

На правах рукописи

**Испирян
Артаг Юрьевич**

**ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ
АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2021

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Бокерия Лео Антонович - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Президент ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Чарчян Эдуард Рафаэлович - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского».

Ковалев Сергей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 Бюджетного учреждения здравоохранения «Воронежская областная клиническая больница № 1»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» октября 2021 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФБГУ «НМИЦ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБГУ «НМИЦ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России и на сайтах www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «08» сентября 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.038.01,

доктор медицинских наук

Д.Ш.Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Патология аортального клапана является одним из наиболее распространенных заболеваний среди поражений клапанного аппарата сердца и составляет около 43-45% от общего числа патологий клапанов сердца [Lung B., et al. 2013]. Значительную часть пороков составляют аортальные стенозы (около 60%-70%) [Baumgartner H., et al. 2017], распространенность которых в Европе достигает 3–8% среди лиц старше 75 лет. В России патология аортального клапана встречается у около 180 тысяч пациентов [Аортальный стеноз. Методические рекомендации, 2016].

На настоящий момент считается, что открытая хирургическая коррекция аортального порока является наиболее изученным и наиболее эффективным методом лечения аортального стеноза [Бокерия Л.А., и соавт. 2013]. Пациенты с клиническими симптомами стеноза аортального клапана нуждаются в urgentном лечении, причем на ранних сроках выявления хирургическая коррекция имеет более благоприятный прогноз [Мироненко В.А., и соавт. 2017; Муратов Р.М., и соавт. 2020].

Наиболее частые ранние послеоперационные осложнения включают в себя нарушения ритма сердца, а именно послеоперационную ФП – ПОФП. Кроме того, протезирование аортального клапана сопровождается осложнениями по типу нарушения проводимости, требующие имплантации электрокардиостимулятора. Частота данного осложнения встречается примерно в 2-9% случаев.

ПОФП является самым частым осложнением после кардиохирургических вмешательств, которое доказано повышает риск возникновения желудочковых аритмий, острой сердечной недостаточности, госпитальной летальности, тромбоэмболических осложнений (мозговой инсульт и ИМ), а также увеличивает длительность пребывания пациентов в стационаре и экономические затраты [Mathew

J.P., et al. 2004]. Пик возникновения ПОФП приходится на 2-3 день после операции [Mathew J.P., et al. 2004], с частыми рецидивами в течение первой недели.

По современным данным литературы частота ПОФП после операции на сердце составляет приблизительно от 10% до 65%, в зависимости от вида вмешательства: АКШ, операция на одном клапане или многоклапанная коррекция, а также сочетанности вмешательства [Mathew J.P., et al. 2004]. ПОФП после коррекции клапанной патологии встречается с частотой 40-50%, что чаще чем при АКШ (по разным данным частота ПОФП после АКШ колеблется в пределах 15-30%).

Несколько предрасполагающих факторов приводят к развитию ПОФП, в которые входят пред-, интра- и послеоперационные факторы. В клинической практике крайне важна эффективная профилактика развития ПОФП, особенно для пациентов с высоким риском. Для этого необходима проверенная система стратификации риска.

В отечественной и зарубежной литературе имеются работы, которые посвящены изучению ПОФП после операции протезирования аортального клапана и выявлению предикторов риска развития данного нарушения ритма [Искандарян Ш.Р., 2005; Iliescu A.C. et al., 2018]. Однако объем выборки пациентов в этих исследованиях не значителен, что существенно ограничивает мощность исследований.

Цель исследования

Выявить предоперационные предикторы развития ПОФП у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана.

Задачи исследования

1. Изучить особенности анамнестических, клинических и инструментальных параметров пациентов, которым планируется протезирование аортального клапана;
2. Изучить частоту развития ПОФП и определить предикторы ее развития у пациентов с аортальным стенозом;

3. Изучить частоту развития ПОФП и определить предикторы ее развития у пациентов с аортальной недостаточностью.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Пациенты, которым планируется выполнение протезирования аортального клапана, в большинстве случаев коморбидны в реальной клинической практике. Наиболее часто, кроме патологии аортального клапана, они имеют артериальную гипертонию, ИБС, ХСН, другую клапанную патологию сердца, сахарный диабет, ХОБЛ и ХБП. Кроме того, около $\frac{1}{4}$ пациентов имеют показания для сочетанного вмешательства на клапанном аппарате сердца (ПАК и пластика/протезирование МК и/или пластика ТК) а также показания для реваскуляризации миокарда. Коморбидность пациентов и частая сочетанность открытых вмешательств на сердце обуславливают высокий риск осложнений, в том числе ПОФП, у данной группы больных.

