

На правах рукописи

МАКЕЕВ МАКСИМ ИГОРЕВИЧ

**ВЛИЯНИЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ПЛАСТИКИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА
«КРАЙ-В-КРАЙ» НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
СЕРДЦА И РАБОТУ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ
МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

3.1.25 – Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва

2025

Диссертационная работа выполнена в отделе ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Саидова Марина Абдулатиповна**

Официальные оппоненты:

Павлюкова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом лучевой и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сафарова Айтен Фуад кызы - доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России по адресу: 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и на сайте <https://www.cardio.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинский наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Митральная недостаточность (МН) – один из наиболее распространенных клапанных пороков сердца среди населения. Его частота и тяжесть увеличиваются с возрастом, а его наличие связано с худшим прогнозом пациентов. Было показано, что у каждого пятого пациента с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдается прогрессирование МН и связано с более чем двукратным увеличением риска смерти [Bartko P., 2018]. При этом около 50% пациентов с тяжелой МН, получающих медикаментозную терапию (МТ), умирают в течение 5 лет, а значительной части из них требуется госпитализация по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН) [Goel S., 2014]. Связь между распространенностью МН и старением предполагает будущий рост этого порока.

Особую сложность в лечении данной патологии представляют пациенты старческого возраста и высокого хирургического риска, что послужило одной из причин для создания и активного внедрения транскатетерной пластики митрального клапана (ТПМК) «край-в-край». Одним из условий для проведения данного вмешательства является тщательный отбор пациентов с четким соблюдением анатомических и функциональных критериев. Результаты крупных исследований (EVEREST, COAPT, EXPAND) демонстрируют, что ТПМК «край-в-край» является безопасной и эффективной процедурой у пациентов с первичной и вторичной МН [Feldman T., 2011, Federico M., 2019, Jung B., 2019].

Эхокардиография (ЭхоКГ) в 2D и 3D режимах является методом выбора, как в диагностике патологии митрального клапана (МК) с безупречным пространственно-временным разрешением, так и отбора пациентов на ТПМК «край-в-край». Следует отметить, что современные транскатетерные и ЭхоКГ технологии находятся в неразрывной связи и нацелены на персонафицированную медицину в определении сроков вмешательства, возможности его проведения и дальнейшего интраоперационного сопровождения у данной категории пациентов.

Одним из главных направлений последних лет является поиск предикторов ответа на проводимое вмешательство и разработка дополнительных критериев

отбора [Shechter A., 2023]. Это способствует лучшей стратификации пациентов с целью улучшения отдаленного прогноза. Особую роль при этом занимают современные ЭхоКГ технологии, такие как оценка глобальной продольной деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ), продемонстрировавшая прогностическую роль в обратном его ремоделировании после ТПМК «край-в-край» [Spieker M., 2021]. Однако данный параметр зависит постнагрузки на ЛЖ и неточно отражает истинную сократимость миокарда, особенно в условиях меняющейся МТ.

В этой связи, был разработан метод неинвазивной оценки работы миокарда на основе построения кривой давление-деформация. Данная технология учитывает постнагрузку в виде артериального давления (АД), измеренного на плечевой артерии [Russell K., 2012]. На сегодняшний день в мировой литературе представлено крайне малое количество работ по валидации данного метода у пациентов перенесших ТПМК «край-в-край» как в раннем, так и отдаленном периоде наблюдения [Galli E., 2023, Yedidya I., 2022]. Показана предикторная роль глобальной конструктивной работы (GCW) в уменьшении конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ в послеоперационном периоде [Papadopoulos K., 2020].

Таким образом представляется актуальным и интересным изучение показателей глобальной работы миокарда ЛЖ с использованием ЭхоКГ технологий, что будет иметь не только научное, но и практическое значение. Данное направление позволит проводить детальную неинвазивную оценку функции ЛЖ для лучшей стратификации пациентов и, возможно, способствует расширению показаний для вмешательства. При этом связь показателей работы миокарда с клиническими исходами у пациентов с первичной и вторичной МН перенесших ТПМК «край-в-край» неизвестна.

Цель исследования. Оценить структурно-функциональное ремоделирование сердца, сократительную функцию и работу миокарда ЛЖ у пациентов высокого хирургического риска с тяжелой митральной недостаточностью в раннем и отдаленном периоде наблюдения после операции транскатетерной пластики митрального клапана «край-в-край».

Задачи исследования

1. Проанализировать динамику параметров митральной регургитации у пациентов с тяжелой первичной и вторичной митральной недостаточностью на фоне транскатетерной пластики митрального клапана «край-в-край» в раннем и отдаленном периоде наблюдения.
2. Оценить структурно-функциональное ремоделирование сердца и показатели центральной гемодинамики по данным эхокардиографии у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью, перенесших транскатетерную пластику митрального клапана «край-в-край».
3. Исследовать продольную деформацию миокарда левого желудочка и левого предсердия у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью в динамике на фоне транскатетерной пластики митрального клапана «край-в-край».
4. Провести анализ эхокардиографических показателей работы миокарда левого желудочка в динамике и их взаимосвязь с фракцией выброса у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью, перенесших транскатетерную пластику митрального клапана «край-в-край» в раннем и отдаленном периоде наблюдения.
5. Определить эхокардиографические предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого хирургического риска с тяжелой митральной недостаточностью, перенесших транскатетерную пластику митрального клапана «край-в-край».

Научная новизна. **1.** Впервые по данным эхокардиографии проведена комплексная оценка структурно-функционального ремоделирования сердца у пациентов с МН различного генеза на фоне ТПМК «край-в-край» в раннем и отдаленном периоде наблюдения с оценкой продольной деформации левых камер сердца и работы миокарда ЛЖ. **2.** Впервые показано ухудшение показателей работы миокарда в раннем послеоперационном периоде у пациентов с вторичной митральной недостаточностью (ВМН) после ТПМК «край-в-край» и их более раннее восстановление по сравнению с пациентами с первичной митральной недостаточностью (ПМН), к 6 месяцам наблюдения. **3.** Впервые был проведен корреляционный анализ GLS и параметров работы миокарда с фракцией выброса

(ФВ) ЛЖ у пациентов с тяжелой МН исходно и через 12 месяцев после ТПМК «край-в-край». Показана высокая корреляционная связь ФВ ЛЖ с GLS, GCW и индексом глобальной работы миокарда (GWI), свидетельствующая об их высокой диагностической ценности. **4.** Впервые продемонстрировано, что исходное значение GCW у пациентов с ПМН, перенесших ТПМК «край-в-край», является независимым предиктором наступления комбинированной конечной точки (смертельный исход + госпитализация по поводу декомпенсации СН) и госпитализации по поводу декомпенсации СН. **5.** Впервые показано, что у пациентов с ВМН, перенесших ТПМК «край-в-край», исходная степень МН на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) является независимым предиктором в наступлении ККТ и госпитализации по поводу декомпенсации СН. **6.** Впервые показано, что предиктором смертельного исхода от всех причин у пациентов с тяжелой ПМН и ВМН, перенесших ТПМК «край-в-край» является исходное значение ударного объема (УО) ЛЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования демонстрируют, что ТПМК «край-в-край» способствует значимому уменьшению МН у пациентов высокого хирургического риска, сохраняющееся на протяжении 12 месяцев наблюдения, улучшает центральную гемодинамику и вызывает обратное структурное ремоделирование сердца. Показано, что показатели работы миокарда являются более чувствительными в оценке сократительной функции ЛЖ у пациентов с тяжелой ПМН и ВМН перенесших ТПМК «край-в-край». Продemonстрировано, что по данным спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ), ТПМК «край-в-край» опосредованно оказывает положительное влияние на сократительную функцию ЛЖ через 12 месяцев наблюдения. Показатели работы миокарда ЛЖ, а именно GCW, может быть полезна в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с тяжелой ПМН, перенесших ТПМК «край-в-край».

