НАП. Информационно, тази задача може да се разглежда като класификация в две подгрупи – В1 (сравнително запазено състояние) и В2 (сравнително увредено състояние) на пациенти от група В (с ИБС, усложнена със значима хронична ИМР, които са подложени на изолирана АКБ операция).

Класификацията на всеки пациент в изследването от група В е извършена в пет стъпки по долуописаната процедура.

Алгоритъм 3 за класификация на пациенти с ИБС, усложнена със значима хронична ИМР, които са подложени на АКБ:

1. Нека пациентът е класифициран в група В, съгласно точка 1 от Алгоритъм 1, т.е. той е с много увредено медицинско състояние. Тогава пациентът се класифицира в подгрупа В2 и алгоритъмът свършва.

2. Нека пациентът е класифициран в група В съгласно точки 4 или 5 от Алгоритъм 1, т.е. той не е с много увредено медицинско състояние и няма ниско значима регургитация през МК. Класификацията се прави чрез изследване на набор от параметри, като се проверява дали последните образуват типични първични картини за подгрупи В1 и В2, както са описани по-долу.

- Типичната първична картина за В1 включва: стабилна АП, без предшестваш МИ, ФИ над 45%, добро общо състояние, липса на влошаващи прогнозата съпътстващи заболявания, без ограничения за операция с кардио-пулмонален байпас, LVEDV_Index не повече от 75 ml/m² B.S.A., LVESV_Index не повече от 35 ml/m² B.S.A., LA_Volume_Index не повече от 35 ml/m² B.S.A.

- Типичната първична картина за В2 включва: НАП, данни за предшестваш МИ, ФИ под 40%, недобро общо състояние, наличие на влошаващи прогнозата съпътстващи заболявания, LVEDV_Index над 80 ml/m² B.S.A., LVESV_Index над 40 ml/m² B.S.A., LA_Volume_Index над 40 ml/m² B.S.A., често с ограничения за операция с кардио-пулмонален байпас.

Ако се установи, че предоперативната картина на пациента съвпада с една от двете типични първични картини за подгрупи В1 и В2, то пациентът се класифицира в съответната подгрупа и алгоритъмът свършва.

3. Нека пациентът е класифициран в група В съгласно точки 4 или 5 от Алгоритъм 1, т.е. той не е с много увредено медицинско състояние и няма ниско значима регургитация през МК. Дотук е установено, че предоперативната му картина не съвпада с нито една от двете типични първични картини за подгрупи В1 и В2. Тогава кардиологичният екип експертно оценява на коя от двете типични първични картини за подгрупи В1 и В2 повече прилича пациентът. При тази оценка значението имат от една страна цялостната ехокардиографска картина, говореща за преобладаване на запазена или компрометирана функция на левите сърдечни кухини и

доколко авансирани са промените в резултат на исхемичното ремоделиране, а от друга страна цялостното състояние и съпътстващите заболявания.

В зависимост от експертната оценка на кардиологичния екип, пациентът се класифицира в съответната подгрупа и алгоритъмът свършва.

4. Нека пациентът е класифициран в група В, съгласно точка 3 от Алгоритъм 1, т.е. той не е с много увредено медицинско състояние и е с ниско значима регургитация през МК. Класификацията се прави чрез изследване на набор от параметри, като се проверява дали последните образуват типични вторични картини за подгрупи В1 и В2, както са описани по-долу.

Типичната вторична картина за В1 включва: без предшестваш МИ, ФИ над 40%, добро общо състояние, липса на влошаващи прогнозата съпътстващи заболявания, без ограничения за операция с кардио-пулмонален байпас, LVEDV_Index не повече от 80 ml/m² B.S.A., LVESV_Index не повече от 40 ml/m² B.S.A., LA_Volume_Index не повече от 40 ml/m² B.S.A.

Типичната вторична картина за В2 включва: данни за предшестваш МИ, ФИ под 35%, недобро общо състояние, наличие на влошаващи прогнозата съпътстващи заболявания, LVEDV_Index над 85 ml/m² B.S.A., LVESV_Index над 45 ml/m² B.S.A., LA_Volume_Index над 45 ml/m² B.S.A., често с ограничения за операция с кардио-пулмонален байпас.

Ако се установи, че предоперативната картина на пациента съвпада с една от двете типични вторични картини за подгрупи В1 и В2, то пациентът се класифицира в съответната подгрупа и алгоритъмът свършва.

5. Нека пациентът е класифициран в група В, съгласно точка 3 от Алгоритъм 1, т.е. той не е с много увредено медицинско състояние и е с ниско значима регургитация през МК. Дотук е установено, че предоперативната му картина не съвпада с нито една от двете типични вторични картини за подгрупи В1 и В2. Тогава кардиологичният екип експертно оценява на коя от двете типични вторични картини за подгрупи В1 и В2, повече прилича пациентът. При тази оценка, аналогично на точка 3, значение имат от една страна цялостната ехокардиографска картина, говореща за преобладаване на запазена или компрометирана функция на левите сърдечни кухини и доколко авансирани са промените в резултат на исхемичното ремоделиране, а от друга страна цялостното състояние и съпътстващите заболявания.

В зависимост от експертната оценка на кардиологичния екип, пациентът се класифицира в съответната подгрупа и алгоритъмът свършва.

Логиката на Алгоритъм 3 е базирана върху следните шест медицински съображения:

- Ако пациент е класифициран в група В, съгласно точка 1 от Алгоритъм 1, това означава, че той е в много увредено медицинско състояние и следователно класификацията в подгрупа В2 не буди съмнение;
- Ако исхемичното ремоделиране на сърцето е в сравнително ранен стадий, то класификацията в подгрупа В1 е безспорно, за пациент класифициран в група В съгласно точки 3, 4 или 5 от Алгоритъм 1;
- Аналогично, ако исхемичното ремоделиране на сърцето е в сравнително напреднал стадий, то класификацията в подгрупа В2 също не буди съмнение, за пациент класифициран в група В съгласно точки 3, 4 или 5 от Алгоритъм 1;

- Ако пациентът е класифициран в група В, съгласно точки 4 или 5 от Алгоритъм 1, то той е със значително по-тежка МР, отколкото би бил ако е класифициран в група В съгласно точка 3 от Алгоритъм 1. Затова ако исхемичното ремоделиране на сърцето е умерено изразено, то пациент, класифициран в група В, съгласно точки 4 или 5 от Алгоритъм 1, би трябвало да се постави в подгрупа В2, докато пациент, класифициран в група В, съгласно точка 3 от Алгоритъм 1, би трябвало да се постави в подгрупа В1;
- МР на пациент, класифициран в В, съгласно точки 4 или 5 от Алгоритъм 1, е значително по-ниска от тази на пациент, класифициран в А съгласно точка 2 от Алгоритъм 1. Във вторият случай, обаче, намаляването на МР е една от целите на оперативното лечение, докато в първия случай МР ще се явява усложнение при изолираната реваскуларизация. По тези съображения типичните първични картини при подгрупи В1 и В2 са сходни с типичните първични картини при подгрупи А1 и А2.
- МР на пациент, класифициран в В, съгласно точка 3 от Алгоритъм 1, е значително по-ниска от тази на пациент, класифициран в А съгласно точки 4 или 5 от Алгоритъм 1. Във вторият случай, обаче намаляването на МР е една от целите на оперативното лечение, докато в първия случай МР ще се явява усложнение при изолираната реваскуларизация. По тези съображения типичните вторични картини при подгрупи В1 и В2 са сходни с типичните вторични картини при подгрупи А1 и А2.

Пациентите, отговарящи на типичните първична или вторична картини за подгрупа В1 са 32. Пациентите, отговарящи на типичните първична или вторична картини за подгрупа В2, са 28. Пациентите, неотговарящи на типичните първични или вторични картини за подгрупи В1 и В2, са общо 9. Общо 4 пациенти от този тип са класифицирани в подгрупа В1, а останалите 5 пациенти – в подгрупа В2. Така в подгрупа В1 има 36, а в подгрупа В2 има 33 пациенти.

IV.2.2. Оперативно лечение на пациентите включени в проучването:

Видът и обема на оперативното лечение се предлагат при обсъждане на кардиологичния екип, но окончателното решение се взема от опериращия хирург.

Стандартният хирургичен достъп е надлъжна срединна стернотомия. Кардиопулмонален байпас се включва чрез аортно и бикавално канюлиране при пациентите с комбинирана операция, или канюлиране на дясно предсърдие с каво-атриална канюла в случаите, когато се извършва изолирана реваскуларизация с ЕКК. Прилагана е хипотермия до 34°C, рядко до 32°C, клампж на аортата и кардиоплегичен арест със студен кристалоиден кардиоплегичен разтвор, въведен антеградно в корена на аортата (с изключение на 12 пациенти от група В, които са оперирани чрез OPCAB техника за изолирана реваскуларизация). След конструирането на дисталните анастомози на венозните графтове, през тях се инфузира допълнително количество кардиоплегичен разтвор. При пациентите с ПЛМК, достъпът до клапата е през междупредсърдната бразда (при 75% от случаите). Когато наред с корекцията на МК има показания и за корекция на трикуспидалната клапа, прилаганият достъп е през дясното предсърдие (кос разрез) и междупредсърдната преграда (транс-септален достъп в останалите 25% - най-често в зоната на fossa ovalis, разширен при

необходимост към дясна горна белодробна вена). Такъв достъп е използван и при малко по размери ЛП (под 45 mm от стандартна позиция), или хипертрофия и дилатация на ЛК, където е очакван труден достъп към МК, ако се подходи само през междупредсърдната бразда. Инспекцията на МК се прави по описаният от Alain Carpentier начин.

При 9 пациенти оперирани през периода януари 2007 – април 2008 г. за корекция на МР е използвана шевна пластика по Paneth (съставляват 12.7% от включените в проучването пациенти). През по-следващия период на проучването тази методика не е използвана, тъй като не съответства на концепцията за възстановяване на триизмерната асиметрична форма на митралния клапен пръстен, а това поражда скептицизъм по отношение дълготрайния ефект от прилагането ѝ.

Обичайно прилаганата оперативна техника за корекция на ЗИМП включва имплантиране на ринг за анулопластика (в 87.3% от случаите). Ригиден ринг (Carpentier-Edwards rigid Classic annuloplasty ring) е използван при 5.6% от пациентите, полуригиден ринг – в 54.9% (Physio Edwards Lifesciences или Physio II) и асиметричен полуригиден ринг – в 11.3% от случаите (Carpentier-McCarthy-Adams Etlogix Annuloplasty Ring), флексибилен ринг – в 4.2% (Sovering Mitral ring, Sorin), или полуригиден ринг (semiring, band – 11.3% Medtronic Colvin-Galloway Future Band). При рестриктивната ринг-анулопластика е използван ринг с един или два размера по-малък от измерения – чрез ехокардиография преди началото на операцията, и чрез директно измерване на ПМП по време на инспекцията на МК. Поради комплексния механизъм на ИМП, в някои случаи рестриктивната анулопластика не е достатъчна за нейната корекция. Това налага при тези случаи към ринг-анулопластиката да се добавят изкуствени хорди към платната с GoreTex 4/0 (при двама пациенти, 2.8%), комисуропластика (постеро-медиална комисуропластика в 9.9% от случаите), шев по Алфиери (Alfiery, edge-to-edge repair в 14.1% от пациентите) или комбинации от тях. Последните две техники се разглеждат като последна възможност за запазване на клапата и премахване на регургитацията без имплантиране на митрална клапна протеза. Прилагани са по-рядко в по-късния период на проучването. Комбинация от различни техники е използвана само при двама пациенти (2.8%) с комбинирана операция. Не е използвана „лента“ (annuloplasty band) с фиксирана дължина 6.5 или 4 см фиксирана за митралния клапен пръстен в зоната на ЗМП, както и „сандвич пластика“ или апроксимиране на папиларните мускули с PTFE протеза. Не са прилагани и интервенциите върху левокамерния миокард и други описани през последните години техники за коригиране на раздалчаването на папиларните мускули при ремоделирането на ЛК. Единичните случаи с уголемяване на платно на МК (“augmentation patch plasty”) с перикарден пач при силно изразен тетъринг към него не са включени в проучваната група. Тези техники следва да бъдат проучени по-детайлно в бъдеще.