2. Частота ПОФП у пациентов с аортальным стенозом составила 12,5% случаев. Предоперационные факторы, которые в многофакторной логистической модели статистически значимо были связаны с развитием ПОФП являлись: возраст старше 62 лет; повышенный уровень креатинина более 100 мкмоль/л и расчетные показатели креатинина: его клиренс менее 83 мл/мин и скорость клубочковой фильтрации менее 76 мл/мин/1,73м³; дополнительное хирургическое вмешательство на МК; перенесенный МИ; СД. Повышенный уровень креатинина более 100 мкмоль/л увеличивал риск развития ПОФП в 2,9 раз, возраст старше 62 лет в 3 раза, вмешательство на МК в 3,7 раз, перенесенный в анамнезе МИ в 4,1 раз и СД в 2,4 раза.

3. У пациентов с аортальной недостаточностью, которым было выполнено протезирование аортального клапана, частота развития ПОФП

была идентичной пациентам со стенозом АК и составила 12,7%. Статистически значимыми предоперационными предикторами ПОФП являлись: возраст старше 52 лет; ИМТ более 25,5 Ед; КДР более 7,3 см. Возраст старше 52 лет увеличивал вероятность развития ПОФП в 10 раз, ИМТ более 25,5 Ед – в 13 раз, а КДР более 7,3 см – в 17,7 раз.

4. Общими предикторами риска развития ПОФП у пациентов после протезирования аортального клапана являются: возраст, повышенный ИМТ, сниженная экскреторная функция почек, увеличение КДР более 7,3 см, дополнительное вмешательство на МК и сахарный диабет.

Научная новизна

Впервые проанализирован опыт одного отделения за 6 лет операций протезирования аортального клапана на когорте более 700 человек. Выявление предикторов ПОФП впервые было проведено на подгруппах аортального стеноза и аортальной недостаточности отдельно, что очень важно, поскольку патофизиология и внутрисердечная гемодинамика в данных подгруппах абсолютно различная: стеноз и дилатация полостей сердца играют различное предикторное значение, что было показано и доказано в данном исследовании.

Впервые было получено, что важное значение в развитии ПОФП имеет диагностика хронической болезни почек. Уровень креатинина, его клиренс и скорость клубочковой фильтрации имели статистически значимое прогностическое значение как в группе с аортальным стенозом, так и в группе аортальной недостаточности. Причем было показано, что даже высокие нормальные значения уровни креатинина или незначительно сниженная скорость клубочковой фильтрации уже имели значимое влияние на повышение частоты ПОФП.

Практическая значимость работы

Полученные результаты вносят вклад в развитие сердечно-сосудистой хирургии и медицины в целом, а также в аспект улучшения диагностики и прогнозирования неблагоприятных осложнений при хирургическом лечении клапанной патологии сердца, в частности.

Прогнозирование развития ПОФП с высоким риском и предоперационная профилактика, как медикаментозная, так и немедикаментозная, значительно улучшат показатели выживаемости этой когорте больных, как на госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертации используются в работе отделения хирургического лечения интерактивной патологии ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Основные положения и результаты исследования были доложены на Российских и международных конференциях: XXVI Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва, Россия, 2020 г.); 27th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS) and 65th Annual Conference of Indian Association of Cardiovascular-Thoracic Surgeons (Chennai, India, 2019 г.); XXIV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва, Россия, 2018 г.); XX Ежегодная сессия Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, Россия, 2016 г.); XXI Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва, Россия, 2015 г.); XVII Ежегодная сессия научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия, 2013 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 7 статей в рецензируемых журналах, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus. Также по теме диссертации имеется 3 охранных документа интеллектуальной деятельности – свидетельства об официальной регистрации программы для ЭВМ Роспатента.

Объем и структура работы

Текст диссертации изложен на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 23 рисунками.

Список литературы содержит 244 источника, в том числе 40 отечественных и 204 иностранных.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал и методы исследования

Исследование носило когортный ретроспективный характер. Из архива были отобраны все истории болезней пациентов, которым было выполнено протезирование аортального клапана механическим протезом за период с 2013 года по 2018 год включительно, в отделении хирургического лечения интерактивной патологии.

В рамках поставленных задач данной работы из историй болезни были выбраны анамнестические данные, результаты лабораторно-инструментальных исследований перед операцией, операционные данные, лабораторно-инструментальные, а также клинические данные в раннем послеоперационном периоде.

Всего за данный период времени было выполнено 711 операций протезирования аортального клапана. Из этих историй болезни были отобраны все, которые удовлетворяли критериям включения/исключения. В окончательный анализ вошло 515 (таблица 1).