Положения, выносимые на защиту

1. Терапия ТПМК «край-в-край» в одинаковой степени способствует уменьшению МН у пациентов с первичным и вторичным генезом. Детальная

предоперационная оценка тяжести МН и ее вклада в структурно-функциональное ремоделирование сердца является основополагающей в гемодинамической эффективности процедуры.

2. Установлено, что значимое уменьшение МН на 4-5 сутки после ТПМК «край-в-край» улучшает центральную гемодинамику, при этом сопровождается временным снижением ФВ ЛЖ, ухудшением показателей продольной деформации левых камер сердца и работы миокарда ЛЖ в сочетании с повышением N – конечного фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида.

3. Доказано положительное влияние ТПМК «край-в-край» на структурно-функциональное ремоделирование сердца у пациентов с ПМН и ВМН в том числе с использованием эхокардиографических показателей работы миокарда ЛЖ на протяжении 12 месяцев наблюдения.

4. Показано преимущество GCW перед ФВ и GLS в оценке функционального состояния ЛЖ у пациентов с тяжелой ПМН и ВМН перенесших ТПМК «край-в-край».

5. Определено, что частота госпитализации по поводу декомпенсации СН и общая выживаемость пациентов с ПМН и ВМН в течение 12 месяцев наблюдения после ТПМК «край-в-край» не различаются между группами и составляют 79,5% и 89% соответственно.

6. Выявлено, что исходное значение GCW у пациентов с ПМН является предиктором в наступлении ККТ и госпитализации по поводу декомпенсации СН в течение 12 месяцев наблюдения.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты исследовательской работы внедрены в клиническую и научную практику отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов исследования базируется на достаточном количестве пациентов с тяжелой митральной недостаточностью первичного и вторичного генеза. В работе использовались современные высоко чувствительные методы инструментальной и

лабораторной диагностики. Результаты исследования были доложены на российских конференциях с международным участием.

Апробация диссертации состоялась на научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 07.10.2024 года, номер протокола 119.

Личный вклад автора. Автором осуществлялся поиск и анализ литературных данных, на основании которого формулировались цели, задачи и дизайн исследования. Проведение трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ исходно, на соответствие анатомическим и функциональным критериям включения и невключения в исследование, а также при последующих контрольных точках наблюдения с расчетом всех изучаемых показателей. Осуществлялось интраоперационное ЭхоКГ сопровождение и навигация во время операции ТПМК «край-в-край». Анализ историй болезни пациентов, формирование базы данных и статистическая обработка материалов. Интерпретация полученных результатов с последующим написанием научных статей, всех глав диссертационной работы и подготовка устных докладов. Продвигал внедрение в практику полученных результатов исследования.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 статья в журнале, рецензируемая в Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение), двух клинических случаев, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 195 источников. Диссертационная работа иллюстрирована 52 рисунками и 44 таблицами, содержит Приложение А.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы

В исследование включено 73 пациента высокого хирургического риска с тяжелой МН. Перед включением пациентов в исследование всем участникам проводилась трансторакальная и 2D, 3D чреспищеводная ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) на предмет соответствия критериям включения. На этом же этапе формировались группы пациентов исходя из этиологии МН. Группа участников с ПМН включала 32 (43,8%) пациента и 41 (56,2%) пациент с ВМН.

Критерии включения: тяжелая МН первичного и вторичного генеза, оцененная с помощью интегрированного многопараметрического подхода согласно современным рекомендациям, предшествующая ТПМК «край-край» в течение 1 года госпитализация в стационар по поводу декомпенсации СН, техническая возможность проведения ТПМК «край-в-край», оцененная мультидисциплинарной командой, включающая специалиста по ЭхоКГ, кардиохирурга и кардиолога, высокий хирургический риск (STS score > 8%), ХСН II-III функционального класса (ФК) (NYHA) на фоне ОМТ, ФВ ЛЖ более 30%.

Критерии невключения: неоптимальная МТ или другие причины, влияющие на тяжесть ВМН (некоррегированная диссинхрония миокарда ЛЖ, гемодинамически значимые стенозы в коронарных артериях), сопутствующий клапанный порок сердца, требующий другого хирургического вмешательства, в том числе митральный и аортальный стеноз любой степени выраженности, гемодинамически значимый стеноз подключичных и плечевых артерий, ЭхоКГ параметры, препятствующие проведению ТПМК «край-в-край», хирургическое вмешательство на МК в анамнезе, активный инфекционный эндокардит или ревматическая болезнь МК в анамнезе.

На «Рисунок 1» представлен дизайн исследования.