При всички пациенти с ПЛМК ухото на ляво предсърдие е затваряно с кесиев или продължителен обвивен шев откъм кухината на предсърдието, обикновено преди имплантирането на ринга на МК. В случай, че при контролната интраоперативна ТЕЕ се установи кръвоток в ухото, то се лигира или обшива с монофиламентен конец 4/0 допълнително откъм епикардната повърхност. Основанието за този агресивен подход към ухото на ЛП е високият процент на случаите с пристъпна абсолютна аритмия при

предсърдно мъждене в периоперативния период при тази категория пациенти. Наред с това увеличеното ЛП е рисков фактор за развитие на абсолютна аритмия в отдалечения следоперативен период.

Проксималните анастомози на аорто-коронарните байпас графтове се извършват при пристенен клампаж на аортата, след завършването на пластиката на МК и деклампажа на аортата. Средните клампажни времена са съответно 82 ± 17 мин. в група А (комбинирана операция) и 53 ± 20 мин. в група В (изолирана реваскуларизация), което е статистически значимо по-дълго клампажно време за група А (p value < 0.05).

Продължителността на лечението в реанимация и общият болничен престой при подгрупите пациенти са разгледани при разглеждането на влиянието на анулопластиката в т.2.4.3. Смъртността до 30^{ра} следоперативен ден е 2.8% в група А (и двамата починали пациенти са в подгрупа А2) и 0% в група В.

IV.3. Статистическа обработка на данните

Статистическите процедури и нужните математически алгоритми в дисертацията са създадени при разработката на дисертационен труд на маг. Нели К. Михайлова, под ръководството на доц. д-р Наталия Д. Николова.

IV.3.1. Формиране на извадки

На база на информацията в базата данни, е възможно формирането на извадки за три клъстера тестове.

IV.3.1.1. Формиране на извадки за тестове от Първи клъстер

Двете извадки са едномерни и съдържат стойностите на избран непрекъснат параметър. На практика, пациентите в първата извадка се отличават от тези във втората точно по един фактор. Така влиянието на този фактор върху избрания непрекъснат параметър може да се оцени чрез сравнение на извадките.

IV.3.1.2. Формиране на извадки за тестове от Втори клъстер

Двете извадки са едномерни и съдържат стойностите на избран дискретен признак. На практика, пациентите в първата извадка се отличават от тези във втората точно по един фактор. Така влиянието на този фактор върху избрания дискретен признак може да се оцени чрез сравнение на извадките.

IV.3.1.3. Формиране на извадка за тестове от Трети клъстер

Извадката е двумерна и съдържа стойностите на избран обобщен непрекъснат тримерен параметър в две времеви точки. Втората времева точка е преди първата, като разрешените вариации за двойката „първа времева точка – втора времева точка“ са три: или „ранно следоперативно – предоперативно“, или „късно следоперативно – предоперативно“, или „късно следоперативно – ранно следоперативно“. Така влиянието на оперативната намеса върху избрания обобщен непрекъснат тримерен параметър може да се оцени чрез оценка на промяната между двете.

IV.3.2. Описание на използваните статистически тестове

Тестове от първи клъстер - Тестовите от Първи клъстер са общо седемнадесет и се делят на пет групи: една група за непрекъснатите разпределения и по една група съответно за средните стойности, медианите, дисперсиите и интерквартилните интервали.

- *Първата група от Първи клъстер* се опитва да открие разлики в непрекъснатите разпределения на двете генерални съвкупности. Тази група съдържа три статистически теста – Bootstrap Kuiper тест, аналитичен Kuiper тест и аналитичен Mann-Whitney-Wilcoxon тест. Последният е реализиран чрез функцията `ranksum` на MATLAB.

- *Втора група от Първи клъстер* се опитва да открие разлики в средните стойности на двете генерални съвкупности. Тази група съдържа четири статистически теста – двустранен и едностранен Bootstrap тест за средни стойности, двустранен и едностранен аналитичен Welch t-тест. Последните са реализирани чрез функцията `ttest2` на MATLAB.

- *Трета група от Първи клъстер* се опитва да открие разлики в медианите на двете генерални съвкупности. Тази група съдържа два статистически теста – двустранен и едностранен Bootstrap тест за медиани (Efron and Tibshirani 1993; Николова и др. 2013b).

- *Четвърта група от Първи клъстер* се опитва да открие разлики в дисперсиите на двете генерални съвкупности. Тази група съдържа четири статистически теста – двустранен и едностранен Bootstrap тест за дисперсии, двустранен и едностранен аналитичен F-тест. Последните са реализирани чрез функцията `vartest2` на MATLAB.

- *Пета група от Първи клъстер* се опитва да открие разлики в интерквартилните интервали на двете генерални съвкупности. Тази група съдържа четири статистически теста – двустранен и едностранен Bootstrap тест за интерквартилни интервали, двустранен и едностранен аналитичен Ansari-Bradley тест. Последните са реализирани чрез функцията `ansaribradley` на MATLAB.

Тестове от Втори клъстер – Тази група съдържа четири статистически теста – двустранен и едностранен Bootstrap тест за еднаквост на пропорции, двустранен и едностранен аналитичен хипергеометричен тест за еднаквост на пропорции. При последните, търсеното p_{value} се получава чрез интегриране на хипергеометрично разпределение с функцията `higecdf` на MATLAB.

Тестове от Трети клъстер – налице е една двумерна извадка от непрекъснат признак, измерен в две времеви точки, наречени момент 1 и момент 2. След изваждане на стойностите, измерени в момент 2 от тези в момент 1, то се получава една едномерна извадка на промяната. Тестовите от Трети клъстер са общо шест и се делят на две групи: една група за средната стойност на промяната и една група за медианата на промяната.

- *Първата група от Трети клъстер* съдържа четири статистически теста – двустранен и едностранен Bootstrap тест за нулевост на средна стойност, двустранен и едностранен аналитичен Student t-тест. Последните са реализирани чрез функцията `ttest` на MATLAB.

- *Втората група от Трети клъстер* съдържа два статистически теста – двустранен и едностранен Bootstrap тест за нулевост на медианата.

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от настоящото изследване могат да се представят като решения на две качествени и четири количествени задачи.

V.1. Първа качествена задача: Съставяне на база данни

Събрана е база данни за 140 пациенти от българска популация с ИБС, усложнена с хемодинамично значима хронична ИМР. Част от тези пациенти са с първа към втора и втора степен ИМР и са подложени на изолирана реваскуларизация – образуват *група В*. Останалата част са с ИМР втора и по-висока степен. Това са пациентите, при които (по литературни данни) без оперативно лечение 1-годишната и 5-годишната преживяемост са до 2 пъти по-ниски в сравнение с пациентите без ИМР. Хирургическата намеса с реваскуларизация и адекватна корекция на МР намалява обемното обременяване на левите сърдечни кухини, а това е предпоставка за обратното им ремоделиране. Тези пациенти образуват *група А*. Комбинираната операция – АКБ + ПЛМК – от своя страна, е свързана с по-висок периоперативен риск. Всичко това налага да се създаде възможно най-точна представа за ефектите от лечението при тази категория български пациенти, с определени диагностични и прогностични критерии, на основата на което да се създаде алгоритъм за вземане на основано на доказателства решение при всеки индивидуален пациент.

За всеки пациент в базата данни са измерени стойностите на общо 53 дискретни и непрекъснати променливи.

Дискретните признаци са общо 16: 1) „подгрупа на пациента“ с 4 дискрета: 0 – подгрупа А1, 1 – подгрупа А2, 2 – подгрупа В1 и 3 – подгрупа В2; 2) „пол“ с 2 дискрета: 0 – мъж, 1 – жена; 3) „спешност на операцията“ с 3 дискрета: 0 – планова операция, 1 – операция с отложена спешност, 2 – операция по спешност; 4) „захарен диабет“ с 2 дискрета: 0 – без диабет, 1 – с диабет; 5) „история за мозъчно-съдова болест“ с 2 дискрета: 0 – няма данни за мозъчно-съдова болест, 1 – данни за прекаран мозъчен инсулт, без значение дали има отпадна неврологична симптоматика; 6) „бъбречна недостатъчност“ с 2 дискрета: 0 – няма бъбречна недостатъчност, 1 – има бъбречна недостатъчност; 7) „АП“ с 2 дискрета: 0 – стабилна АП и 1 – НАП; 8) „предоперативна аритмия“ с 3 дискрета: 0 – няма данни за предоперативна аритмия, 1 – данни за предоперативни пристъпи от аритмия, предсърдно мъждене или трептене, 2 – постоянна аритмия при постъпването за оперативно лечение; 9) „функционален клас по NYHA“ с 6 дискрета: 0 – няма данни за сърдечна недостатъчност, 1 – клас I, 2 – клас II, 3 – клас III, 4 – клас IV, 5 – остра сърдечна недостатъчност; 10) „данни за прекаран миокарден инфаркт“ с 5 дискрета: 0 – няма МИ, 1 – МИ в хронична фаза, 2 – подостър МИ, 3 – остър МИ без Q-зъбец, 4 – остър МИ с Q-зъбец; 11) „предшестваща перкутанна процедура“ с 2 дискрета: 0 – няма данни за предшестваща PCI, 1 – има предшестваща PCI; 12) „стволова стеноза на ЛКА“ с 2 дискрета: 0 – няма стеноза на ЛКА, 1 – има стеноза на ЛКА; 13) „предоперативен тетъринг на МК“ с 3 дискрета: 0 – липсва тетъринг на МК, 1 – асиметричен тетъринг на МК, 2 – симетричен

тетъринг на МК; 14) „предоперативна реална степен на МР“ с 8 дискрета: 0 – 0-ва степен МР, 1 – 0-ва към 1-ва степен МР, 2 – 1-ва степен МР, 3 – 1-ва към 2-ра степен МР, 4 – 2-ра степен МР, 5 – 2-ра към 3-та степен МР, 6 – 3-та степен МР, 7 – над 3-та степен МР; 15) „ранно следоперативна реална степен на МР“ с 8 дискрета: 0 – 0-ва степен МР, 1 – 0-ва към 1-ва степен МР, 2 – 1-ва степен МР, 3 – 1-ва към 2-ра степен МР, 4 – 2-ра степен МР, 5 – 2-ра към 3-та степен МР, 6 – 3-та степен МР, 7 – над 3-та степен МР; 16) „късно следоперативна реална степен на МР“ с 8 дискрета: 0 – 0-ва степен МР, 1 – 0-ва към 1-ва степен МР, 2 – 1-ва степен МР, 3 – 1-ва към 2-ра степен МР, 4 – 2-ра степен МР, 5 – 2-ра към 3-та степен МР, 6 – 3-та степен МР, 7 – над 3-та степен МР.