Таблица 1. Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика включенных в исследование пациентов

Параметр	Значение (n=515)
Возраст, лет	58±13,8
Пол	
- Мужчины, n(%)	324 (63)
- Женщины, n(%)	191 (37)
ИМТ, Ед	28±8
АГ, n(%)	458 (89)
Курение, n(%)	62 (12)
ИБС, n(%)	237 (46)
Перенесенный ИМ, n(%)	36 (7)
Перенесенный МИ, n(%)	19 (3,7)
ХСН 1-2 ФК, n(%)	158 (31)
ХСН 3-4 ФК, n(%)	357 (69)
ДМПП, n(%)	<1%
ДМЖП, n(%)	<1%
ВПС АК, n(%)	123 (24)
ППС АК, n(%)	391 (76)
Недостаточность МК 3-4 ст, n(%)	33 (6,4)
Недостаточность ТК 3-4 ст, n(%)	10 (2)
СД, n(%)	53 (10,3)
ХОБЛ, n(%)	27 (5,3)
ХБП, n(%)	31 (6)
Стеноз, n(%)	405 (79)
Недостаточность, n(%)	110 (21)

Операционный этап

Использовался стандартный протокол обследования больного перед операцией с ИК, принятом в нашем учреждении в целом. Все операции были выполнены в условиях искусственного кровообращения (ИК), гипотермии (28°C в rectum) и фармакохолодовой кардиopleгии. Кардиopleгия осуществлялась ретроградно, через коронарный синус.

В случаях, сочетанного вмешательства с АКШ, контроль качества сформированных анастомозов осуществлялся интраоперационной шунтографией, что позволяло своевременно скорректировать выявленные дефекты формирования анастомозов. Пластика ТК выполнялась по

методике De Vega. При коррекции МК использовали либо шовную аннулопластику клапана, либо (при невозможности пластики) протезирование механическим протезом.

Результаты и их обсуждение

1. Частота послеоперационной фибрилляции предсердий и предикторы ее развития у пациентов с аортальным стенозом

Представлена структура проведенных операций по видам, а также операционные и ранние послеоперационные данные пациентов с аортальным стенозом (таблицы 2 и 3).

Таблица 2. Структура оперативных вмешательств у пациентов с аортальным стенозом

Вид операции	Частота (n=405)
Протезирование АК	100%
АКШ	12%
Пластика ТК	5%
Протезирование МК	3,2%
Стентирование	3%
Пластика МК	1,5%
Протезирование ТК	<1%
ЭАЭ	<1%

Таблица 3. Операционные и ранние послеоперационные параметры пациентов с аортальным стенозом

Параметр	Значение (n=405)
Время ИК, мин	136 (116;160)
Время пережатия аорты, мин	68 (60;82)
В ОРИТ $\geq$ 2 суток, n(%)	49 (12)
Койко-день после операции, сутки	8 (6;8)
ПОФП, n(%)	50 (12,5)
Медикаментозная кардиоверсия, n(%)	32 (8)
ФП при выписке, n(%)	9 (2,2)
ЭКС в ранние сроки, n(%)	18 (4,5)
ОНМК, n(%)	4 (1)
ОИМ, n(%)	2 (0,5)
Летальность, n(%)	9 (2,2)

Из таблицы видно, что частота ПОФП в группе аортального стеноза составила 12,6% (50 пациентов), из которых у 8% пациентов ритм был восстановлен эффективной медикаментозной кардиоверсией, у 2,2% пациентов кардиоверсия была неэффективна. Летальность в данной группе составила 2,2% - 11 пациентов.

При сравнении групп с и без ПОФП у больных с аортальным стенозом, можно отметить, что группы статистически значимо отличались по возрасту, по частоте патологии МК, перенесенного инсульта и частоте СД (таблица 4). По инструментальным данным и медикаментозной терапии группы не отличались.

Таблица 4. Исходные клинические данные группы с ПОФП и без нее.

Параметр	Группа без ПОФП (n=355)	Группа с ПОФП (n=50)	p
Возраст, лет	61±11,3	65±11,5	0,002
Мужской пол, n(%)	202(57)	27(54)	0,705
ИМТ, Ед	28±9	28,5±4	0,757
АГ, n(%)	330(93)	45(90)	0,751
Курение, n(%)	39(11,5)	6(12)	0,801
ИБС, n(%)	185(52)	25(50)	0,894
Перенесенный ИМ, n(%)	23(6,4)	4(8)	0,851
Перенесенный МИ, n(%)	12(3,5)	5(10)	0,033
Патология МК, n(%)	11(3)	5(10)	0,022
Патология ТК, n(%)	4(1)	1(2)	0,617
СД, n(%)	39(11,5)	11(22)	0,039
ХОБЛ, n(%)	23(6,4)	3(6)	0,967
ХБП, n(%)	26(7,2)	3(6)	0,888