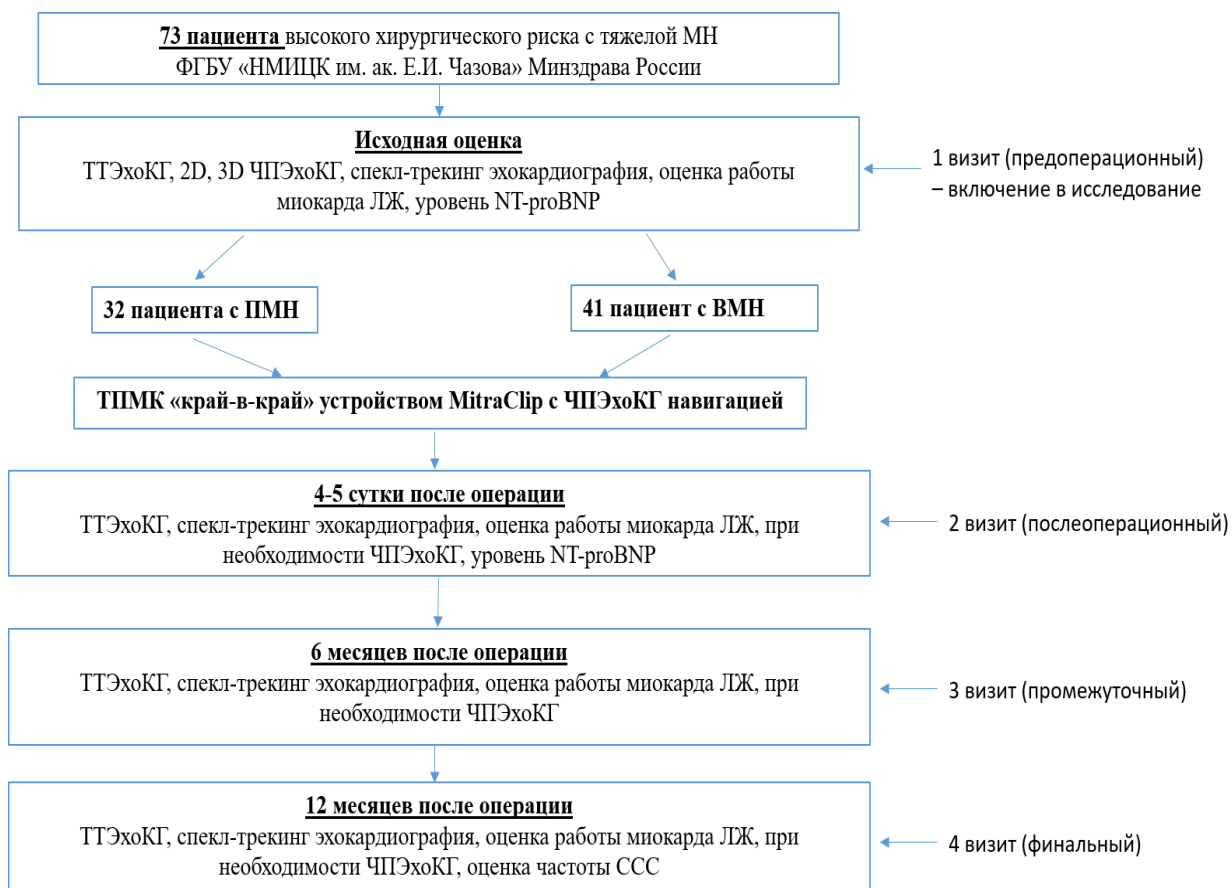


Рисунок 1 – Дизайн проводимого исследования

Метод ТПМК «край-в-край». Вмешательство проводилось в рентген-операционной под контролем ЧПЭхоКГ и рентгеноскопии. Через правый бедренный венозный доступ пунктировалась межпредсердная перегородка, примерно в 4,5 см над точкой коаптации створок МК. В дальнейшем по управляемому катетеру через левое предсердие (ЛП) клипса доставлялась в ЛЖ, ориентировалась на уровне значимого регургитирующего потока и проводился захват створок до значимого уменьшения МН. При необходимости и технической возможности устанавливались дополнительно 1 или 2 клипсы. Имплантировались клипсы 2 или 4 поколения устройства MitraClip (Abbott Vascular, США), исходя из индивидуальных анатомических особенностей МК.

Метод эхокардиографии. Дооперационное ЭхоКГ исследование проводилось на фоне максимально возможной компенсации СН. Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного уровня Vivid E9, (GE, Норвегия) с использованием матричного датчика M5S при частоте кадров более 60

кадров в секунду. Исследование проводилось согласно современным рекомендациям по оценке камер сердца с электрокардиографической синхронизацией. Линейные размеры камер сердца определялись в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ. Объемные величины камер сердца и ФВ ЛЖ рассчитывались в биплане с использованием метода дисков. Показатели центральной гемодинамики определялись через интеграл линейной скорости (VTI) кровотока в выходном тракте ЛЖ. Тяжесть МН устанавливалась на основании расчета количественных показателей (эффективная площадь регургитирующего отверстия (EROA), объем регургитации (VReg), фракция регургитации (FR)). Для определения GLS ЛЖ использовались изображения из апикальных четырех-, двух- и трехкамерных проекций. Анализ проводился полуавтоматически в программе AFI с построением диаграммы «бычий глаз» и расчетом усредненного значения GLS. Работа миокарда ЛЖ определялась как функция времени на протяжении всего кардиоцикла с использованием GLS и внутрижелудочкового давления, приравненного к АД на плечевой артерии. Рассчитывались следующие параметры работы миокарда: индекс глобальной работы миокарда (GWI) – работа, выполненная от момента закрытия до открытия МК, определяется как площадь петли давление-деформация, глобальная конструктивная работа (GCW) – работа, затрачиваемая на укорочение волокон в систолу и удлинение во время изоволюметрического расслабления, глобальная утраченная работа (GWW) – работа, выполняемая во время удлинения волокон в систолу и укорочения при изоволюметрическом расслаблении, эффективность глобальной работы миокарда (GWE) – отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и утраченной работ. Диагностическая ЧПЭхоКГ проводилась на экспертном ультразвуковом сканере PHILIPS CVx (PHILIPS, США) с использованием датчика x8-2t на предмет соответствия анатомическим критериям отбора ТПМК «край-в-край» и исключения тромботических масс в полостях сердца.

Определение биомаркеров. Для уточнения выраженности СН у всех пациентов анализировалась концентрация N – концевого фрагмента

предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) перед ТПМК «край-в-край» и на 4-5 сутки после вмешательства.

Анализировались следующие конечные точки исследования через 12 месяцев после вмешательства: ККТ, включающая смертельный исход от всех причин и госпитализацию по поводу декомпенсации СН, госпитализация по причине декомпенсации СН и общая смертность в изучаемой популяции.

Статистический анализ данных осуществлялась с использованием программ Statistica 10, IBM SPSS Statistics Version 23.0, StatTech v. 4.1.2 и Microsoft Excel 2010. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные – в виде чисел и процентного содержания от выборки. Сравнение групп по количественному признаку осуществлялось с помощью критерия Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса. Сравнение групп по категориальному признаку проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона, либо точного критерия Фишера. Сравнение связанных совокупностей по количественному признаку осуществлялось с использованием критерия Уилкоксона или Фридмана. Корреляционная связь между количественными величинами определялась методом рангового критерия Спирмена. Воспроизводимость и вариабельность измерений определялась методом Бленда и Альтмана. Для поиска предикторов конечных точек использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Прогностическая значимость количественных признаков определялась методом анализа ROC кривых. Выживаемость и свобода от госпитализации анализировалась с построением кумулятивных кривых Каплана-Майера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 32 пациентов с ПМН 30 человек (93,8%) имели фиброэластическую дегенерацию МК, из которых у 20 (66,7%) пациентов отмечалась «молотящая» створка. У 1 пациентки миксоматозная дегенерация створок и 1 пациент с постлучевым поражением МК. Большинство (72,3%) пациентов с ВМН имели

ишемический генез МН. В «Таблица 1» представлена исходная характеристика пациентов.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Всего пациентов	Пациенты с ПМН	Пациенты с ВМН	p
Генез МН, абс (%)	73	32 (43,8)	41 (56,2)	–
Возраст (лет)	71 [63; 80]	75,5 [66;83]	68 [62;75]	0,01
Мужской пол, абс (%)	44(60,3)	16 (50)	28 (68,3)	0,11
ХСН III ФК NYHA, абс (%)	41 (56,2)	18 (56,3)	23 (56,1)	0,99
ГБ, абс (%)	51 (69,9)	22 (68,8)	29 (70,7)	0,86
ФП, абс (%)	40 (54,8)	22 (68,8)	18 (43,9)	0,03
СД, абс (%)	20 (27,4)	7 (21,9)	13 (31,7)	0,35
ХБП, абс (%)	24 (33)	6 (18,8)	17 (41,5)	0,038
Ожирение, абс (%)	23 (31,5)	10 (31,3)	13 (31,7)	0,97
ИБС, абс (%)	47 (64,4)	13 (40,6)	34 (82,9)	<0,001
ПИКС, абс (%)	38 (52)	9 (28,1)	29 (70,7)	<0,001
КШ, абс (%)	15 (20,6)	5 (15,6)	10 (24,4)	0,39
ИВСУ (ЭКС, КВД, СРТ, МСС), абс (%)	18 (24,7)	3 (9,4)	15 (36,6)	0,007
Онкоанамнез, абс (%)	4 (5,5%)	3 (9,4)	1 (2,4)	0,31

В большинстве случаев (59%) имплантировались клипсы 2-го поколения. Коэффициент используемых клипс на одного пациента составил 1,63, не различающийся между группами, $p=0,1$.

В «Таблица 2» представлен сравнительный анализ исходных значений основных ЭхоКГ показателей по группам в зависимости от генеза МН. На момент включения участников в исследование степень МН была больше в группе пациентов с ПМН 4,0 [3,4; 4,0], против 3,5 [3,0; 3,9] у ВМН ($p=0,03$), что подтверждалось количественными показателями регургитации (VReg, EROA). Размеры полости ЛЖ статистически значимо преобладали у пациентов с ВМН, что сопровождалось более низкими значениями ФВ ЛЖ. На дооперационном этапе группы были сопоставимы в показателях центральной гемодинамики, размерах полостей ЛП, правого желудочка (ПЖ) и систолического давления в легочной артерии (СДЛА).