Непрекъснатите параметри са общо 37: 1) „възраст на пациента“; 2) „SYNTAX Score“; 3) „продължителност на лечението в интензивно отделение на кардиохирургия“; 4) „продължителност на лечението в болницата“; 5) „предоперативен индекс на ТДОЛК“; 6) „ранно следоперативен индекс на ТДОЛК“; 7) „късно следоперативен индекс на ТДОЛК“; 8) „предоперативен индекс на ТСОЛК“; 9) „ранно следоперативен индекс на ТСОЛК“; 10) „късно следоперативен индекс на ТСОЛК“; 11) „предоперативен индекс на обема на ЛП“; 12) „ранно следоперативен индекс на обема на ЛП“; 13) „късно следоперативен индекс на обема на ЛП“; 14) „предоперативен регургитационен обем“; 15) „ранно следоперативен регургитационен обем“; 16) „късно следоперативен регургитационен обем“; 17) „предоперативна вена контракта“; 18) „ранно следоперативна вена контракта“; 19) „късно следоперативна вена контракта“; 20) „предоперативна коаптационна линия“; 21) „ранно следоперативна коаптационна линия“; 22) „късно следоперативна коаптационна линия“; 23) „предоперативна тентинг площ“; 24) „ранно следоперативна тентинг площ“; 25) „късно следоперативна тентинг площ“; 26) „предоперативна тентинг височина“; 27) „ранно следоперативна тентинг височина“; 28) „късно следоперативна тентинг височина“; 29) „предоперативен PISA радиус“; 30) „ранно следоперативен PISA радиус“; 31) „късно следоперативен PISA радиус“; 32) „предоперативна ФИ“; 33) „ранно следоперативна ФИ“; 34) „късно следоперативна ФИ“; 35) „предоперативна модифицирана ФИ“; 36) „ранно следоперативна модифицирана ФИ“; 37) „късно следоперативна модифицирана ФИ“.

Когато едно и също количество е измерено предоперативно, ранно следоперативно и късно следоперативно, то трите променливи заедно образуват обобщен тримерен параметър. По този начин, в базата данни се формират 12 обобщени тримерни променливи. От тях един („реална степен на МР“) е обобщен дискретен тримерен признак, а единадесет са обобщени непрекъснати тримерни параметъра: 1) „индекс на ТДОЛК“; 2) „индекс на ТСОЛК“; 3) „индекс на обема на ЛП“; 4) „регургитационен обем“; 5) „вена контракта“; 6) „коаптационна линия“; 7) „тентинг площ“; 8) „тентинг височина“; 9) „PISA радиус“; 10) „ФИ“; 11) „модифицирана ФИ“.

V.2. Втора качествена задача: Класификация на пациентите в групи и подгрупи

Попълването на дискретния признак „подгрупа на пациента“ изисква определянето на оперативното лечение за всеки пациент, т.е. разделянето на пациентите от изследването в *група А* (реваскуларизация с ПЛМК) и в

група В (изолирана реваскуларизация). Допълнително, пациентите във всяка от групите са разделени: на подгрупи със сравнително запазено общомедицинско и кардиологично състояние (съответно А1 и В1) и на подгрупи със сравнително увредено общомедицинско и кардиологично състояние (съответно А2 и В2). Процесът на разделяне в групи и подгрупи е формализиран чрез йерархически алгоритми, включващи от една страна критерии за включване и изключване, а от друга – типични медицински картини. В резултат, пациентите от изследването са разделени на: *група А*, включваща 71 пациента и на *група В*, включваща 69 пациента. Допълнително *група А*, чисто информационно, е разделена на: *подгрупа А1* с 30 пациента и *подгрупа А2* с 41 пациента. Аналогично, *група В*, чисто информационно, е разделена на: *подгрупа В1* с 36 пациента и *подгрупа В2* с 33 пациенти.

Групите А и В са силно разнородни и следователно е невъзможно директното сравнение между техните състояния, било то по предоперативно или по следоперативно измерени параметри. Извършената във втора качествена задача дихотомия на всяка от групите е с основна цел получаването на хомогенни подгрупи. Целта на първата количествена задача е да се сравни от една страна предоперативното състояние на пациентите от А1 с предоперативното състояние на пациентите от В1, а от друга страна да се сравни предоперативното състояние на пациентите от А2 с това на пациентите от В2. При решаването на първа количествена задача са използвани общо 738 статистически теста.

V.3. Първа количествена задача: сравнение на предоперативните състояния на подгрупите

Групите А и В са силно разнородни и следователно е невъзможно директното сравнение между техните състояния, било то по предоперативно или по следоперативно измерени параметри. Извършеното във втора качествена задача дихотомно разделяне на всяка от групите е с основна цел получаването на хомогенни подгрупи. Целта на първата количествена задача е да се сравни от една страна предоперативното състояние на пациентите от А1 с предоперативното състояние на пациентите от В1, а от друга страна да се сравни предоперативното състояние на пациентите от А2 с това на пациентите от В2. При решаването на първа количествена задача са използвани общо 738 статистически теста.

Общомедицинското състояние на подгрупите А1 и В1, както и на подгрупите А2 и В2, са сравнени по 6 променливи. От тях само „възраст на пациента“ е непрекъснат параметър. Останалите пет променливи са дискретни признаци: 1) „пол“; 2) „спешност на операцията“; 3) „захарен диабет“; 4) „история за мозъчно-съдова болест“; 5) „бъбречна недостатъчност“.

Направени са следните изводи:

- сравнението на общомедицинското състояние на подгрупи А1 и В1 установи:

- А1 са с по-високи статистически незначими рискове от В1 според 3 дискретни признака: „захарен диабет“, „история за мозъчно-съдова болест“ и „спешност на операцията“;

- A1 и B1 са с еднакви рискове според 1 дискретен признак: „бъбречна недостатъчност“;
- A1 са с по-ниски гранично статистически значими рискове от B1 според 2 променливи: „пол“ и „възраст на пациента“;
- общото медицинско състояние преди операцията на подгрупите A1 и B1 на практика е еднакво;
- сравнението на общомедицинското състояние на подгрупи A2 и B2 установи:
 - A2 са с по-високи статистически незначими рискове от B2 според 1 дискретен признак: „история за мозъчно-съдова болест“;
 - A2 и B2 са с еднакви рискове според 3 дискретни признака: „спешност на операцията“, „захарен диабет“ и „бъбречна недостатъчност“;
 - A2 са с по-ниски статистически незначими рискове от B2 според 1 дискретен признак: „пол“;
 - A2 са с по-ниски гранично статистически значими рискове от B2 според 1 непрекъснат параметър: „възраст на пациента“;
 - общото медицинско състояние преди операцията на подгрупите A2 и B2 е на практика еднаква, ако и B2 да са много слабо по-рискови от A2.

Кардиологичното състояние на подгрупите A1 и B1, както и на подгрупите A2 и B2 са сравнени по 18 променливи. От тях 8 са дискретни признаци: 1) „АП“; 2) „предоперативна аритмия“; 3) „функционален клас по NYHA“; 4) „данни за прекаран миокарден инфаркт“; 5) „предшестваща перкутанна процедура“; 6) „стволова стеноза на ЛКА“; 7) „предоперативен тетъринг на МК“; 8) „предоперативна реална степен на МР“. Останалите 10 променливи са непрекъснати параметри: 1) „SYNTAX Score“; 2) „предоперативен индекс на ТДОЛК“; 3) „предоперативен индекс на ТСОЛК“; 4) „предоперативен индекс на обема на ЛП“; 5) „предоперативен регургитационен обем“; 6) „предоперативна вена контракта“; 7) „предоперативна коаптационна линия“; 8) „предоперативна тентинг площ“; 9) „предоперативна тентинг височина“; 10) „предоперативен PISA радиус“.

Направени са следните изводи:

- сравнението на кардиологичното състояние на подгрупи A1 и B1 установи:
 - A1 са с медицински значим и статистически доказан по-висок риск от B1 според 8 променливи: „предоперативен тетъринг на МК“, „предоперативна реална степен на МР“, „предоперативен индекс на ТСОЛК“, „предоперативен регургитационен обем“, „предоперативна вена контракта“, „предоперативна тентинг площ“, „предоперативна тентинг височина“ и „предоперативен PISA радиус“;
 - A1 са с медицински значим, но статистически граничен по-висок риск от B1 според 2 непрекъснати параметъра: предоперативен индекс на ТДОЛК“ и „предоперативен индекс на обема на ЛП“;
 - A1 са с медицински значим, но статистически недоказан по-висок риск от B1 според 2 дискретни признака: „предоперативна аритмия“, „предшестваща перкутанна процедура“;
 - A1 са с медицински значим, но статистически недоказан по-нисък риск от B1 според 3 дискретни признака: „АП“, „функционален клас по NYHA“ и „данни за прекаран миокарден инфаркт“;

- A1 са с медицински значим и статистически доказан по-нисък риск от B1 според 1 непрекъснат параметър: „SYNTAX Score“;
- предоперативното кардиологично състояние на пациентите в подгрупа A1 е със значително по-висок риск спрямо този в подгрупа B1;
- сравнението на кардиологичното състояние на подгрупи A2 и B2 установи:
 - A2 са с медицински значим и статистически доказан по-висок риск от B2 според 11 променливи: „предоперативен тетъринг на МК“, „предоперативен индекс на ТДОЛК“, „предоперативен индекс на ТСОЛК“, „предоперативен индекс на обема на ЛП“, „предоперативна реална степен на МР“, „предоперативна вена контракта“, „предоперативен регургитационен обем“, „предоперативна коаптациялна линия“, „предоперативна тентинг площ“, „предоперативна тентинг височина“ и „предоперативен PISA радиус“;
 - A2 са с медицински значим, но статистически недоказан по-висок риск от B2 според 1 дискретен признак: „предоперативна аритмия“;
 - A2 са медицински неразличими от B2 според 2 дискретни признака: „данни за прекаран миокарден инфаркт“ и „предшестваща перкутанна процедура“;
 - A2 са с медицински значим, но статистически недоказан по-нисък риск от B2 според 2 дискретни признака: „АП“ и „стволова стеноза на ЛКА“;
 - A2 са с медицински значим и статистически граничен по-нисък риск от B2 според 1 непрекъснат параметър: „SYNTAX Score“;
 - A2 са с медицински значим и статистически доказан по-нисък риск според 1 дискретен признак: „функционален клас по NYHA“;
 - предоперативното кардиологично състояние на пациентите в подгрупа A2 е със значително по-висок риск спрямо този в подгрупа B2.

Общите изводи за цялостното общомедицинското и кардиологичното състояние на пациентите от изследването са:

- пациентите в подгрупа A1 са с доказано статистически по-рисково предоперативно състояние от тези в подгрупа B1;
- пациентите в подгрупа A2 са с доказано статистически по-рисково предоперативно състояние от тези в подгрупа B2.

V.4. Втора количествена задача: Сравнение на параметрите „ФИ“ и „модифицирана ФИ“

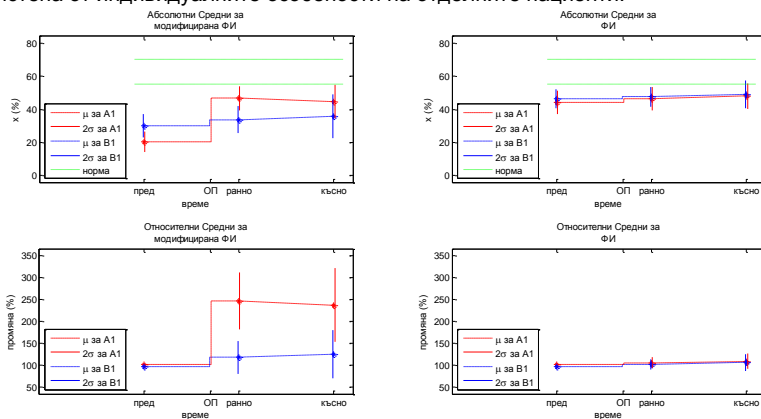
При формирането на базата данни, в първа качествена задача, е въведен нов показател за медицинското състояние на пациентите с МР, наречен „модифицирана ФИ“, дефиниран като процентната част на разликата между ударния обем и РО от стойността на ТДРЛК.

$$\text{Calculated_Real_EF (\%)} = (\text{УОлк} - \text{РОмк}) / \text{ТДОЛК} \times 100 = \\ = (\text{ТДОЛК} - \text{ТСОЛК} - \text{РОмк}) / \text{ТДОЛК} \times 100 ,$$

където УОлк е ударният обем на ЛК в ml, РОмк е регургитационния обем през МК в ml, а ТДОЛК и ТСОЛК са в ml.