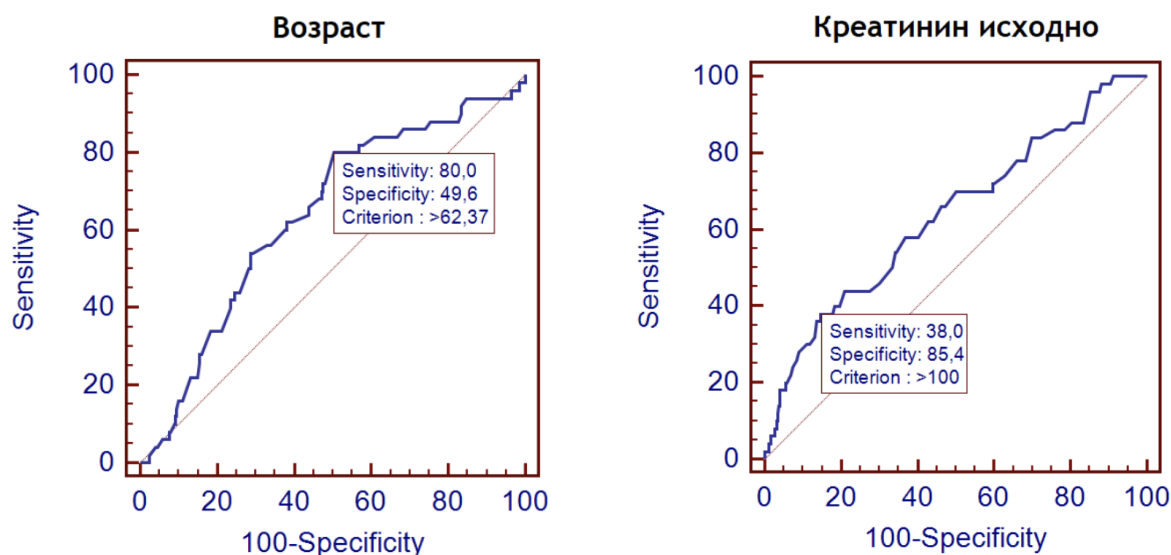
Кроме того, имелись значимые отличия по частоте вмешательств на МК, ТК. А также, что является крайне важным, группы отличались по частоте задержки в ОРИТ, частоте раннего ОИМ и летальности: ¼ часть пациентов с ПОФП находились в ОРИТ более 2 суток. Частота ОИМ

составила 2%, а летальность 4% в группе с ПОФП против 0% и 1,9% у пациентов без ПОФП, соответственно. Кроме того, ПОФП удлиняла срок послеоперационного пребывания в стационаре ($p=0,023$) (таблица 5).

Таблица 5. Операционные и послеоперационные параметры

Параметр	Группа без ПОФП (n=355)	Группа с ПОФП (n=50)	p
Протезирование МК, n(%)	11(3)	4(8)	0,043
Пластика МК, n(%)	4(1)	3(6)	0,005
Пластика ТК, n(%)	13(3,7)	7(14)	0,001
АКШ, n(%)	43(12)	6(12)	0,988
Стентирование, n(%)	11(3)	2(4)	0,660
ЭАЭ, n(%)	1(<1)	0(0)	0,591
Время ИК, мин	137 (117;160)	127 (111;153)	0,191
Время пережатия аорты, мин	68 (60;82)	69 (60;82)	0,968
В ОРИТ ≥ 2 суток, n(%)	35 (9,9)	12 (24)	0,002
Койко-день после операции, сутки	7 (6;8)	8 (6;11)	0,023
ОНМК, n(%)	4(1)	0(0)	0,459
ОИМ, n(%)	0(0)	1(2)	0,006
Летальность, n(%)	6(1,9)	2(4)	0,001

Для выявления пороговых значений среди количественных параметров, которые могли быть ассоциированы с развитием ПОФП мы провели ROC анализ. В качестве «исходов» мы учитывали развитие ПОФП. Статистически значимые значения были получены для следующих параметров: возраст >62 лет ($p<0,001$), фиброзное кольцо аортального клапана ≤ 23 мм ($p=0,037$); креатинин исходно >100 ммоль/л ($p=0,002$).



Учитывая, что уровень креатинина как исходно, так и в послеоперационном периоде всегда показывал статистическую значимость, мы решили ввести два новых расчетных показателя на его основе – а именно, клиренс креатинина и скорость клубочковой фильтрации.

При ROC анализе были получены статистически значимые значения точек «cut-off» для клиренса креатинина $\leq 83,4$ мл/мин ($p < 0,001$) и скорости клубочковой фильтрации ≤ 76 мл/мин/1,73 м³ ($p = 0,003$).

Полученные при ROC-анализе бинарные показатели были использованы для построения многофакторной логистической регрессионной модели для предсказания риска развития ПОФП. Мы использовали только исходные клинические, инструментальные и лабораторные факторы, которые ассоциировались с развитием ПОФП.

Мы получили 3 модели, которые отличаются тем что в первой мы использовали уровень креатинина исходно > 100 ммоль/л, а во второй и третьей вместо него использовали индексированные показатели - клиренс креатинина ≤ 83 мл/мин и скорость клубочковой фильтрации ≤ 76 мл/мин/1,73 м³.

Таблица 6. Характеристики логистической регрессионной модели для ПОФП (Chi-square = 37,870; $p < 0,001$) с учетом абсолютного значения уровня креатинина.