Непосредственный технический успех ТПМК «край-в-край» был достигнут в 94,5% случаев (степень регургитации ≤ 2 степени) «Рисунок 2А». К 12 месяцам наблюдения у 89% пациентов степень МН не превышала 2 степени.

Таблица 2 – Исходная ЭхоКГ характеристика пациентов

Параметр	ПМН, n=32	ВМН, n=41	p
Степень МН	4,0 [3,4; 4,0]	3,5 [3,0; 3,9]	0,03
ЕРОА, см ²	0,48 [0,35; 0,61]	0,33 [0,3; 0,41]	0,004
VReg, мл	67 [52; 98]	56 [42; 68]	0,03
FR, %	57 [46; 69]	52 [44; 69]	0,48
КДР ЛЖ, мм	56 [51; 61]	62 [58; 70]	<0,001
КСР ЛЖ, мм	39 [33; 43]	49 [45; 58]	<0,001
КДО ЛЖ, мл	142 [102; 157]	194 [137; 223]	<0,001
КСО ЛЖ, мл	59 [32; 75]	115 [68; 149]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	59 [50; 64]	40 [34; 47]	<0,001
УО ЛЖ, мл	55 [45; 64]	58 [49; 66]	0,65
СВ ЛЖ, л/мин	3,9 [3,3; 4,6]	4,0 [3,2; 4,7]	0,85
СИ ЛЖ, л/мин/м ²	2,1 [1,9; 2,4]	1,9 [1,6; 2,4]	0,3
ПЗР ЛП, мм	47 [44; 54]	49 [46; 54]	0,26
V ЛП, мл	134 [112; 164]	127 [106; 154]	0,45
ПЗР ПЖ, мм	28 [26; 31]	28 [26; 31]	0,9
СДЛА, мм рт.ст.	47 [40; 60]	49 [38; 59]	0,87

Результаты сравнительного анализа свидетельствуют о статистически значимом уменьшении МН в обеих когортах пациентов в течение 1 года наблюдения, «Рисунок 2Б».

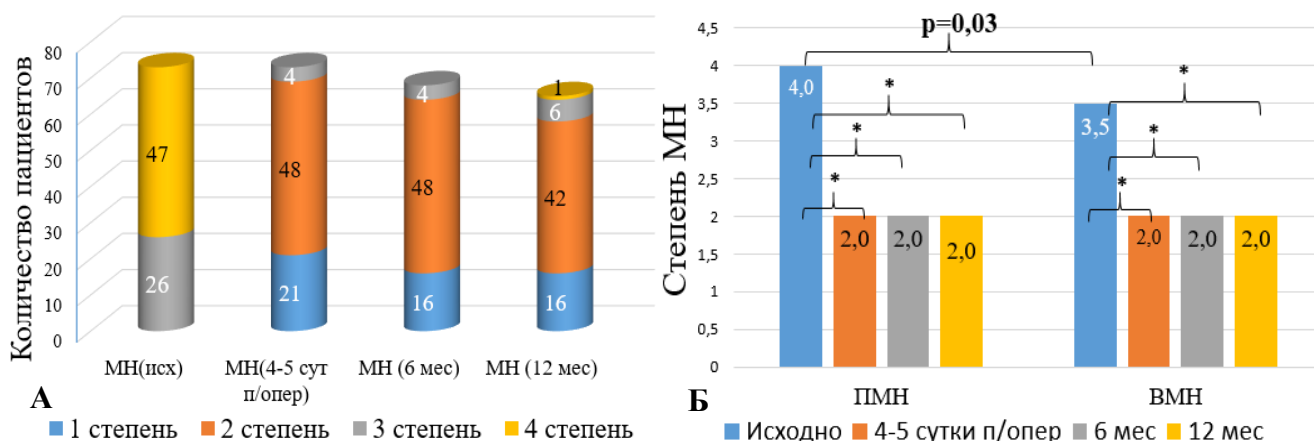


Рисунок 2 – Динамика МН в исследуемой популяции (А) и в зависимости от генеза МН (Б) в течение 12 месяцев наблюдения после ТПМК «край-в-край». * – p<0,001 по сравнению с исходным, p – уровень значимости между группами

К 1 году наблюдения отмечалось уменьшение ЕРОА у пациентов с ПМН с 0,48 [0,35; 0,61] до 0,18 [0,11; 0,21] см², p<0,001, в группе ВМН с 0,33 [0,3; 0,41] до 0,16 [0,13; 0,2] см², p<0,001; уменьшение VReg у пациентов с ПМН с 67 [52; 98] до 26 [15; 34] мл, p<0,001, в когорте ВМН с 56 [42; 68] до 24 [21; 26] мл, p<0,001, снижение FR в группе ПМН с 57 [46; 69] до 30 [14; 37] %, p<0,001, у пациентов с ВМН с 52 [44; 69] до 26 [20; 36] %, p<0,001.

В дальнейшем был проведен анализ влияния количества клипс на снижение степени МН в раннем послеоперационном периоде, «Таблица 3».

Таблица 3 – Динамика МН на 4-5 сутки после ТПМК «край-в-край» в зависимости от количества имплантируемых клипс

Количество имплантируемых клипс	Этапы наблюдения		p*
	Степень МН (исходно)	Степень МН (4-5 сут. п/опер)	
1 Клипса (n=34)	3,5 [3,0; 4,0]	2,0 [1,5; 2,5]	<0,001
2 Клипсы (n=33)	4,0 [3,0; 4,0]	2,0 [1,5; 2,5]	<0,001
3 клипсы (n=6)	4,0 [3,62; 4,0]	2,5 [2,5; 2,5]	<0,001
p	0,098	0,059	-

Примечание – p – уровень значимости между группами, p* – уровень значимости между исходными и послеоперационными значениями

Анализ показал, что количество имплантируемых клипс увеличивалось по мере увеличения исходной степени МН, p=0,098. При этом, во всех случаях отмечено значимое уменьшение степени МН в раннем послеоперационном периоде, но количество имплантируемых клипс не было связано с улучшением результата. Гемодинамическая эффективность процедуры подтверждалась динамикой объемов левых камер сердца и представлена на «Рисунок 3».

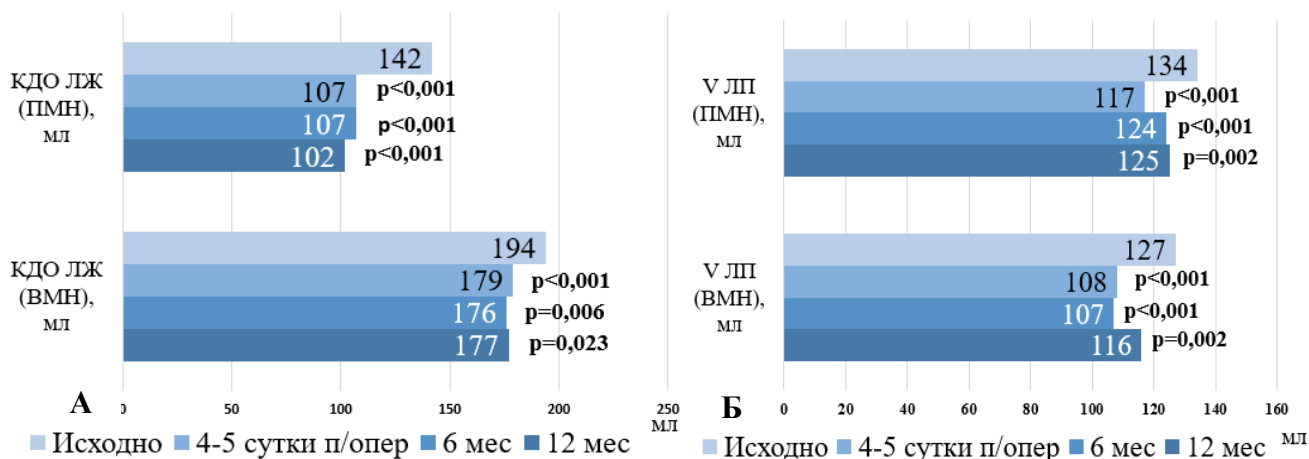


Рисунок 3 – Динамика конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ (А), Б – объема ЛП (V ЛП) в обеих группах пациентов в течение 12 месяцев наблюдения после ТПМК «край-к-край». p – уровень значимости по сравнению с исходным