Стремежът е да се създаде параметър, който измерва физиологичната функция на ЛК на сърцето и отразява факта, че премахването или намаляването на РО драстично подобрява кръвоснабдяването на тялото, защото се увеличава ефективното количество кръв, изтласкано от ЛК и достигнало до аортата при всяка контракция на ЛК. Нововъведеният параметър може да се разглежда като обобщение на широко разпространения показател „ФИ“, защото при липса на МР (и съответно при нулев регургитационен обем), двата непрекъснати параметъра числено ще съвпадат. При наличие на МР обаче, „модифицираната ФИ“ ще се явява относителен показател за ефективността на един сърдечен удар, докато „ФИ“ ще е относителен показател за контрактилитета на ЛК.

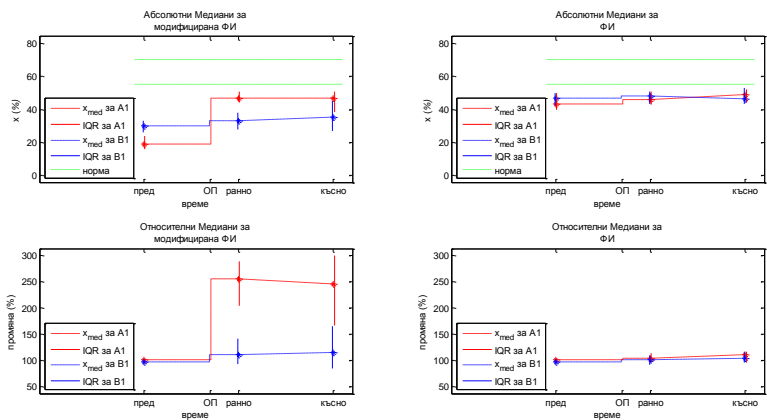
Допуска се, че пластиката на МК има положителен резултат при пациентите. Впоследствие това допускане ще бъде безспорно доказано. Целта на втора количествена задача е да се сравнят обобщените непрекъснати тримерни параметри „ФИ“ и „модифицирана ФИ“ по чувствителността им към положителния резултат от анулопластиката спрямо изолрианата реваскуларизация. Въпросната чувствителност на всеки от двата показателя се установява първо при пациентите в подгрупи А1 и В1 и второ, при пациентите от подгрупи А2 и В2, като се използват два метода. Първият метод изисква при разглеждана двойка подгрупи отначало да се сравнят предоперативните стойности на параметъра, а впоследствие да се сравняват късно следоперативните стойности на параметъра. Съвместното разглеждане на двете сравнения дава информация относно чувствителността на критерия към подгрупите. Вторият метод изисква за двете разглеждани подгрупи поотделно да се разгледат промените на параметъра за отделните пациенти, настъпили в късния следоперативен период спрямо предоперативния период. Съвместното анализиране на наблюдаваните промени в двете подгрупи също дава информация, относно чувствителността на критерия към различните оперативни процедури. Информацията от първия метод е по-голяма по обем, но тази от втория е по-изчистена от индивидуалните особености на отделните пациенти.



Фиг. V.4.a. Промени на средните стойности и стандартните отклонения при модифицирана ФИ (ляво) и ФИ (дясно) за подгрупи А1 и В1

На Фиг. V.4.a. графиките вляво показват, че средните стойности на показателя модифицирана ФИ се променят съществено непосредствено след комбинираната операция при подгрупа A1 (увеличаване със 120% спрямо изходните) и този резултат от ранния следоперативен период се задържа с незначителна промяна (тенденция за намаляване) при проследяването в късния следоперативен период (линията в червено). Тази промяна в подгрупа B1 е значително по-слабо изразена, като има тенденция да нараства в отдалечения следоперативен период спрямо ранния (синя линия). Графиките вдясно показват, че общоприетият показател ФИ се променя незначително в положителна посока след операцията, без тази промяна да е медицински значима както в подгрупа A1 (АКБ + ПлМК), така и в подгрупа B1 (изолирана АКБ). Всичко това налага извода, че от двата показателя само показателят модифицирана ФИ отразява положителното влияние на оперативната намеса, като в подгрупа A1 анулопластиката е довела до много по-голяма промяна в сравнение с промяната в подгрупа B1, където няма анулопластика.

На Фиг. V.4.b се виждат графиките за медианите и IQR при модифицирана ФИ (вляво) и ФИ (вдясно) за подгрупи A1 и B1, които имат аналогични промени и тенденции, като средните стойности и медианите, описани по-горе. Това отново потвърждава, че показателят модифицирана ФИ отразява много по-добре положителният ефект на анулопластиката в сравнение с изолираната реваскуларизация. Тези положителни следоперативни промени не могат да бъдат доловени при анализиране само на показателя ФИ.



Фиг. V.4.b. Промени на медианите и IQR при модифицирана ФИ (ляво) и ФИ (дясно) за подгрупи A1 и B1.

При решаването на втора количествена задача са използвани 184 статистически теста. При сравнението на подгрупи A1 и B1 са направени следните изводи (вж. Фиг. V.4.a-V.4.b):

- Сравнението на подгрупи А1 и В1 по първи метод показва, че „ФИ“ е нискокочувствителен към положителното влияние на анулопластиката, защото единствено медианата преди операциите е била гранично по-малка в подгрупа А1 спрямо тази в подгрупа В1, а след операциите – гранично по-малка в подгрупа В1 спрямо тази в подгрупа А1, но и в двата случая няма достатъчна медицинската значимост;

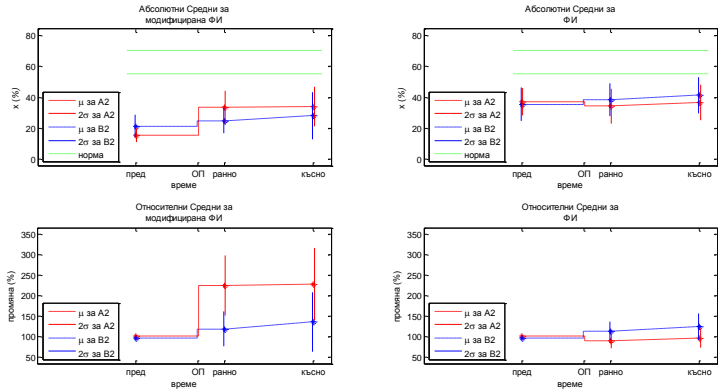
- Сравнението на подгрупи А1 и В1 по първи метод показва, че „модифицираната ФИ“ показва отлична чувствителност към положителното влияние на анулопластиката, защото характеристиките на положението са статистически доказано и медицински значимо по-ниски в подгрупа А1 спрямо тези в подгрупа В1 преди операциите, докато същите стават статистически доказано и медицински значимо по-високи в подгрупа А1 спрямо тези в подгрупа В1 след операциите;

- Сравнението на подгрупи А1 и В1 по втори метод показва, че „ФИ“ е в много слаба степен чувствителен към положителното влияние на анулопластиката, защото при подгрупа А1 характеристиките на положението на промяната след анулопластиката са статистически значимо положителни, но със спорно медицинско значение, а при подгрупа В1 средната стойност на промяната след изолираната ревакуларизация е статистически значима с размер колкото при подгрупа А1, докато медианата на промяната след изолираната ревакуларизация е незначима;

- Сравнението на подгрупи А1 и В1 по втори метод показва, че „модифицираната ФИ“ е изключително чувствителна към положителното влияние на анулопластиката, защото при подгрупа А1 характеристиките на положението на промяната след анулопластиката са статистически значимо положителни и огромни, а при подгрупа В1 средната стойност на промяната след изолираната ревакуларизация е значимо положителна, но 6 пъти по-малка от тази при подгрупа А1 (където нарастването е с близо 120%), докато за медианата на промяната не може да се докаже, че е статистически различна от нула;

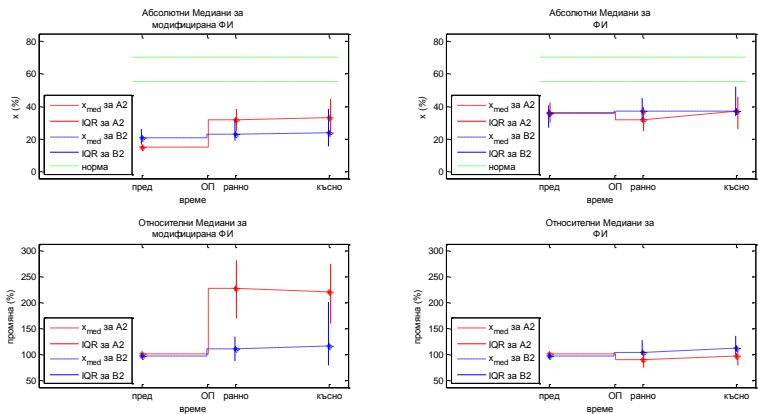
- Ако анулопластиката при подгрупата А1 е успешна в сравнение с изолирано-ревакуларизираните пациенти от подгрупа В1, то показателят „модифицирана ФИ“ е значително по-чувствителен към този факт, отколкото показателя „ФИ“, поне що се отнася до подгрупите А1 и В1.

Положителното влияние на анулопластиката към ревакуларизацията се демонстрира по-добре от показателя модифицирана ФИ, който нараства непосредствено след операцията, като при проследяването в отдалечения следоперативен период дори показва тенденция към допълнително увеличение (Фиг. V.4.c). Показателят ФИ е абсолютно неинформативен за положителния ефект на анулопластиката, като дори показва намаляване непосредствено след операцията, което може да доведе до погрешно тълкуване на резултатите, а оттам и до необосновано разочарование от комбинираната операция, ако не се вземат под внимание и другите показатели.



Фиг. V.4.c. Промени на средните стойности и стандартните отклонения при модифицирана ФИ (вляво) и ФИ (вдясно) за подгрупи A2 и B2

Показателят модифицирана ФИ отразява много по-добре ефекта на анулопластиката в сравнение с ФИ, тъй като увеличението му е медицински значимо при пациентите от подгрупа A2 за разлика от подгрупа B2, където нарастването е медицински незначимо. Това нарастване на медианите и IQR е от момента на операцията и се задържа с незначителна промяна (намаляване) при проследяването в отдалечения следоперативен период (Фиг. V.4.d). За разлика от модифицираната ФИ, класическият показател ФИ показва незначителна промяна, като дори показва „отрицателен ефект“ на анулопластиката при пациентите от подгрупа A2 спрямо B2 (графики в дясна част на Фиг. V.4.d).