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	Р
Возраст > 62 лет	1,115	0,407	0,006
Креатинин исходно > 100 ммоль/л	1,085	0,373	0,004
ФК АоК ≤ 23 мм	0,612	0,387	0,114
Процедура на МК	1,297	0,620	0,036
МИ	1,424	0,645	0,027
СД	0,871	0,421	0,038
и др.			

Таблица 7. Характеристики логистической регрессионной модели для ПОФП (Chi-square = 35,697; $p < 0,001$) с учетом клиренса креатинина.

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	Р
Возраст > 62 лет	0,844	0,429	0,049
Клиренс креатинина ≤ 83 мл/мин	0,929	0,397	0,019
ФК АоК ≤ 23 мм	0,395	0,390	0,311
Процедура на МК	1,229	0,629	0,049
МИ	1,425	0,648	0,028
СД	0,971	10429	0,023
и др.			

Таблица 8. Характеристики логистической регрессионной модели для ПОФП (Chi-square = 36,629; $p < 0,001$) с учетом скорости клубочковой фильтрации.

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	Р
Возраст > 62 лет	0,999	0,691	0,014
Скорость КФ ≤ 76 мл/мин/1,73 м ³	0,974	0,705	0,013
ФК АоК ≤ 23 мм	0,518	0,850	0,178
Процедура на МК	1,308	0,930	0,041
МИ	1,359	0,992	0,036
СД	0,773	1,044	0,066
и др.			

Было получено, что в целом, все модели имели статическую значимость. При этом во всех моделях оказались значимыми параметры: «возраст > 62 лет», уровень креатинина и его индексированные аналоги, «хирургическое вмешательство на МК», «перенесенный МИ», и «СД» (кроме последней модели – статистическая значимость СД в этой модели была на пограничном уровне ($p=0,066$)).

Интерпретация значений коэффициентов в логистической регрессии отличается относительно линейной регрессии. В данной модели коэффициенты положительного результата необходимо умножить на коэффициент Exp . Таким образом, остальные предикторы также увеличивали вероятность развития изучаемого нами исхода (ПОФП) в $\text{Exp}(k)$ раз: Креатинин исходно > 100 ммоль/л – в 2,9 раза; Процедура на МК – в 3,7 раза; МИ – в 4,1 раза; СД – в 2,4 раза.

2. Частота послеоперационной фибрилляции предсердий и предикторы ее развития у пациентов с аортальной недостаточностью

Также как и у пациентов с аортальным стенозом, у больных с аортальной недостаточностью представлена структура проведенных операций по видам, а также операционные и ранние послеоперационные данные (таблицы 9 и 10).

Таблица 9. Структура оперативных вмешательств у пациентов с аортальной недостаточностью

Вид операции	Частота (n=110)
Протезирование АК	100%
Пластика ТК	12,7%
Протезирование МК	8,2%
Пластика МК	6,4%
АКШ	6,4%
Стентирование	4,5%
ЭАЭ	<1%
Протезирование ТК	0%

Таблица 10. Операционные и ранние послеоперационные данные пациентов с аортальной недостаточностью

Параметр	Значение (n=110)
Время ИК	133 (113;159)
Время пережатия аорты	61 (53;75)
В ОРИТ ≥ 2 суток	18 (16,4)
Койко-день после операции	7 (6;9)
ПОФП	14 (12,7)
Медикаментозная кардиоверсия	8 (7,3)
ФП при выписке	3 (2,7)
ЭКС в ранние сроки	1 (<1)
ОНМК	0 (0)
ОИМ	0 (0)
Летальность	2 (1,8)

Частота ПОФП в этой группе составила 12,7% (14 пациентов). У части больных (8 человек) ритм был восстановлен медикаментозной кардиоверсией, у 3 пациентов которая была неэффективна. Летальность в данной группе составила 1,8% - 2 пациентов умерло.

Далее также мы сравнили группы с и без ПОФП в этой когорте по клиническим, лабораторно-инструментальным, операционным и послеоперационным параметрам (таблицы 11 и 12).

Таблица 11. Исходные клинические данные, параметры ЭХОКГ и медикаментозной терапии.

Параметр	Группа без ПОФП (n=96)	Группа с ПОФП (n=14)	p
Возраст	44 $\pm$ 15	56 $\pm$ 8,6	0,023
Мужской пол	79 (82)	13 (93)	0,307
ИМТ	26 $\pm$ 4	27,7 $\pm$ 3,9	0,042
АГ	72 (75)	12 (86)	0,498
Курение	7 (7,3)	1 (7)	0,985
ИБС	27 (28)	4 (29)	0,956
Перенесенный ИМ	7 (7,3)	1 (7)	0,985
Перенесенный МИ	2 (2,1)	0 (0)	0,898
Патология МК	6 (6,3)	3 (21)	0,227
Патология ТК	2 (2,1)	0 (0)	0,548
СД	2 (2,1)	0 (0)	0,583
ХОБЛ	0 (0)	0 (0)	0,987
ХБП	3 (3,1)	1 (7)	0,467

Было выявлено, что группы статистически значимо отличались по возрасту, по ИМТ, и КДР.