Отсутствие динамики КСО ЛЖ на 4-5 сутки, «Рисунок 4А», после ТПМК «край-в-край» способствовало значимому снижению ФВ ЛЖ в обеих когортах пациентов с последующим восстановлением к 6 месяцам наблюдения, «Рисунок 4Б». К 12 месяцам наблюдения отмечалось обратное ремоделирование ЛЖ, более

выраженное в группе пациентов с ПМН Δ КСО 24 [8; 52] %, по сравнению с пациентами с ВМН Δ КСО 10,6 [6; 26] %, $p=0,05$.

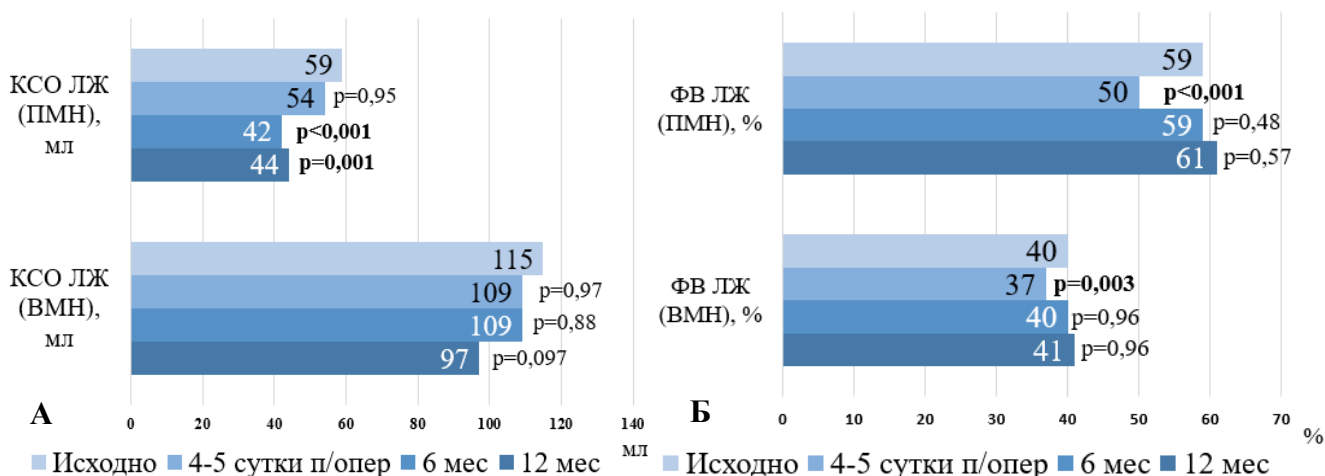


Рисунок 4 – Динамика КСО ЛЖ (А) и ФВ ЛЖ (Б) в обеих группах пациентов в течение 12 месяцев наблюдения после ТПМК «край-к-край». p – уровень значимости по сравнению с исходным

Положительное влияние ТПМК «край-в-край» на внутрисердечную гемодинамику подтверждалось статистически значимым снижением СДЛА и увеличением сердечного индекса ЛЖ на протяжении 12 месяцев наблюдения, «Рисунок 5».

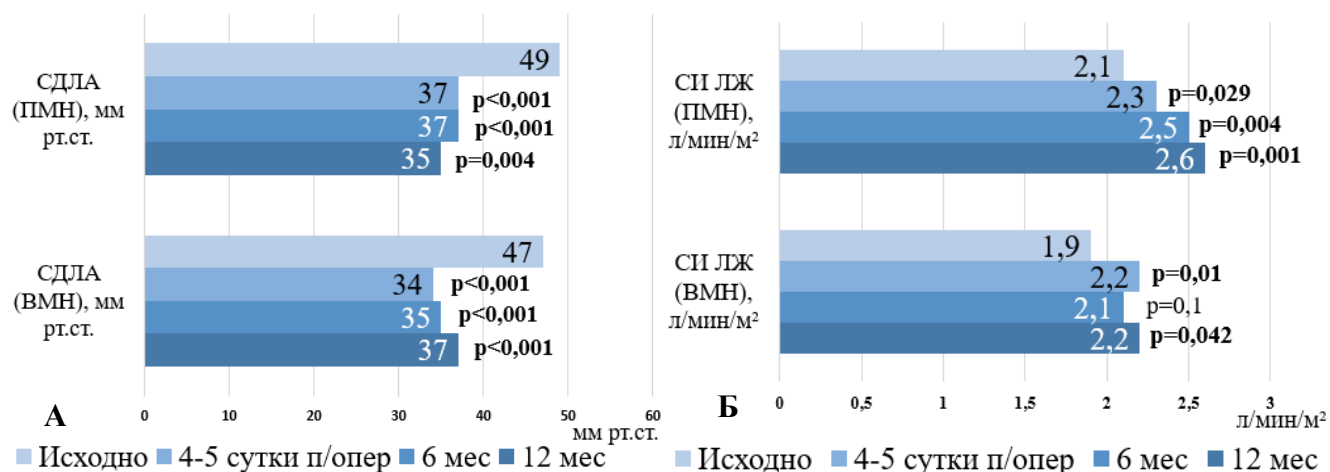


Рисунок 5 – Динамика СДЛА (А) и сердечного индекса ЛЖ (Б) в обеих группах пациентов в течение 12 месяцев наблюдения после ТПМК «край-к-край». p – уровень значимости по сравнению с исходным

В дальнейшем проводилась детальная оценка влияния ТПМК «край-в-край» на функциональное состояние левых камер сердца с использованием технологии СТЭ. Несмотря на сохранную ФВ ЛЖ 59 [50; 64] % в группе пациентов с ПМН отмечалось снижение показателей как продольной деформации, так и параметров

работы миокарда (относительно референсного диапазона исследования NORRE, 2019), свидетельствующее о дисфункции ЛЖ. В последующем в отличие от ФВ и GLS отмечалось увеличение GCW и GWI относительно исходных значений «Рисунок 6», что свидетельствует о большей чувствительности параметров работы миокарда в оценке контрактильности ЛЖ.