Фиг. V.4.d. Промени на медианите и IQR при модифицирана ФИ (ляво) и ФИ (дясно) за подгрупи A2 и B2

При сравнението на подгрупи A2 и B2 са направени следните изводи (вж. Фиг. V.4.c-V.4.d):

- Сравнението на подгрупи A2 и B2 по първи метод показва, че „ФИ“ е античувствителен към положителното влияние на анулопластиката като измерва статистически незначимо отрицателно влияние, защото преди операциите средните стойности са по-благоприятни при подгрупа A2 спрямо тези от подгрупа B2, а след операциите ситуацията се обръща (Фиг. V.4.c и Фиг. V.4.d.);

- Сравнението на подгрупи A2 и B2 по първи метод показва, че „модифицираната ФИ“ е в известна степен чувствителна към положителното влияние на анулопластиката, защото преди операцията средната стойност е статистически значимо по-благоприятна при подгрупа A2 спрямо тези от подгрупа B2, а след операцията ситуацията се обръща, докато медианите не показват статистически значими разлики нито преди, нито след операциите;

- Сравнението на подгрупи A2 и B2 по втори метод показва, че „ФИ“ е античувствителна към положителното влияние на анулопластиката, като измерва статистически значимо отрицателно влияние, защото при подгрупа A2 средната стойност на промяната след анулопластиката е отрицателна, а при подгрупа B2 средната стойност на промяната след изолираната реваскуларизация е положителна;

- Сравнението на подгрупи A2 и B2 по втори метод показва, че „модифицираната ФИ“ е изключително силно чувствителна към положителното влияние на анулопластиката, защото при подгрупа A2 характеристиките на положение на промяната след анулопластиката са огромни (около 120% от предоперативните), а при подгрупа B2 характеристиките на положение на промяната след изолираната реваскуларизация са със спорно медицинско значение, ако и да са значимо положителни;

- Ако анулопластиката при подгрупата A2 е успешна в сравнение с изолирано-реваскуларизираните пациенти от подгрупа B2, то показателят „модифицирана ФИ“ е значително по-чувствителен към този факт, отколкото показателя „ФИ“, поне що се отнася до подгрупите A2 и B2. Нещо повече, тук „ФИ“, откровено показва отрицателно влияние на анулопластиката, което просто не е вярно на базата на цялостната картина от всички параметри в трета количествена задача;

- Показателят „модифицирана ФИ“ може успешно да замени показателя „ФИ“ при последващия анализ на данните в настоящото изследване.

V.5. Трета количествена задача: Оценяване на ефекта на анулопластиката при реваскуларизирани пациенти в отдалечения следоперативен период.

Целта в трета количествена задача е да се установи ефектът на пластиката на МК върху състоянието на пациентите, претърпели реваскуларизация, като се сравни от една страна промяната на състоянието на пациентите от A1 с промяната на състоянието на пациентите от B1, а от друга страна се сравни промяната на състоянието на пациентите от A2 с промяната на състоянието на пациентите от B2.

Ефектът на пластиката на МК при оперативно реваскуляризираните пациенти е оценен по 13 променливи. Две от тях са непрекъснати параметри: „продължителност на лечението в интензивното отделение на кардиохирургията“ и „продължителност на лечение в болницата“, а останалите са обобщени тримерни променливи. От последните, „степен на МР“ е обобщен дискретен тримерен признак, а десет са обобщени непрекъснати тримерни параметри: 1) „индекс на ТДОЛК“; 2) „индекс на ТСОЛК“; 3) „индекс на обема на ЛП“; 4) „регургитационен обем“; 5) „вена контракта“; 6) „коаптациянна линия“; 7) „тентинг площ“; 8) „тентинг височина“; 9) „PISA радиус“; 10) „модифицирана ФИ“. Двете непрекъснати променливи корелират със себестойността на лечението, а за всички обобщени променливи се търси промяната в късно следоперативната картина спрямо предоперативната.

Влиянието на анулопластиката върху всеки от избраните променливи се установява първо, при пациентите в подгрупи А1 и В1 и второ, при пациентите от подгрупи А2 и В2. При обобщените непрекъснати тримерни признаци се използват два метода за установяване на търсеното влияние. Първият метод изисква при разглеждана двойка подгрупи, отначало да се сравнят предоперативните стойности на параметъра, а впоследствие да се сравняват късно следоперативните стойности на параметъра. Съвместното разглеждане на двете сравнения дава информация, относно влиянието на анулопластиката върху реваскуляризираните пациенти. Вторият метод изисква за двете разглеждани подгрупи поотделно да се разгледат промените на параметъра за отделните пациенти, настъпили в късния следоперативен период спрямо предоперативния период. Съвместното анализиране на наблюдаваните промени в двете подгрупи също дава информация относно влиянието на анулопластиката върху реваскуляризираните пациенти, докато информацията от първия метод е по-голяма по обем, но тази от втория е по-изчистена от индивидуалните особености на отделните пациенти. При „степен на МР“ е приложен само първият метод, защото той е обобщен дискретен тримерен признак. За двата непрекъснати параметъра, последователно са сравнени само стойностите при разглежданата двойка подгрупи. Те имат смисъл само следоперативно, но за удобство може да се разглеждат съвместно с равни предоперативни стойности. Тази фиктивна конструкция разрешава за двата непрекъснати параметъра да се прилага формално вторият метод за установяване на влиянието на анулопластиката.

При решаването на трета количествена задача са използвани 1124 статистически теста, от които 658 са нови, а останалите 466 са извършени при първа и втора количествена задача. На тяхна база, както е отразено и в Таблицы V.5.a – V.5.c, са направени следните изводи за подгрупи А1 и В1:

- при реваскуляризираните пациенти от подгрупи А1 и В1 по първи метод са установени:

- 7 обобщени тримерни променливи, отчели статистически доказано и медицински значимо силно положително влияние на анулопластиката: „регургитационен обем“, „вена контракта“, „коаптациянна линия“, „тентинг височина“, „PISA радиус“, „модифицирана ФИ“ и „степен на МР“;

- 2 обобщени непрекъснати тримерни параметъра, отчели статистически доказано и медицински значимо положително влияние на анулопластиката: „индекс на ТСОЛК“ и „тентинг площ“;

- 1 обобщен непрекъснат тримерен параметър, отчетел статистически и медицински гранично положително влияние на анулопластиката: „индекс на ТДОЛК“;
- 1 обобщен непрекъснат тримерен параметър, неотчетел значимо влияние на анулопластиката: „индекс на обема на ЛП“;
- 2 непрекъснати параметъра, отчетели статистически доказано и медицински значимо слабо отрицателно влияние на анулопластиката: „продължителност на лечението в интензивното отделение на кардиохирургията“ и „продължителност на лечение в болницата“;
- при реваascularизирани пациенти от подгрупи А1 и В1 по втори метод са установени:
 - 4 обобщени непрекъснати тримерни параметъра, отчетели статистически доказано и медицински значимо силно положително влияние на анулопластиката: „вена контракта“, „регургитационен обем“, „PISA радиус“ и „модифицирана ФИ“;
 - 3 обобщени непрекъснати тримерни параметъра, отчетели статистически доказано и медицински значимо положително влияние на анулопластиката: „индекс на ТДОЛК“, „индекс на ТСОЛК“ и „индекс на обема на ЛП“;
 - 3 обобщени непрекъснати тримерни параметъра, отчетели статистически недоказано и медицински значимо положително влияние на анулопластиката: „коаптационна линия“, „тентинг площ“ и „тентинг височина“;
- като цяло пациентите от подгрупа А1 са в по-лошо предоперативно състояние спрямо пациентите в подгрупа В1, докато пациентите от подгрупа А1 са в по-добро късно следоперативно състояние от пациентите в подгрупа В1;
- потвърждава се хипотезата от първа количествена задача, че пациентите от В1 могат да служат за псевдо контролна подгрупа за пациентите от А1;
- доказва се тезата, че пластиката на МК влияе силно положително при реваascularизирани пациенти със сравнително запазено общомедицинско и кардиологично състояние, т.е. при подгрупи А1 и В1;
- обосновава се верността на направеното във втора количествена задача допускане (за положителното влияние на анулопластиката) що се отнася до подгрупи А1 и В1. Следователно окончателно се доказва тезата на втора количествена задача, че при оперативното лечение на пациенти от подгрупи А1 и В1 показателя „модифицирана ФИ“ е много по-добър показател от стандартно използвания параметър „ФИ“.

Таблица V.5.a. Обобщение на влиянието на анулопластиката върху подгрупа A1 спрямо B1. Значимо ненулевите, гранично ненулевите и незначимо ненулевите характеристики на положението са показани съответно в червено, синьо и черно. Положително, отрицателно влияние и липса на влияние са отбелязани като +, – и 0. Силно значимите, значимите и слабо значимите са отбелязани съответно с 3, 2 и 1 знака (Таблица 2.4.3.2.a от дисертацията)

Параметър	Първи метод	Втори метод
LVEDV_Index	+	++
LVESV_Index	++	++
LA_Volume_Index	0	++
Vena_Contracta	+++	+++
RegVol	+++	+++
Coaptation_Height	+++	++
Tenting_Area	++	++
Tenting_Height	+++	++
PISAr	+++	+++
Calculated_Real_EF	+++	+++
Real_MR	+++	N.A.
ICU_LOS	-	N.A.
Hospital_LOS	-	N.A.

Таблица V.5.b. Числови характеристики на промяната на наблюдаваните параметри (късно следоперативно спрямо предоперативно) при подгрупа A1. Всички характеристики на положението са значимо ненулеви и са показани в червено (Таблица 2.4.3.2.b от дисертацията).

Параметър	Числова характеристика Дименсия	Средна на	Средна на	STD на	Медиана на	Медиана на	IQR на
		относителна промяна	абсолютна промяна	абсолютна промяна	относителна промяна	абсолютна промяна	абсолютна промяна
индекс на ТДОЛК	ml/m^2 B.S.A.	-11.2%	-6.74	11.2	-9.5%	-5.99	16.4
индекс на ТСОЛК	ml/m^2 B.S.A.	-16.8%	-5.68	8.04	-18.2%	-5.61	8.69
индекс на обема на ЛП	ml/m^2 B.S.A.	-11.4%	-6.17	14	-12.9%	-4	14.5
вена контракта	mm	-86.1%	-4.59	1.35	-100.0%	-5	2
регургитационен обем	ml	-86.7%	-22	6.23	-100.0%	-22	9
коаптационна линия	mm	252.9%	4.55	1.94	166.7%	5	3
тентинг площ	cm ²	-52.1%	-1.02	0.541	-53.8%	-0.9	0.825
тентинг височина	mm	-39.1%	-3.52	1.6	-41.7%	-4	3
PISA радиус	cm	-79.6%	-0.548	0.253	-100.0%	-0.6	0.325
модифицирана ФИ	%	137.2%	24.2	12.6	145.8%	26	16.3

Таблица V.5.c. Числови характеристики на промяната на наблюдаваните параметри (късно следоперативно - предоперативно) при подгрупа B1. Значимо ненулевите, гранично ненулевите и незначимо ненулевите характеристики на положението са показани съответно в червено, синьо и черно (Таблица 2.4.3.2.c от дисертацията)

Параметър \ Числова характеристика	Дименсия	Средна на относителна промяна	Средна на абсолютна промяна	STD на абсолютна промяна	Медиана на относителна промяна	Медиана на абсолютна промяна	IQR на абсолютна промяна
индекс на ТДОЛК	ml/m^2 B.S.A.	-2.1%	-1.57	10.1	-3.1%	-1.12	12.8
индекс на ТСОЛК	ml/m^2 B.S.A.	-5.4%	-1.62	7.16	-4.1%	-1.5	8.88
индекс на обема на ЛП	ml/m^2 B.S.A.	-1.7%	-1.97	8.18	-2.7%	-1	9.5
вена контракта	mm	-22.0%	-0.806	1.58	-25.0%	-1	2
регургитационен обем	ml	-22.7%	-3.26	8.93	-25.0%	-4	12.2
коаптациянна линия	mm	18.0%	0.613	1.28	25.0%	1	1
тентинг площ	cm^2	-15.0%	-0.219	0.311	-20.0%	-0.3	0.4
тентинг височина	mm	-13.4%	-0.935	1.55	-16.7%	-1	2
PISA радиус	cm	-20.8%	-0.106	0.191	-14.3%	-0.1	0.2
модифицирана ФИ	%	25.0%	5.55	14.6	15.4%	5	21.2