Также группы статистически значимо отличались (таблица 12) по частоте вмешательств на брахицефальных артериях, длительности ИК и времени пережатия аорты; отличались по частоте задержки в ОРИТ. Довольно высокий процент – 43% пациентов с ПОФП находились в ОРИТ более 2 суток. Летальность в группе с ПОФП составила 14,3% против 0% в группе без ФП ($p<0,001$). Также развитие ПОФП удлиняло срок послеоперационного пребывания в стационаре.

Таблица 12. Операционные и послеоперационные клинические параметры.

Параметр	Группа без ПОФП (n=96)	Группа с ПОФП (n=14)	p
Протезирование МК	8(8,3)	1(7,2)	0,863
Пластика МК	5(5,2)	2(14,3)	0,205
Пластика ТК	12(12,5)	2(14,3)	0,876
АКШ	7(7,3)	0(0)	0,788
Стентирование	11(11,5)	2(14,3)	0,862
ЭАЭ	1(1)	1(7,2)	0,009
Время ИК	131 (111;155)	147 (127;203)	0,026
Время пережатия аорты	60 (52;70)	72 (60;89)	0,030
В ОРИТ $\geq$ 2 суток	12(12,5)	6 (43)	<0,001
Койко-день после операции	7 (6;8)	9 (7;18)	0,018
ОНМК	0(0)	0(0)	-
ОИМ	0(0)	0(0)	-
Летальность	0(0)	2(14,3)	<0,001

Далее также и для группы с аортальной недостаточностью был проведен ROC анализ. Полученные точки «cut-off» представлены в таблице 13.

Таблица 13. Результаты ROC анализа пациентов с аортальной недостаточностью

Параметр	Точка «cut-off»	AUC (ДИ)	Se	Sp	p
Возраст, лет	>52	0,688 (0,591-0,777)	85,7	60,6	0,001
ИМТ	>25,5	0,669 (0,572-0,756)	85,7	52,1	0,035
ФК Ао клапана, мм	>27	0,579 (0,476-0,677)	53,8	62,1	0,346
ФВ ЛЖ, %	>73	0,497 (0,399-0,594)	14,0	98,9	0,968
КДР, см	>7,3	0,680 (0,582-0,767)	46,2	87,0	0,040
КСР, см	>4,4	0,570 (0,470-0,666)	53,8	62,0	0,438
КДО, мл	>233	0,646 (0,548-0,736)	57,1	68,8	0,078
КСО, см	>77	0,634 (0,534-0,726)	85,7	48,4	0,082
Объем ЛП, мл	>108	0,636 (0,487-0,769)	80,0	63,6	0,411
Креатинин исходно, ммоль/л	>77	0,532 (0,432-0,630)	46,2	69,6	0,741
Время ИК, мин	>133	0,675 (0,575-0,764)	71,4	58,3	0,024
Время пережатия Ао, мин	>66	0,532 (0,432-0,630)	46,2	69,6	0,032

Примечание: AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

Полученные при ROC-анализе бинарные показатели были использованы для построения многофакторной логистической регрессионной модели для предсказания риска развития ПОФП. Мы учитывали исходные и интраоперационные клинические, инструментальные и лабораторные факторы, которые ассоциировались с развитием ПОФП.

Таблица 14. Характеристики логистической регрессионной модели для ПОФП (Chi-square = 29,221; p < 0,001) у пациентов с аортальной недостаточностью.

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	P
Возраст > 52 лет	2,311	1,003	0,021
ИМТ > 25,5	2,578	1,075	0,016
КДР > 7,3	2,874	1,015	0,005
Процедура на МК	1,399	1,148	0,223
Время ИК > 133 мин	0,585	0,944	0,535
Время пережатия Ао > 66 мин	1,051	0,960	0,273
и др.			

Для расчета коэффициента увеличения вероятности используем Exp (k): Возраст > 52 лет увеличивал вероятность развития в 10 раз, ИМТ > 25,5 в 13 раз, КДР > 7,3 в 17,7 раз, соответственно.

ВЫВОДЫ

Вывод 1. Пациенты, которым планируется выполнение протезирования аортального клапана, в большинстве случаев коморбидны в реальной клинической практике. Наиболее часто, кроме патологии аортального клапана, они имеют артериальную гипертонию, ИБС, ХСН, другую клапанную патологию сердца, сахарный диабет, ХОБЛ и ХБП. Кроме того, около $\frac{1}{4}$ пациентов имеют показания для сочетанного вмешательства на клапанном аппарате сердца (ПАК и пластика/протезирование МК и/или пластика ТК) а также показания для реваскуляризации миокарда. Коморбидность пациентов и частая сочетанность открытых вмешательств на сердце обуславливают высокий риск осложнений, в том числе ПОФП у данной группы больных.