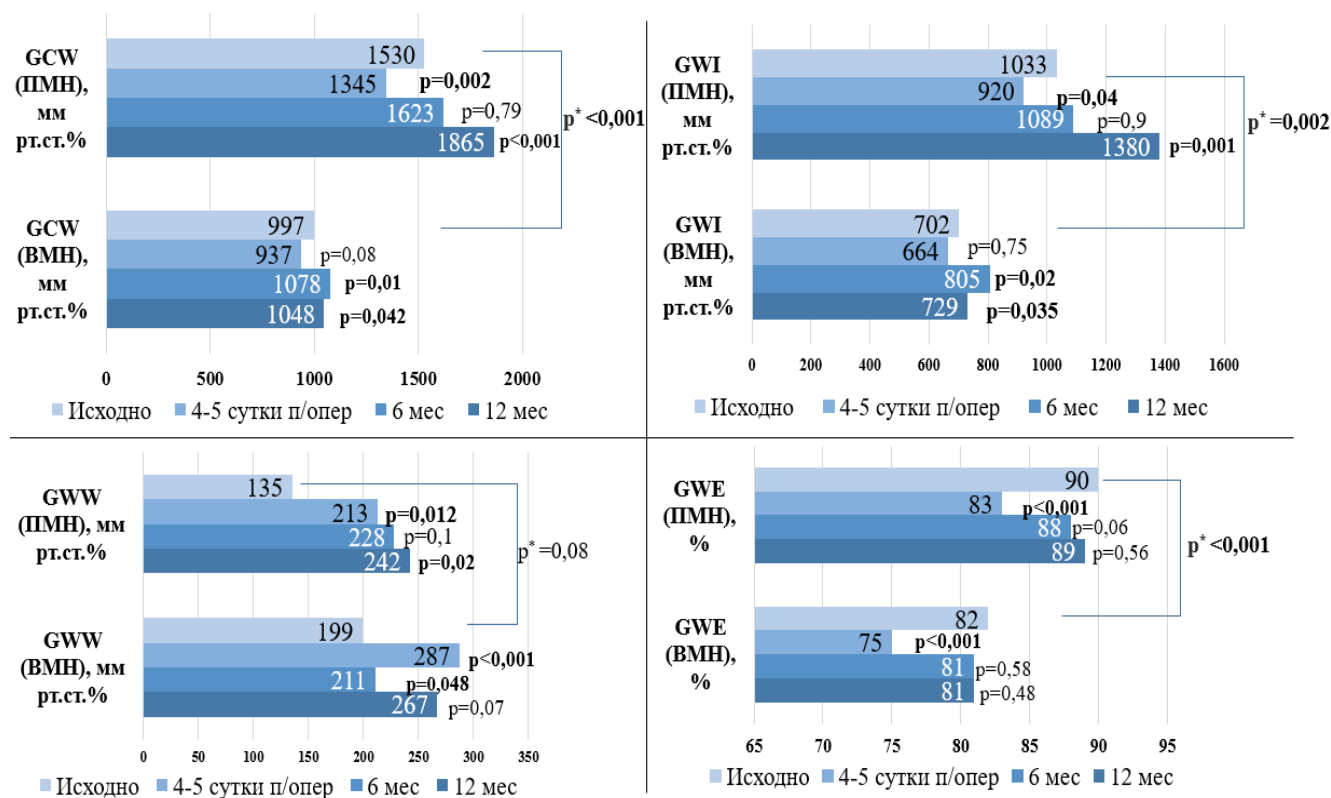


Рисунок 6 – Динамика параметров работы миокарда ЛЖ в обеих группах пациентов в течение 12 месяцев после ТПМК «край-к-край». p – уровень значимости по сравнению с исходным, p* – уровень значимости между группами

При этом были получены прямые высокие корреляционные связи как исходно, так и через 12 месяцев между традиционно используемой ФВ ЛЖ и GCW ($r=0,862$, $r=0,812$, соответственно) и GWI ($r=0,654$, $r=0,749$, соответственно). Также была продемонстрирована высокая внутриоператорская воспроизводимость GCW (CV-9%, ICC-0,96) и GWI (CV-7,5%, ICC-0,98).

Для подтверждения ухудшения функционального состояния ЛЖ в раннем послеоперационном периоде проводился анализ уровня NT-proBNP, динамика которого, представлена на «Рисунок 7».

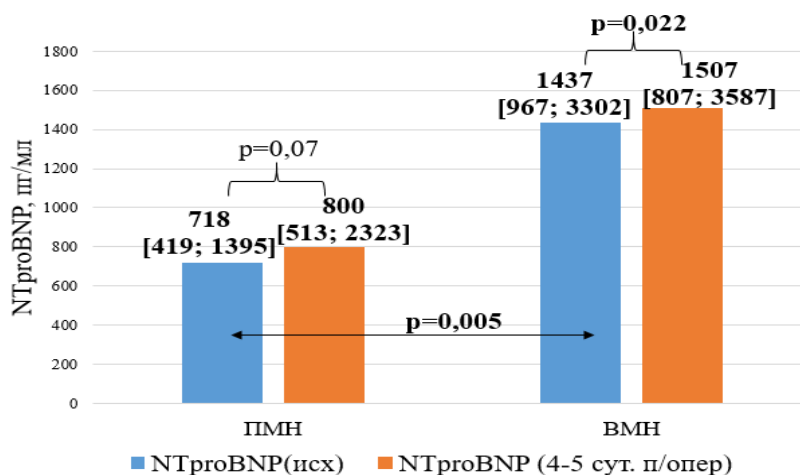


Рисунок 7 – Динамика уровня NT-proBNP у пациентов в ПМН и ВМН на 4-5 сутки после ТПМК «край-в-край»

Прослеживаемая динамика подтверждает описанное ранее, ухудшение функционального состояния ЛЖ в виде повышения одного из главных биомаркеров СН в исследуемой популяции.

Анализ клинических исходов изучаемых пациентов показал, что ККТ точку достигли 23 (31,5%) пациента, не различающиеся между группами, $p=0,82$. Госпитализация по поводу декомпенсации СН отмечалась у 15 (20,6%) пациентов, $p=0,78$. За наблюдаемый период умерло 8 (11%) человек, $p=0,73$.

Ни одно транскатетерное вмешательство не осложнилось конверсией в открытую хирургию, как и не потребовалось открытой хирургии в дальнейшем. Повторная ТПМК «край-в-край» отмечалась в 6 (8,2%) случаях, большая часть из которых (83%), проводилась у пациентов с ПМН. На «Рисунок 8» представлены кумулятивные кривые выживаемости и свободы от госпитализации по поводу декомпенсации СН.

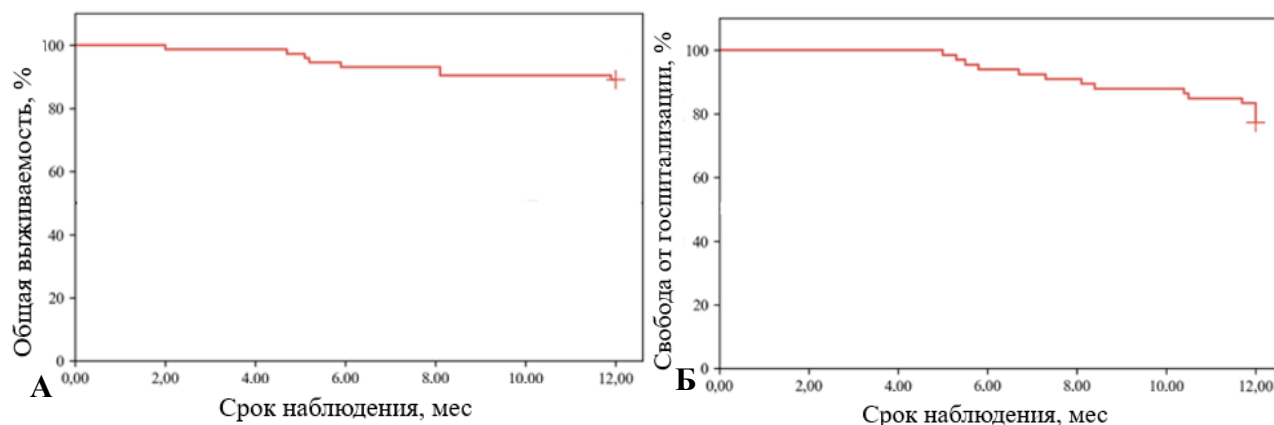


Рисунок 8 – Кривые Каплана-Майера для выживаемости (А) и свободы от госпитализации по поводу декомпенсации СН (Б) в течение 12 месяцев наблюдения после ТПМК «край-к-край»

В дальнейшем был осуществлен поиск предикторов неблагоприятных ССС. На «Рисунок 9» представлены результаты сравнительного и ROC-анализа исходного значения GCW у пациентов с ПМН для определения порогового значения в наступлении ККТ и госпитализации по поводу декомпенсации СН.