На база на резултатите от статистическите тестове, отразени в Таблицы V.5.d – V.5.f, са направени следните изводи за подгрупи A2 и B2

- при реваскуларизираните пациенти от подгрупи A2 и B2 по първи метод са установени:

- 7 обобщени тримерни променливи, отчетли статистически доказано и медицински значимо силно положително влияние на анулопластиката: „вена контракта“, „регургитационен обем“, „коаптациянна линия“, „тентинг площ“, „PISA радиус“, „модифицирана ФИ“ и „реална степен на МР“;

- 1 обобщен непрекъснат тримерен параметър, отчетли статистически доказано и медицински значимо положително влияние на анулопластиката: „тентинг височина“;

- 1 обобщен непрекъснат тримерен параметър, отчетли статистически доказано и медицински значимо слабо положително влияние на анулопластиката: „индекс на обема на ЛП“;

- 2 обобщени непрекъснати тримерни параметъра и 1 непрекъснат параметър, неотчетли значимо влияние на анулопластиката: „индекс на ТДОЛК“, „индекс на ТСОЛК“ и „продължителност на лечение в болницата“;

- 1 непрекъснат параметър, отчетли статистически доказано и медицински значимо силно отрицателно влияние на анулопластиката: „продължителност на лечението в интензивното отделение на кардиохирургията“;

- при реваскуларизираните пациенти от подгрупи A2 и B2 по втори метод са установени:

- 7 обобщени непрекъснати тримерни параметри, отчетли статистически доказано и медицински значимо силно положително влияние на анулопластиката: „вена контракта“, „регургитационен обем“,

„тентинг площ“, „коаптацияна линия“, „тентинг височина“, „PISA радиус“ и „модифицирана ФИ“;

- 1 обобщен непрекъснат тримерен параметър, отчел статистически доказано и медицински значимо положително влияние на анулопластиката: „индекс на обема на ЛП“;

- 1 обобщен непрекъснат тримерен параметър, отчел статистически недоказано, но медицински значимо слабо отрицателно влияние: „индекс на ТДОЛК“;

- 1 обобщен непрекъснат тримерен параметър, отчел статистически доказано и медицински значимо слабо отрицателно влияние на анулопластиката: „индекс на ТСОЛК“;

- като цяло пациентите от подгрупа А2 са в по-лошо предоперативно състояние спрямо пациентите в подгрупа В2, докато пациентите от подгрупа А2 са в по-добро късно следоперативно състояние от пациентите в подгрупа В2;

- потвърждава се хипотезата от първа количествена задача, че пациентите от В2 могат да служат за псевдо контролна подгрупа за пациентите от А2;

- доказва се тезата, че пластиката на МК влияе силно положително при реваскуляризираните пациенти със сравнително увредено общомедицинско и кардиологично състояние, т.е. при подгрупи А2 и В2;

- обосновава се верността на направеното във втора количествена задача допускане (за положителното влияние на анулопластиката) що се отнася до подгрупи А2 и В2. Следователно окончателно се доказва тезата на втора количествена задача, че при оперативното лечение на пациенти от подгрупи А2 и В2 показателя „модифицирана фракция на изтласкване“ е много по-добър показател от стандартно използвания параметър „ФИ“.

Таблица V.5.d. Обобщение на влиянието на анулопластиката върху подгрупа А2 спрямо В2. Значимо ненулевите, гранично ненулевите и незначимо ненулевите характеристики на положението са показани съответно в червено, синьо и черно. Положително, отрицателно влияние и липса на влияние са отбелязани като +, – и 0. Силно значимите, значимите и слабо значимите са отбелязани съответно с 3, 2 и 1 знака (Таблица 2.4.3.3.a от дисертацията)

Параметър	Първи метод	Втори метод
LVEDV_Index	0	–
LVESV_Index	0	–
LA_Volume_Index	+	++
Vena_Contracta	+++	+++
RegVol	+++	+++
Coaptation_Height	+++	+++
Tenting_Area	+++	+++
Tenting_Height	++	+++
PISAr	+++	+++
Calculated_Real_EF	+++	+++
Real_MR	+++	N.A.
ICU_LOS	--	N.A.
Hospital_LOS	0	N.A.

Таблица V.5.e. Числови характеристики на промяната на наблюдаваните параметри (късно следоперативно спрямо предоперативно) при подгрупа A2. Значимо ненулевите, гранично ненулевите и незначимо ненулевите характеристики на положението са показани съответно в червено, синьо и черно (Таблица 2.4.3.3.b от дисертацията)

Числова характеристика	Дименсия	Средна на относителна промяна	Средна на абсолютна промяна	STD на абсолютна промяна	Медиана на относителна промяна	Медиана на абсолютна промяна	IQR на абсолютна промяна
индекс на ТДОЛК	ml/m^2 B.S.A.	-11.6%	-9.93	16.1	-7.7%	-6.19	19.6
индекс на ТСОЛК	ml/m^2 B.S.A.	-8.8%	-4.25	14.1	-5.5%	-3.7	19.1
индекс на обема на ЛП	ml/m^2 B.S.A.	-19.1%	-9.23	8.89	-20.0%	-10	9.25
вена контракта	mm	-84.6%	-5.23	1.23	-87.5%	-5	2
регургитационен обем	ml	-83.4%	-26.4	10.5	-89.8%	-27	9
коаптациянна линия	mm	295.2%	4.97	1.85	250.0%	5	2
тентинг площ	cm^2	-45.4%	-0.939	0.544	-43.5%	-0.9	0.475
тентинг височина	mm	-33.6%	-3.16	2.08	-33.3%	-3	2
PISA радиус	cm	-77.3%	-0.623	0.236	-77.8%	-0.7	0.4
модифицирана ФИ	%	127.9%	18.5	11.6	120.0%	19	19.5

Таблица V.5.f. Числови характеристики на промяната на наблюдаваните параметри (късно следоперативно спрямо предоперативно) при подгрупа B2. Значимо ненулевите, гранично ненулевите и незначимо ненулевите характеристики на положението са показани съответно в червено, синьо и черно (Таблица 2.4.3.3.c от дисертацията)

Числова характеристика	Дименсия	Средна на относителна промяна	Средна на абсолютна промяна	STD на абсолютна промяна	Медиана на относителна промяна	Медиана на абсолютна промяна	IQR на абсолютна промяна
индекс на ТДОЛК	ml/m^2 B.S.A.	-9.5%	-7.44	11.9	-6.5%	-3.24	15.4
индекс на ТСОЛК	ml/m^2 B.S.A.	-16.2%	-7.8	11.2	-18.1%	-5.41	11.3
индекс на обема на ЛП	ml/m^2 B.S.A.	11.6%	3	6.77	12.5%	4	10.3
вена контракта	mm	-22.1%	-0.84	1.65	0.0%	0	2
регургитационен обем	ml	-20.0%	-2.6	8.14	-21.1%	-3	11.8
коаптациянна линия	mm	19.7%	0.64	1.35	25.0%	1	1.5
тентинг площ	cm^2	1.4%	0.004	0.44	0.0%	0	0.45
тентинг височина	mm	2.9%	0.04	2.11	0.0%	0	2.5
PISA радиус	cm	-16.2%	-0.088	0.209	0.0%	0	0.2
модифицирана ФИ	%	36.3%	6.88	13.7	17.6%	4	22.3

V.6. Четвърта количествена задача: Оценяване на ефекта на анулопластиката при реваскуларизирани пациенти в ранния следоперативен период.

Целта на четвърта количествена задача е за всяка подгрупа да се получат данни за типичните промени на медицинското състояние на пациентите рано след операцията спрямо предоперативното състояние. Изградените картини разрешават: а) по-ефективно разпределение на медицинските ресурси, като се обърне повече внимание на пациенти, при които се наблюдава неблагоприятни отклонения от типичната ранна следоперативна картина; б) пациентът да получи много по-бърза прогноза за очаквана продължителност на болничното лечение, за срока и за степента на възстановяване, като и за евентуалното си завръщане към професионалната активност; в) близките на пациентите да могат да оценят успешността на операцията няколко дни след нея. Очакваната медицинска картина в ранния следоперативен период се различава от късно следоперативната, защото в първите дни след операцията не може да се очаква обратно ремоделиране на левите сърдечни кухини. Този процес се дължи на намаленото обемно обременяване на сърцето и изисква време.

При създаването на реалистична картина за промяната на състоянието на пациентите в ранния следоперативен период, се използват 10 обобщени тримерни непрекъснати параметри: 1) „индекс на ТДОЛК“; 2) „индекс на ТСОЛК“; 3) „индекс на обема на ЛП“; 4) „регургитационен обем“; 5) „вена контракта“; 6) „коаптационна линия“; 7) „тентинг площ“; 8) „тентинг височина“; 9) „PISA радиус“; 10) „модифицирана ФИ“.

При четирите подгрупи поотделно се разглеждат промените за отделните пациенти на всеки от обобщените тримерни непрекъснати параметри, настъпили в ранния следоперативен период спрямо предоперативния период. При решаването на четвърта количествена задача са използвани 240 статистически теста и на тяхна база са построени таблици с промените на характеристиките на положението. Направени са следните изводи:

- За пациенти от подгрупа А1, подложени на комбинирана операция е установена следната картина на промяна в ранния следоперативен период спрямо предоперативния:

- 4 обобщени непрекъснати тримерни параметри със статистически значимо подобрение и с краен резултат близо до теоретичния максимум: „вена контракта“, „регургитационен обем“, „коаптационна линия“ и „PISA радиус“;

- 4 обобщени непрекъснати тримерни параметри със статистически значимо подобрение и с краен резултат в рамките на нормалните стойности: „индекс на ТДОЛК“, „индекс на ТСОЛК“, „тентинг площ“ и „тентинг височина“;

- 2 обобщени непрекъснати тримерни параметри със статистически значимо подобрение, но с краен резултат извън рамките на нормалните стойности: „индекс на обема на ЛП“ и „модифицирана ФИ“.