Вывод 2. Частота ПОФП у пациентов с аортальным стенозом составила 12,5% случаев. Предоперационные факторы, которые в многофакторной логистической модели статистически значимо были связаны с развитием ПОФП являлись: Возраст старше 62 лет, Повышенный уровень креатинина более 100 мкмоль/л и расчетные показатели креатинина: его клиренс менее 83 мл/мин и скорость клубочковой фильтрации менее 76 мл/мин/1,73м³, Дополнительное хирургическое вмешательство на МК, Перенесенный МИ и СД. Повышенный уровень креатинина более 100 мкмоль/л увеличивал риск развития ПОФП в 2,9 раз, возраст старше 62 лет в 3 раза, вмешательство на МК в 3,7 раз, перенесенный в анамнезе МИ в 4,1 раз и СД в 2,4 раза.

Вывод 3. У пациентов с аортальной недостаточностью, которым было выполнено протезирование аортального клапана, частота развития ПОФП

была идентичной пациентам со стенозом АК и составила 12,7%. Статистически значимыми предоперационными предикторами ПОФП являлись: Возраст старше 52 лет, ИМТ более 25,5 Ед, КДР более 7,3 см. Возраст старше 52 лет увеличивал вероятность развития ПОФП в 10 раз, ИМТ более 25,5 Ед – в 13 раз, а КДР более 7,3 см – в 17,7 раз.

Вывод 4. Общими предикторами риска развития ПОФП у пациентов после протезирования аортального клапана являются: возраст, повышенный ИМТ, сниженная экскреторная функция почек, увеличение КДР более 7,3 см, дополнительное вмешательство на МК и сахарный диабет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для минимизации неблагоприятных событий, связанных с развитием ПОФП при операциях протезирования аортального клапана, как изолированных, так и сочетанных, в предоперационном периоде необходимо провести стратификацию риска развития ПОФП.

У пациентов с наличием модифицируемых факторов риска развития ПОФП (абдоминальное ожирение, нарушение функции почек) необходимо рассмотреть возможность коррекции данных состояний в предоперационном периоде: то есть, уменьшение веса, коррекцию экскреторной функции почек с привлечением специалиста.

Пациентов с наличием немодифицированных факторов риска и их сочетанием: пожилой возраст, перенесенный мозговой инсульт (или ТИА/ОНМК), наличием сахарного диабета, необходимо рассматривать, как имеющего высокий риск развития ПОФП.

Пациентов, которым планируется сочетанное вмешательство (протезирование аортального клапана и пластика/протезирование МК) – также необходимо рассматривать, как имеющих высокий риск развития ПОФП.

Всем пациентам высокого риска необходимо проводить профилактические мероприятия в предоперационном, интраоперационном и раннем послеоперационном периоде согласно современным клиническим рекомендациям по периоперационному ведению больных при открытых хирургических вмешательствах:

- Назначить оптимальную рекомендованную медикаментозную терапию;
- В интраоперационном периоде по возможности минимизировать время ИК и время пережатия аорты, а также контролировать водный баланс;
- В раннем послеоперационном периоде необходимо продолжить контролировать экскреторную функцию почек. При повышении уровня креатинина или снижении скорости клубочковой фильтрации – проводить своевременную ее коррекцию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сокольская М. А., Шварц В. А., **Испирян А. Ю.**, Петросян А.Д., Пасхалов И. Д., Абгарян А. А., Александрова М. Л., Бокерия О. Л., Бокерия Л. А. Предикторы развития послеоперационной фибрилляции предсердий после протезирования аортального клапана у пациентов с аортальной недостаточностью // Анналы аритмологии. 2020; 17(4). 182-190.
2. Сокольская М.А., Шварц В.А., **Испирян А.Ю.**, Петросян А.Д., Пасхалов И.Д., Абгарян А.А., Бокерия О.Л., Бокерия Л.А. Предикторы развития послеоперационной фибрилляции предсердий после протезирования аортального клапана у пациентов с аортальным стенозом // Грудная и серд.-сосуд. хир. 2021; 63 (2): 387-494.
3. **Испирян А.Ю.**, Сокольская М.А., Пасхалов И.Д., Абгарян А.А., Александрова М.Л., Шварц В.А., Бокерия О.Л., Бокерия Л.А. Предикторы развития послеоперационной фибрилляции предсердий после протезирования аортального клапана // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2020; 21(S6): 30.