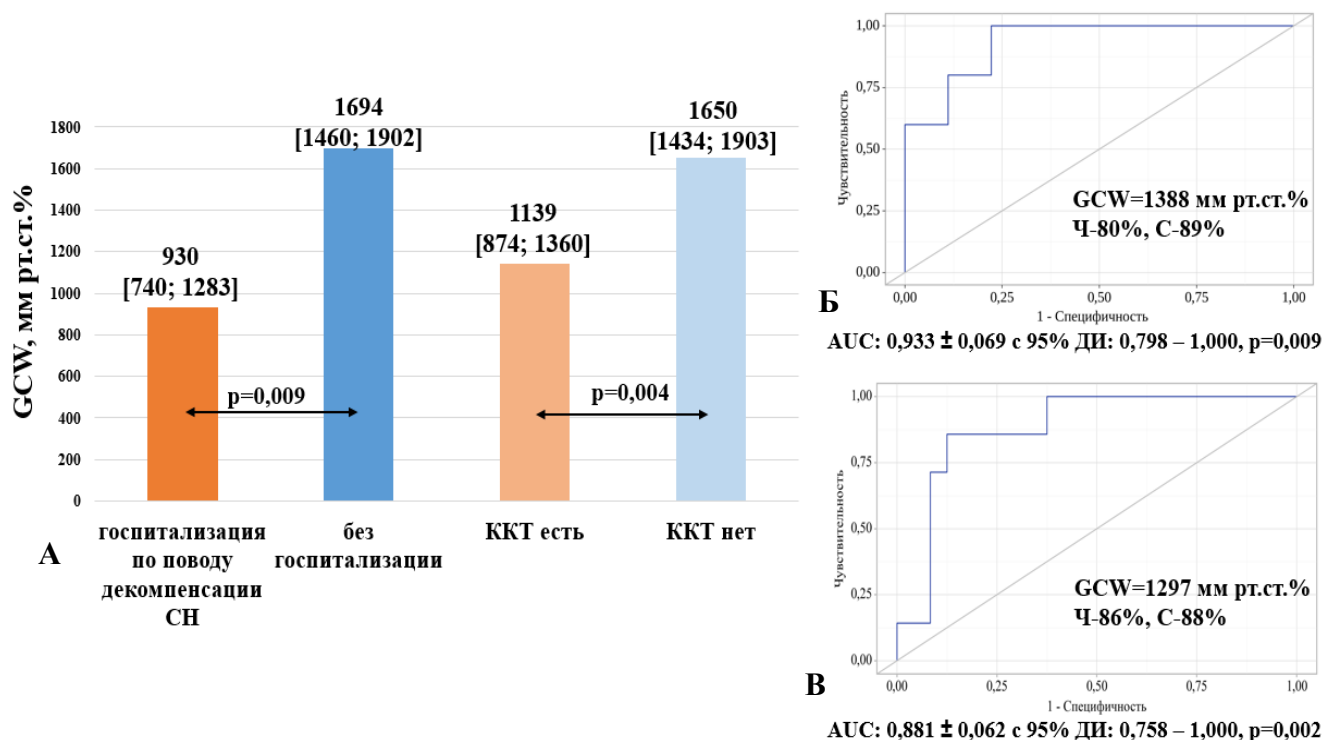


Рисунок 9 – Различия в наступлении конечных точек в зависимости от исходного значения GCW (А), диагностическая ценность исходного значения GCW в наступлении госпитализации по поводу декомпенсации СН (Б) и наступлении ККТ (В) у пациентов с ПМН в течение 12 месяцев наблюдения после ТПМК «край-к-край». Ч – чувствительность, С – специфичность

Результаты однофакторного анализа Кокса со всеми клинико-лабораторными и ЭхоКГ параметрами представлен в «Таблица 4, 5».

Таблица 4 – Однофакторный регрессионный анализ Кокса для наступления ССС у пациентов с ПМН после перенесенной ТПМК «край-в-край»

Предикторы	Однофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
ККТ у пациентов с ПМН			
GCW (исх), мм. рт. ст. %	0,997	0,995 – 1,000	0,027
NT-proBNP (исх), пг/мл	1,001	1,000 – 1,001	0,05
Госпитализация по поводу декомпенсации СН у пациентов с ПМН			
GCW (исх), мм. рт. ст. %	0,997	0,995 – 1,000	0,024
LS ЛП (исх), %	0,777	0,604 – 0,998	0,048
NT-proBNP (исх), пг/мл	1,001	1,000 – 1,001	0,042

Таблица 5 – Однофакторный регрессионный анализ Кокса для наступления ССС у пациентов с ВМН и смертельного исхода в изучаемой популяции после перенесенной ТПМК «край-в-край»

Предикторы	Однофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
ККТ у пациентов с ВМН			
Степень МН (исх)	19,486	1,555 – 244,150	0,021
III ФК (NYHA)	10,800	1,254 – 92,994	0,003
Госпитализация по поводу декомпенсации СН у пациентов с ВМН			
Степень МН (исх)	19,486	1,555 – 244,150	0,021
III ФК (NYHA)	10,800	1,254 – 92,994	0,003
Смертельный исход пациентов с ПМН и ВМН			
NT-proBNP (исх), пг/мл	1,001	1,000 – 1,001	0,002
УО ЛЖ (исх), мл	0,834	0,748 – 0,930	0,001
АКШ в анамнезе	7,852	1,309 – 47,122	0,024

В дальнейшем признаки, продемонстрировавшие различия на уровне $p \leq 0,05$ тестировались в многофакторной модели методом пошагового включения ковариат по Вальду. Результаты анализа представлены в «Таблица 6».

Таблица 6 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса для наступления ССС в изучаемых группах после перенесенной ТПМК «край-в-край»

Предикторы	Многофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
ККТ у пациентов с ПМН			
GCW (исх), мм рт. ст.%	0,998	0,996 – 1,000	0,033
Госпитализация по поводу декомпенсации СН у пациентов с ПМН			
GCW (исх), мм рт. ст.%	0,997	0,995 – 1,000	0,021
ККТ у пациентов с ВМН			
Степень МН (исх)	16,098	2,944 – 88,044	0,001
Госпитализация по поводу декомпенсации СН у пациентов с ВМН			
Степень МН (исх)	12,252	2,125 – 70,651	0,005
Смертельный исход пациентов с ПМН и ВМН			
УО ЛЖ (исх), мл	0,824	0,750 – 0,906	<0,001