- За пациенти от подгрупа В1 подложени на изолирана реваскуларизация е установена следната картина на промяна в ранния следоперативен период спрямо предоперативния:

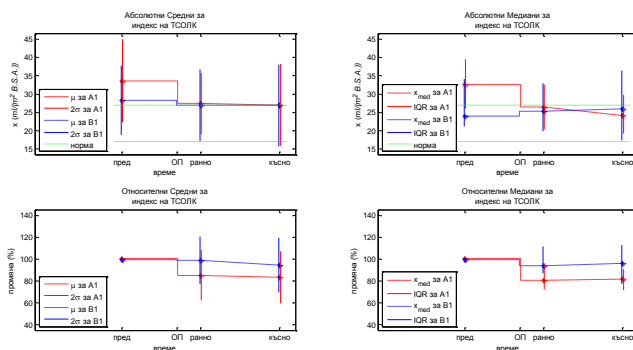
- 3 обобщени непрекъснати тримерни параметри със статистически значимо подобрение и с краен резултат в рамките на нормалните стойности: „индекс на ТДОЛК“, „индекс на обема на ЛП“ и „коаптациянна линия“;
- 1 обобщен непрекъснат тримерен параметър, със статистически незначимо подобрение, но с краен резултат в рамките на нормалните стойности: „индекс на ТСОЛК“;
- 6 обобщени непрекъснати тримерни параметри, със статистически значимо подобрение, но с краен резултат извън рамките на нормалните стойности: „вена контракта“, „регургитационен обем“, „тентинг площ“, „тентинг височина“, „PISA радиус“ и „модифицирана ФИ“.
- За пациенти от подгрупа A2, подложени на комбинирана операция, е установена следната картина на промяна в ранния следоперативен период спрямо предоперативния:
 - 4 обобщени непрекъснати тримерни параметри със статистически значимо подобрение и с краен резултат близо до теоретичния максимум: „вена контракта“, „регургитационен обем“, „коаптациянна линия“ и „PISA радиус“;
 - 1 обобщен непрекъснат тримерен параметър със статистически значимо подобрение и с краен резултат в рамките на нормалните стойности: „тентинг височина“;
 - 5 обобщени непрекъснати тримерни параметри, със статистически значимо подобрение, но с краен резултат извън рамките на нормалните стойности: „индекс на ТДОЛК“, „индекс на ТСОЛК“, „индекс на обема на ЛП“, „тентинг площ“ и „модифицирана ФИ“.
- За пациенти от подгрупа B2, подложени на изолирана реваскуларизация, е установена следната картина на промяна в ранния следоперативен период спрямо предоперативния:
 - 2 обобщени непрекъснати тримерни параметри със статистически незначимо подобрение, но с краен резултат в рамките на нормалните стойности: „индекс на ТСОЛК“ и „коаптациянна линия“;
 - 7 обобщени непрекъснати тримерни параметри, със статистически значимо подобрение, но с краен резултат извън рамките на нормалните стойности: „индекс на ТДОЛК“, „вена контракта“, „регургитационен обем“, „тентинг площ“, „тентинг височина“, „PISA радиус“ и „модифицирана ФИ“;
 - 1 обобщен непрекъснат тримерен параметър, със статистически незначимо подобрение и с краен резултат извън рамките на нормалните стойности: „индекс на обема на ЛП“.

V.7. Обратно ремоделиране на левите сърдечни кухини

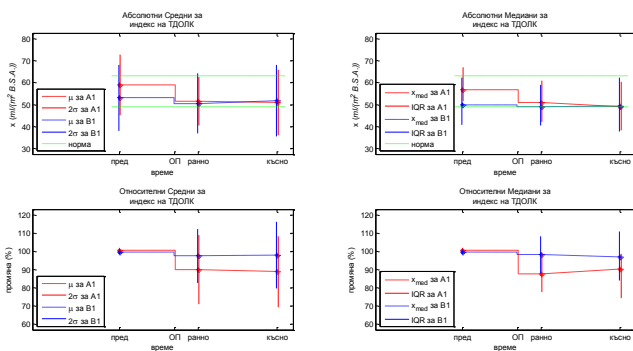
Обратното ремоделиране на левите сърдечни кухини е процес, който намира израз в намаляването на размерите и обемите на левите сърдечни кухини след оперативна реваскуларизация. Според Gelsomino и съавтори може да се приеме, че има обратно ремоделиране при намаляване на индекса на ТСОЛК с 15% и повече спрямо изходния. Може да се приеме, че обратното ремоделиране на сърцето е една от основните цели на оперативното лечение при пациентите със значима ХИМП.

Графиките на Фиг. V.7.a показват, че обратно ремоделиране на ЛК има само при подгрупа А1, където намалението на средните стойности и на медианите на индекса на ТСОЛК е съответно с 16.8% и 18.2% спрямо изходните стойности (Таблица V.5.b). Това намаление се регистрира непосредствено след операцията, задържа се и дори прогресира незначително в подгрупа А1 при отдалеченото проследяване. Обратното ремоделиране на ЛК се свързва с намаленото чрез ПЛМК обемно обременяване на левите сърдечни кухини и реваскуларизацията. В подгрупа В1 не се регистрира обратно ремоделиране, т.е. намаляването на индекса на ТСОЛК е с по-малко от 15% при проследяването спрямо изходните стойности (Таблица V.5.b).

Въпреки статистически значимото намаление на характеристиките на положението на индекса на ТДОЛК, неговото намаление не достига 15% (Таблица V.5.b и Таблица V.5.c), като по този начин не покрива критериите за „респондери“, както за подгрупа А1, така и за подгрупа В1 (вж. Фиг. V.7.b).

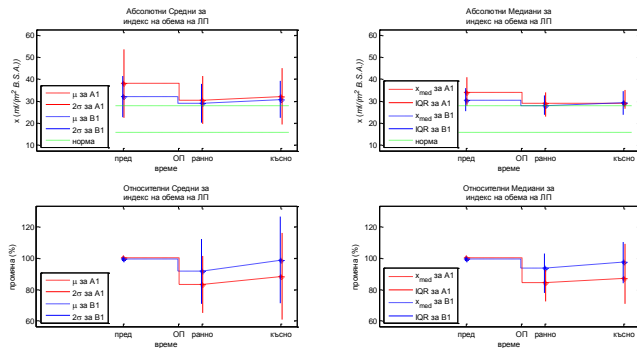


V.7.a. Промени на характеристиките на положението на индекса на ТСОЛК при подгрупи А1 и В1



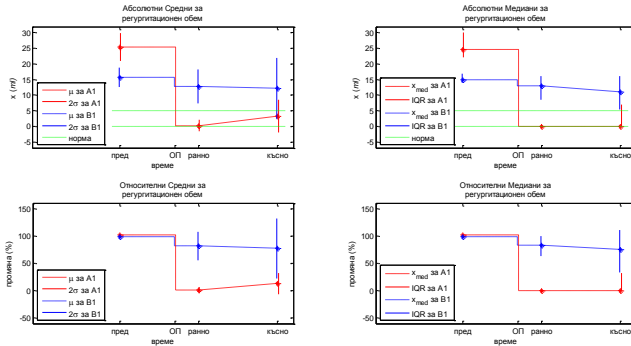
V.7.b. Промени на характеристиките на положението на ТДОЛК при подгрупи А1 и В1

По показателят обем на ЛП, обратно ремоделиране на ЛП няма, тъй като намалението на индекса на обема на ЛП не достига 15% (Таблица V.5.b и Таблица V.5.c). Все пак намалението в подгрупа А1 е с над 10% и се очаква това да играе положителна роля в следоперативното състояние на пациентите, например по-голяма вероятност за запазване на синусов ритъм. Това очакване се разколебава от факта, че след намаляването на индекса на обема на ЛП непосредствено след операцията, по-изразено в подгрупа А1 и незначително в подгрупа В1, има тенденция за повторното му нарастване при проследяването в отдалечения следоперативен период (вж. Фиг. V.7.c).



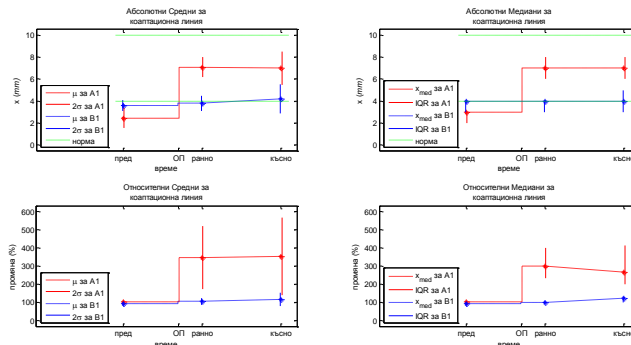
V.7.c. Промени на характеристиките на положението на обема на ЛП при подгрупи А1 и В1

Намалението на средните стойности и медианите на регургитационния обем е огромно при пациентите от подгрупа А1, и това е очакван резултат, но намалението при пациентите от подгрупа В1 също е статистически значимо (Таблица V.5.b и Таблица V.5.c). Това говори, че реваascularизацията сама по себе си влияе положително върху РО при пациентите с относително запазена функция на ЛК, но в комбинация с ПЛМК резултатът е повече от четири пъти по-добър. Промяната на средните стойности настъпва веднага след операцията и има тенденция към леко повишаване на РО в периода на проследяването (вж. Фиг. V.7.d). Медианите също намаляват от момента на операцията и практически запазват нивата си през целия период на проследяването, като дори в група В1 има набелязана тенденция към допълнително намаляване при отдалеченото проследяване. При пациентите в подгрупа А1 не е констатиран рецидив на МР с РО достигащ изходните или по-високи стойности на РО.



V.7.d. Промени на характеристиките на положението на регургитационния обем при подгрупи A1 и B1

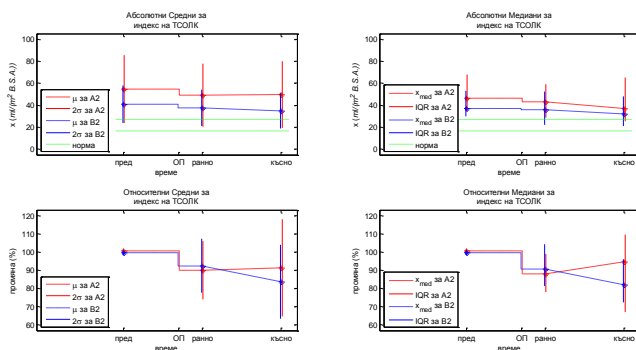
Коаптациялната линия между платната на МК е един от показателите за това доколко ефективна е оперативната корекция на ХИМР. Очаквано тя се увеличава статистически значимо при пациентите от подгрупа A1, но значимо увеличение има и при пациентите от подгрупа B1, въпреки че увеличението при подгрупа A1 е около 15 пъти по-голямо (Таблица V.5.b и Таблица V.5.c). Това увеличение на средните стойности и медианите се намира непосредствено след операцията и се задържа практически без промяна при проследяването на отдалечените резултати при двете подгрупи A1 и B1 (вж. Фиг. V.7.e). Относителните стойности на медианите в подгрупа A1 показват макар и слабо изразена тенденция към намаляване при проследяването на отдалечените резултати, което се свързва с исхемичната генеза на МР и прогресиращото при някои пациенти ремоделиране на ЛК.



V.7.e. Промени на характеристиките на положението на коаптациялната линия при подгрупи A1 и B1

Намалението на ТСОЛК е с гранична статистическа значимост при пациентите в подгрупа A2 и е статистически значимо при пациентите от

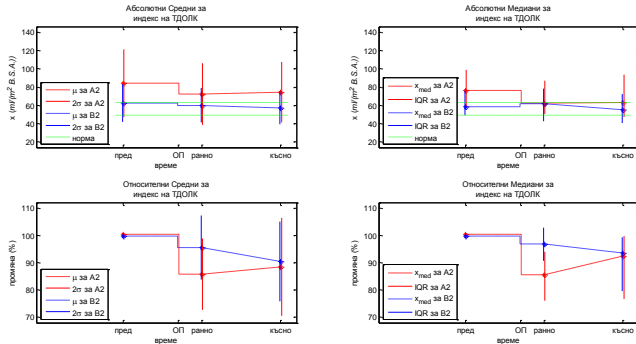
подгрупа B2 (Таблица V.5.e и Таблица V.5.f). Това може да се интерпретира като липса на обратно ремоделиране на пациентите в подгрупа A2 (тези пациенти могат да се определят като стабилни, non-респондери), и наличие на обратно ремоделиране при пациентите от подгрупа B2 (респондери). Интересно е да се отбележи, че относителните медиани на ТСОЛК след първоначално намаляване непосредствено след операцията, постепенно нарастват в подгрупа A2 и прогресивно намаляват в подгрупа B2, което може да се интерпретира, като прогресиращо ремоделиране при пациентите в подгрупа A2 и обратно ремоделиране при пациентите в подгрупа B2 (вж. Фиг. V.7.f).