4. Петросян А.Д., Шварц В.А., Сокольская М.А., Донаканян С.А., Фатулаев З.Ф., **Испирян А.Ю.**, Бокерия О.Л., Бокерия Л.А. Результаты и предикторы осложнений хирургического лечения патологии аортального клапана // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2020, 21(S6): 33.
5. Юркулиева Г.А., Абдулкеримов Ш.М., **Испирян А.Ю.**, Аверина И.И., Шварц В.А., Биниашвили М.Б., Бокерия О.Л., Бокерия Л.А. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий после хирургического и интервенционного методов лечения // Анналы аритмологии. 2020; 17(2): 84-96.
6. Kiselev A.R., Borovkova E.I., Shvarts V.A., Skazkina V.V., Karavaev A.S., Prokhorov M.D., **Ispiryan A.Yu.**, Mironov S.A., Bokeriya O.L. Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia // Scientific Reports& 2020: 10, 2118. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58196-z>
7. **Испирян А.Ю.**, Симонян М.А., Киселев А.Р. Вариабельность сердечного ритма при пороках аортального клапана // Анналы аритмологии. 2019; 16(1): 36-41.
8. Shvartz V, Kiselev A, Bockeria O, **Ispiryan A**, Sokolskaya M. Mutual Dynamics of Synchronization of Low-frequency Oscillations in Circulation Vegetative Regulation and Indicators of Variability of the Heart Rhythm in Patients after Operations with Artificial Circulation in the Early Postoperative Period. The 27th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS) and 65th Annual Conference of Indian Association of Cardiovascular-Thoracic Surgeons, Chennai, India. 2019. P.90.
9. Shvartz V, Bockeria O, Kiselev A, **Ispiryan A**, Sokolskaya M. Comparative study of short-term cardiovascular autonomic control in cardiac surgery patients who underwent coronary artery bypass grafting or correction of valvular heart disease. The 27th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS) and 65th Annual Conference of Indian Association of Cardiovascular-Thoracic Surgeons, Chennai, India. 2019. P.90.

10. Правообладатель: ФГБУ "НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева" МЗ РФ. Авторы: Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Киселев А.Р., Шварц В.А., **Испирян А.Ю.**, Бокерия О.Л. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ: Программа для моделирования электрокардиограммы человека с частотной модуляцией синтетическими и экспериментальными сигналами ("ECGmodel-FM") № 2019610226. Дата регистрации: 09.01.2019. Заявка № 2018661306. Дата поступления: 17.10.2018.
11. Правообладатель: ФГБУ "НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева" МЗ РФ. Авторы: Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Киселев А.Р., Шварц В.А., **Испирян А.Ю.**, Бокерия О.Л. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ: Программа для выделения мгновенных периодов имитационной модели электрокардиограммы человека в виде частотно-модулированного синусоидального сигнала ("RR_Extractor_Sin") № 2018665072. Дата регистрации: 29.11.2018. Заявка № 2018661303. Дата поступления: 10.10.2018.
12. Правообладатель: ФГБУ "НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева" МЗ РФ. Авторы: Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Киселев А.Р., Шварц В.А., **Испирян А.Ю.**, Бокерия О.Л. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ: Программа для моделирования частотной модуляции основного сердечного ритма синтетическими и экспериментальными сигналами ("SinECG-FM") № 2019665393. Дата регистрации: 04.12.2018. Заявка № 2018661304. Дата поступления: 17.10.2018.
13. Bockeria LA, Bockeria OL, Sanakoev MK, Le TG, Satyukova AS, **Ispiryan AY**, Klimchuk IY, Fatulaev ZF, Petrosyan AD, Shvartz VA. Simultaneous Surgical Correction of Atrial Fibrillation and Aortic Valve Replacement: Immediate Results After Surgery // Russian Open Medical Journal 2016; 5: e0404.
14. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Шварц В.А., Санакоев М.К., **Испирян А.Ю.**, Фатулаев З.Ф., Ле Т.Г. Непосредственные результаты одномоментной хирургической коррекции фибрилляции предсердий и сложной патологии сердца // Новости хирургии, 2016; 24(3): 227-233.
15. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Тетвадзе И.В., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., **Испирян А.Ю.**, Климчук И.Я. Хирургическая коррекция

относительной недостаточности атриовентрикулярных клапанов у пациентки с хронической фибрилляцией предсердий // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2013; 14(S3): 64.

16. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Донаканян С.А., Мироненко М.Ю., Биниашвили М.Б., Сатюкова А.С., **Испирян А.Ю.**, Климчук И.Я. Хирургическая коррекция недостаточности атриовентрикулярных клапанов у пациентов с фибрилляцией предсердий // Анналы аритмологии. 2013; 10(2): 254.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аортальный клапан (АК)

Аортальный стеноз (АС)

Аортокоронарное шунтирование (АКШ)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Искусственное кровообращение (ИК)

Инфаркт миокарда (ИМ)

Конечно-диастолический размер (КДР)

Конечно-систолический размер (КСР)

Конечно-диастолический объем (КДО)

Конечно-систолический объем (КСО)

Левое предсердие (ЛП)

Мозговой инсульт (МИ)

Митральный клапан (МК)

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)

Острая сердечная недостаточность (ОСН)

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП)

Трикуспидальный клапан (ТК)

Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ)

Фиброзное кольцо (ФК)

Фибрилляция предсердий (ФП)

Хроническая обструктивная болезнь почек (ХОБЛ)

Электрокардиостимулятор (ЭКГ)

Эхокардиография (ЭХОКГ)