Таким образом определение GCW ЛЖ создает предпосылки не только для более детального и точного определения функционального состояния ЛЖ у пациентов с ПМН и ВМН, но и является фактором ассоциированным с наступлением неблагоприятных ССС у пациентов с ПМН после перенесенной ТПМК «край-в-край» в течение 12 месяцев наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Применение транскатетерной пластики митрального клапана «край-в-край» у пациентов высокого хирургического риска с тяжелой первичной и вторичной митральной недостаточностью обеспечивает гемодинамически значимое уменьшение регургитирующего потока, сохраняющееся в течение 12 месяцев наблюдения.
2. Транскатетерная пластика митрального клапана «край-в-край» оказывает положительное влияние на структурно-функциональное ремоделирование камер сердца и параметры центральной гемодинамики в независимости от генеза митральной регургитации.
3. Ранний послеоперационный период после транскатетерной пластики митрального клапана «край-в-край» характеризуется временным ухудшением фракции выброса, глобальной продольной деформации левого желудочка и всех показателей работы миокарда, определяемые по данным эхокардиографии, сопровождающийся повышением концентрации N – концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида.
4. Продемонстрирована высокая корреляция между фракцией выброса левого желудочка и эхокардиографическими показателями работы миокарда (глобальная конструктивная работа и индекс глобальной работы миокарда) как исходно, так и на фоне транскатетерной пластики митрального клапана «край-в-край», при этом отмечена более ранняя положительная динамика параметров работы миокарда, по сравнению с фракцией выброса левого желудочка при 12-месячном наблюдении.
5. На основании многофакторного анализа Кокса фактором ассоциированным с наступлением комбинированной конечной точки и повторной госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с первичной митральной недостаточностью после перенесенной транскатетерной пластики митрального клапана «край-в-край» явилось исходное значение глобальной конструктивной работы, у пациентов с вторичной митральной недостаточностью – исходная степень митральной регургитации, а смертельного

исхода от всех причин – дооперационное значение ударного объема левого желудочка.

б. Исходное значение глобальной конструктивной работы менее 1297 мм рт.ст.% является предиктором в наступлении комбинированной конечной точки (смертельный исход + госпитализация по поводу декомпенсации ХСН) у пациентов с первичной митральной недостаточностью, перенесших транскатетерную пластику митрального клапана «край-в-край» (AUC: $0,881 \pm 0,062$ с 95% ДИ: 0,758–1,000, $p=0,002$) с чувствительностью 86%, специфичностью 88%, а значение глобальной конструктивной работы менее 1388 мм рт.ст.% (AUC: $0,933 \pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,798–1,000, $p=0,009$), с чувствительностью 80%, специфичностью 89% - предиктор госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам высокого хирургического риска с тяжелой первичной и вторичной митральной недостаточностью рекомендовано проведение ТПМК «край-в-край» с целью уменьшения регургитирующего потока и обратного структурно-функционального ремоделирования сердца.

2. Пациентам с первичной и вторичной МН, которым планируется проведение ТПМК «край-в-край» необходимо определение количественных параметров митральной регургитации и показателей центральной гемодинамики как в ближайшем, так и в отдаленном периоде наблюдения для оценки эффективности процедуры.

3. Пациентам с тяжелой МН различного генеза на дооперационном этапе, в раннем и отдаленном периоде наблюдения после ТПМК «край-в-край» рекомендовано определение GCW, как наиболее чувствительного эхокардиографического параметра сократительной функции ЛЖ. У пациентов с ПМН исходное значение GCW может стать дополнительным параметром для лучшей стратификации пациентов и прогнозирования неблагоприятных ССС после ТПМК «край-в-край».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Макеев М.И.** Влияние транскатетерной пластики митрального клапана "край-в-край" у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью на динамику показателей миокардиальной работы левого желудочка. / М.И. Макеев, М.А. Саидова, Т.Э. Имаев // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 4. – С. 101-108.
2. **Макеев М.И.** Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и структурно-функциональное ремоделирование сердца у больных с тяжелой митральной недостаточностью различного генеза, перенесших транскатетерную пластику митрального клапана «край-в-край» / М.И. Макеев, М.А. Саидова, А.А. Сафиуллина, А.Е. Комлев, И.В. Кучин, Т.Э. Имаев // Кардиология. – 2024. – Т. 64. № 9. – С. 3–15.
3. Саидова М.А. Транскатетерная пластика митрального клапана "край-в-край" у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью. (Первый российский опыт однолетнего наблюдения) / М.А. Саидова, **М.И. Макеев**, И.В. Кучин, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев, Р.С. Акчурин // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – № 4. – С. 33.
4. Имаев Т.Э. Транскатетерная пластика митрального клапана по методу «край-в-край» у больных с митральной регургитацией тяжелой степени (результаты исследования «MitraClip Russia») / Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев, И.В. Кучин, М.А. Саидова, А.С. Коллегаев, **М.И. Макеев**, Д.В. Саличкин, П.М. Лепилин, А.А. Марголина, С.А. Бойцов, Р.С. Акчурин // Российский Кардиологический Журнал. – 2022. – Т. 27. – № 2. – С. 83-91.
5. Комлев А.Е. Синдром Такоцубо и разрыв межпредсердной перегородки - редкое сочетание осложнений транскатетерной пластики митрального клапана / А. Е. Комлев, К. Г. Ганаев, Т. Э. Имаев, М.А. Саидова, **М.И. Макеев**, И.В. Кучин, Э.В. Курилина, Р.С. Акчурин // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17. – № 3. – С. 63-73.
6. Масленникова Н.С. Обратное ремоделирование левого желудочка у пациента с ишемической кардиомиопатией после чрескожной транскатетерной имплантации клипсы на створки митрального клапана / Н.С. Масленникова, **М.И. Макеев**, И.В.

Кучин, О.С. Булкина, А.Е. Комлев, О.Ф. Егоркина, Е.В. Козлова, В.В. Лопухова, П.С. Лагута, Т.Э. Имаев, Ю.А. Карпов // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19. – № 2. – С. 72-80.

7. Кучин И.В. Клинический случай закрытия дефекта межпредсердной перегородки у пациентки после транскатетерной пластики митрального клапана системой MitraClip NT / И.В. Кучин, Д.В. Саличкин, А.Е. Комлев, **М.И. Макеев**, Д.С. Мкртычев, С.М. Смирнов, М.Р. Кабардиева, Т.Э. Имаев, М.А. Саидова // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – № 3. – С. 82.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	ССС – сердечно-сосудистые события
ВМН – вторичная митральная недостаточность	СТЭ – спекл-трекинг эхокардиография
ГБ – гипертоническая болезнь	ТПМК – транскатетерная пластика митрального клапана
ИБС – ишемическая болезнь сердца	УО – ударный объем
КДО – конечно-диастолический объем	ФВ – фракция выброса
ККТ – комбинированная конечная точка	ФК – функциональный класс
КСО – конечно-систолический объем	ФП – фибрилляция предсердий
КШ – коронарное шунтирование	ХБП – хроническая болезнь почек
ЛЖ – левый желудочек	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛП – левое предсердие	ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография
МК – митральный клапан	ЭхоКГ – эхокардиография
МН – митральная недостаточность	CV – коэффициент вариации
МСС – модулятор сердечной сократимости	EROA – эффективная площадь регургитирующего отверстия
МТ – медикаментозная терапия	FR – фракция регургитации
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия	GCW – глобальная конструктивная работа
ПЖ – правый желудочек	GLS – глобальная продольная деформация
ПЗР – передне-задний размер	GWE – эффективность глобальной работы
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз	GWl – индекс глобальной работы
ПМН – первичная митральная недостаточность	GWw – глобальная утраченная работа
СВ – сердечный выброс	ICC – внутриклассовый коэффициент корреляции
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии	NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
СИ – сердечный индекс	NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца
СН – сердечная недостаточность	VReg – объем регургитации