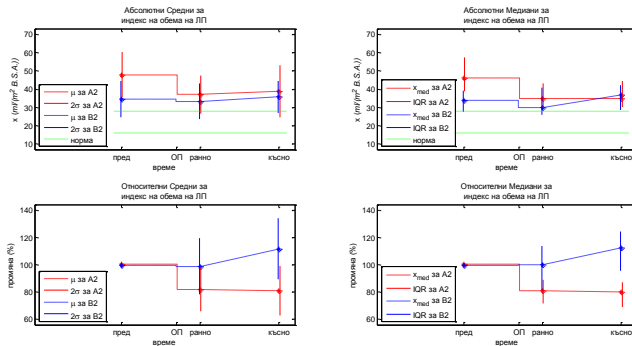
V.7.f. Промени на характеристиките на положението на ТСОЛК при подгрупи A2 и B2

Въпреки, че има статистически значимо намаление на средните стойности и медианите на ТДОЛК, това намаление не достига стойностите, дефиниращи обратното ремоделиране на ЛК (Таблица V.5.e и Таблица V.5.f). Интересна е динамиката на промените на характеристиките на положението, отразени от графиките по-горе (вж. Фиг. V.7.g). След намаляването непосредствено след операцията, относителните средни стойности и медиани показват тенденция за нарастване при подгрупа A2 при проследяването в отдалечения следоперативен период, докато аналогичните стойности в подгрупа B2 показват тенденция към намаляване при проследяването.

Както може да се очаква, има статистически значимо намаление на този показател при пациентите от подгрупа A2, при които премахването на МР води до намаляване на обемното обременяване на ЛПП непосредствено след операцията (вж. Фиг. V.7.h). Този ефект се задържа при проследяването на отдалечените резултати. Също така очаквано, при пациентите от подгрупа B2 такова намаляване няма (с изключение на минималното намаляване на абсолютните медиани на индекса на обема на ЛПП непосредствено след операцията) (Таблица V.5.e и Таблица V.5.f), тъй като при тях митралната регургитация остава некоригирана.

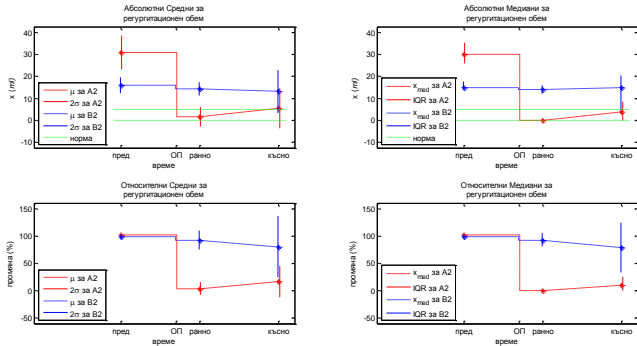


V.7.g. Промени на характеристиките на положението на ТДОЛК при подгрупи A2 и B2



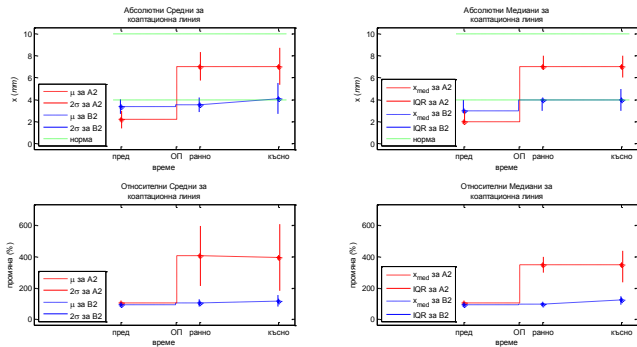
V.7.h. Промени на характеристиките на положението на обема на ЛП при подгрупи A2 и B2

Непосредствено след операцията има статистически значимо и изразено намаляване на средните стойности и медианите на РО при пациентите в подгрупа A2, и минимално, с гранична статистическа значимост намаляване на РО при пациентите от подгрупа B2 (Таблица V.5.e и Таблица V.5.f). Динамиката на промените на този показател при проследяването в отдалечения следоперативен период е различна – тенденция към нарастване на РО при пациентите от подгрупа A2 и тенденция към намаляване при пациентите от подгрупа B2 (вж. Фиг. V.7.i).



V.7.i. Промени на характеристиките на положението на регургитационния обем при подгрупи A2 и B2

Коаптациялната линия между платната на МК е един от показателите доколко ефективна е оперативната корекция на ХИМР. Очаквано тя се увеличава статистически значимо при пациентите от подгрупа A2, но статистически значимо увеличение има и при пациентите от подгрупа B2, въпреки че увеличението при подгрупа A2 е около 15 пъти по-голямо (Таблица V.5.e и Таблица V.5.f). Това увеличение на средните стойности и медианите се намира непосредствено след операцията и се задържа практически без промяна при проследяването на отдалечените резултати при двете подгрупи A2 и B2, като относителните стойности на медианите в подгрупа B2 показват макар и слабо изразена тенденция към нарастване при проследяването на отдалечените резултати (вж. Фиг. V.7.j)).



V.7.j. Промени на характеристиките на положението на коаптациялната линия при подгрупи A2 и B2

VI. ОБЩИ ИЗВОДИ ОТ НАПРАВЕНОТО ПРОУЧВАНЕ

Резултатите от цялото изследване могат да се сведат в един основен теоретичен и два не по-малко важни общи практически изводи:

- анализът на резултатите от оперативното лечение на различните групи пациенти с ИБС, усложнена със ЗИМР, допринася за постигането на по-прецизен индивидуален подход към всяка категория пациенти, а от там води до подобрене на преживяемостта и индивидуалното качество на живот при тази категория пациенти;
- когато пациенти със сравнително увредено общомедицинско и кардиологично състояние се планират за оперативна реваскуларизация с ПлМК, трябва да се подхожда малко по-консервативно в сравнение със сегашната практика, тъй като при тези пациенти не се наблюдава устойчива тенденция към обратно ремоделиране на левите сърдечни кухини, като в същото време при тях оперативните рискове са по-големи, отколкото при изолирана реваскуларизация;
- при пациентите с ИМР и сравнително запазено общомедицинско и кардиологично състояние трябва да се подхожда с комбинирана операция (реваскуларизация, комбинирана с ПлМК), тъй като при тях има ясно изразена тенденция за обратно ремоделиране на левите сърдечни кухини в отдалечения следоперативен период.

VII. ПРЕТЕНЦИИ ЗА ПРИНОСИ

В резултат на представената разработка се претендира за следните приноси:

1. Изградена е база данни, описваща българска популация пациенти с исхемична болест на сърцето, усложнена с исхемична митрална регургитация, съдържаща 140 пациента, всеки описан с 37 непрекъснати параметри и 16 дискретни признаци, като 33 от непрекъснатите и 3 от дискретните формират тройки, представляващи резултати от измерването на една и съща величина предоперативно, ранно следоперативно и късно следоперативно. Събраната информация отчита социално-битовите особености на българската популация.

2. Формализиран е йерархически алгоритъм, използващ от една страна критерии за включване и изключване, а от друга – типични клинични картини, с цел определяне на оперативното лечение на пациентите с исхемична болест на сърцето, усложнена с исхемична митрална регургитация, като последните са класифицирани или в група А (избрани за реваскуларизация, комбинирана с пластика на митралната клапа), или в група В (избрани за изолирана реваскуларизация).

3. Групите А и В са хомогенизирани чрез разделянето им на по две подгрупи, като за целта са създадени:

a. Йерархически алгоритъм, използващ типични клинични картини, с цел информационно разделяне на пациентите от група А (с исхемична болест на сърцето, усложнена с хронична значима исхемична митрална регургитация, избрани за реваскуларизация, комбинирана с пластика на митралната клапа), като последните са класифицирани или в подгрупа А1 (сравнително запазено общо медицинско и кардиологично състояние), или в подгрупа А2 (сравнително увредено общо медицинско и кардиологично състояние);

b. Йерархически алгоритъм, използващ от една страна критерии за включване и изключване, а от друга – типични клинични картини, с цел информационно разделяне на пациентите от група В (с исхемична болест на сърцето, усложнена с хронична значима исхемична митрална регургитация, избрани за изолирана реваскуларизация), като последните са класифицирани или в подгрупа В1 (сравнително запазено общо медицинско и кардиологично състояние), или в подгрупа В2 (сравнително увредено общо медицинско и кардиологично състояние).

4. Установено е, че В1 и В2 могат да играят ролята на псевдо контролни подгрупи, съответно за А1 и А2, защото на базата на 738 статистически теста, сравняващи 11 непрекъснати параметри и 13 дискретни признака, безспорно е доказано, че:

a. Предоперативното състояние в подгрупа А1 е по-лошо от предоперативното състояние в подгрупа В1;

b. Предоперативното състояние в подгрупа А2 е по-лошо от предоперативното състояние в подгрупа В2.

5. Въведен е нов диагностичен показател, наречен „модифицирана фракция на изтласкване“, удобен за оценка на влиянието на МР върху ефективността на сърдечната функция. На базата на 184 статистически теста е доказано безспорното предимство на нововъведения параметър пред традиционно използвания диагностичен показател „фракция на

изтласкване“ при измерване на положителното влияние на пластиката на митралната клапа.

6. Установено е положително влияние на пластиката на митралната клапа при сравнение с псевдо контролните групи, защото на базата на 1124 статистически теста, сравняващи 10 обобщени непрекъснати тримерни параметри, 1 обобщен дискретен тримерен признак и 2 непрекъснати параметъра безспорно е доказано, че:

а. Късното следоперативно състояние в подгрупа А1 е по-добро от късното следоперативно състояние в подгрупа В1, като се наблюдават елементи на обратно ремоделване на лявата камера;

б. Късното следоперативно състояние в подгрупа А2 е по-добро от късното следоперативно състояние в подгрупа В2, като практически не се наблюдават елементи на обратно ремоделване на лявата камера.

7. Изградени са рано следоперативни картини на пациентите от подгрупи А1, А2, В1 и В2, като на базата на 240 статистически теста с 10 обобщени непрекъснати тримерни параметри са статистически доказани промените в рано следоперативния период спрямо предоперативния. Изградените картини разрешават по-добро разпределение на медицинските ресурси, като по-рано се концентрира допълнително внимание върху пациентите, при които ранният следоперативен период протича комплицирано.

VIII. Публикации по темата на дисертацията

Основни моменти от настоящата дисертация са публикувани в следните научни трудове:

1. Панайотов, П., Данов, В., Славов, М. (2008) „Исхемична митрална регургитация“. Сърце-Бял дроб 14 (1-2): 42-47.

2. Панайотов, П., Славов, М., Панайотова, Д. (2009) „Ранни резултати от комбинираното оперативно лечение на исхемичната митрална регургитация в Клиниката по кардиохирургия на МБАЛ „Св. Марина“-Варна.“ Сърце-Бял дроб 15 (3-4): 37-42.

3. Панайотов, П., Славов, М., Панайотова, Д., Пейчев, Я., Хаджиев, В. (2010) „Влияние на достъпа до митралната клапа върху ранните следоперативни ритъмни и проводни нарушения.“ Сърце-бял дроб 16 (1-2): 36-45.

4. Панайотов П., Славов, М., Панайотова, Д., Николова, Н. Д. (2011). „Обратно ремоделиране на ляво предсърдие след оперативна ревазуларизация и митрална реконструкция.“ Сърце - бял дроб 17 (1-2).

5. Панайотов, П., Славов, М., Панайотова, Д., Пейчев, Я., Корновски, В. (2012) „Влияние на корекцията на значимата исхемична митрална регургитация върху ритъмните и проводните нарушения след оперативна коронарна ревазуларизация.“ Българска кардиология, XVIII (Приложение 2): 30.

6. Симов, В., Константинов, П., Панайотов, П., Софрова, Е. (2007) Асимптоматично протичане на голям левопредсърден миксом. Трансептална ексцизия. Съвременна медицина (Suvg.med.), 58 (3): 56-59.