

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА**

**ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УЧЕБЕН СЕКТОР ПО КАРДИОЛОГИЯ**

Д-р Явор Димитров Пейчев

**ПРОГНОЗА И ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ
АОРТНО КЛАПНО ПРОТЕЗИРАНЕ ПО ПОВОД НА
АОРТНА СТЕНОЗА**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд
за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“
Научна специалност „Кардиология“ – 03.01.47.**

Научни ръководители:

Проф. д-р Светослав Георгиев, д.м.

Доц. д-р Пламен Панайотов, д.м.

Официални рецензенти:

Проф. д-р Николай Пенков, д.м.н.

Доц. д-р Атанас Пенев, д.м.

Варна, 2018

Дисертационният труд е от областта на научната специалност „Кардиология“ – код 03.01.47. Същият е обсъден и предложен за защита от катедрен съвет на Катедрата по вътрешни болести към Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Дисертационният труд съдържа 199 страници и е онагледен с 13 таблици и 75 фигури. Библиографската справка включва 277 литературни източника, от които 9 са на кирилица и 268 – на латиница.

Изследвани са 157 пациенти. Изследванията са извършени в клиниката по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна по време на хоспитализацията и след това в хода на амбулаторното проследяване. Клиничният преглед, стандартната ЕКГ, ЕхоКГ (трансторакална и трансезофагеална), интерпретацията на останалите инструментални изследвания, клиничната диагноза и медикаментозното лечение при постъпване в клиниката, дизайнът на проучването, както и проследяването на пациентите след аортното клапно протезиране са извършени лично от дисертанта.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 14 май 2018 г. от 13:00 часа, в Аудитория „Проф. д-р Вл. Иванов“ на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Използвани съкращения	4
2. Увод	5
3. Изложение	7
3.1. Цели на дисертационния труд	7
3.2. Задачи на дисертационния труд	8
3.3. Пациенти и методи	9
3.4. Резултати и обсъждане	13
4. Изводи	75
5. Заключение	79
6. Приноси на дисертационния труд	80
7. Публикации във връзка с дисертационния труд	82

Използвани съкращения в текста (по азбучен ред)

На кирилица:

АоДис	Аортна дисекация
АоКП	Аортно клапно протезиране
АоС	Аортна стеноза
ЕКАП	Екстракаротидна артериопатия
ЕКГ	Електрокардиограма
ЕКК	Екстракорпорално кръвообращение
иЛКММ	Индекс на левокамерната мускулна маса
ИМИ	Исхемичен мозъчен инсулт
КАБ	Каротидна артериална болест
КП	Клапна протеза
ЛКХ	Левокамерна хипертрофия
МК	Митрална клапа
Нео	Неопластични
ОМИ	Остър миокарден инфаркт
ПМ	Предсърдно мъждене
САН	Систолно артериално налягане
СН	Сърдечна недостатъчност
СНСД	Синдром на ниския сърдечен дебит
СР	Синусов ритъм
СрАН	Средно артериално налягане
ТК	Трикуспидална клапа
ХБЗ	Хронично бъбречно заболяване
ХОББ	Хронична обструктивна бронхобелодробна болест

На латиница:

HFrEF	Сърдечна недостатъчност със запазена систолна функция
HFrEF	Сърдечна недостатъчност с намалена систолна функция
NYHA	New York Heart Association
SV_{INDEX}	Индекс на ударния обем
TAVI	Транскатетърно имплантиране на аортна клапна протеза
TVG	Трансвалвуларен градиент

УВОД

Калцификационната аортна клапна стеноза (АоС) е хронично заболяване с прогресиращ ход. В крайния стадий на болестта се извяват клинично белезите и симптомите на сърдечната недостатъчност (СН) и настъпва летален изход. Честотата на калцификационната АоС в популацията на възраст между 51 и 60 години е едва около 0,2%, като с напредването на възрастта тя неотклонно нараства и в деветата декада (от 81 до 90 години) достига до 9,8%. За разлика от пациентите в асимптомния стадий на АоС, при които смъртността не е значимо по-голяма в сравнение с останалата популация, при болните в напредналия стадий на АоС, с клинично извявена симптоматика, смъртността към втората година надминава 50%, освен ако не се предприеме, и то навреме, хирургично аортно клапно протезиране (АоКП). Калцификационната АоС заема първо място, като причина за хирургично АоКП в Европа и в САЩ. Седемдесет процента от сърдечните операции за протезиране на аортна клапа са извършени при пациенти на възраст над 65 години. Последното е свързано със значително по-големи разходи за здравни грижи, каквито са необходими при застаряващото население. Съвременният подход към подобряване на клиничния изход и прогнозата на болните с АоС се базира на: (1) Идентифициране на пациентите, изложени на риск от клапни сърдечни болести; (2) Коректно измерване на степента (тежестта) на АоС и, съответно, правилно дефиниране на хемодинамичния вариант на тежката АоС; (3) Диагноза, диференциална диагноза и лечение на коморбидните състояния; (4) Определяне на оптималния срок за извършване на АоКП; (5) Избор на процедурата за смяна на аортна клапа и (6) Избор на типа клапна протеза (КП). Протезирането на АоК следва да бъде избрано, като метод за лечение на болните с калцификационна АоС, независимо от възрастта на пациента към времето на поставяне на

диагнозата, ако очакваната продължителност на живота е повече от 1 година и ако вероятността за преживяване, съчетано с облекчаване на симптоматиката е повече от 25% на втората година след процедурата. Хирургичното АоКП, дефинирано, като стандарт за лечение на пациентите със симптоматична, тежка АоС, и днес продължава да бъде метод на избор за лечението на калцификационната АоС. Цялостната (завършена) прогноза включва: (1) Очакваната продължителност на болестта или болестното събитие; (2) Факторите, които предсказват (детерминират) развитието на болестта или появата на болестно събитие; (3) Описание на хода на болестта – постепенно влошаване, имтермитентни кризи или внезапна, непредвидима криза, в това число, и смърт.

Показателите за оценка на прогнозата, които се използват най-често в клиничната практика са: (1) Преживяемост (Survival Rate) и (2) Риск от неблагоприятен клиничен изход (Hazard Rate). Преживяемостта (Survival Rate) показва каква част (обикновено изразена като процентна стойност [%]) от пациентите в дадено проучване или кохорта, са все още живи към края на определен период от време, след поставяне на диагнозата или започване на лечението. Процентът на преживяемост (Survival Rate) не бива да се обърква/заменя с процента на смъртността (Mortality Rate). Когато точната причина за смъртта не е определена и остава неизвестна, се говори за обща преживяемост (Overall Survival) или още – наблюдавана степен на преживяемост (Observed Survival Rate). Общата преживяемост е най-надеждната крайна цел в клиничните проучвания, но тя може да се използва само ако е налице достатъчно продължителен период на наблюдение. Когато става въпрос за оценка на прогнозата в клинични проучвания, експертите на FDA по традиция препоръчват *приоритетно* да се използва показателя обща преживяемост. От биологична и философска гледна точка преживяемостта (Survival) и неблагоприятният изход (Hazard)

в клиничната история на пациента се съотнасят, както скачените съдове – подобряването (нарастването на процента) на преживяемостта е свързано с пропорционално намаляване на честотата на неблагоприятния изход и обратно. Мярка за тези две реципрочни тенденции в природата дава общата смъртност.

В настоящата работа са разгледани прогнозата и прогностичните фактори при болните с АоС, лекувани оперативно, при които е направено хирургично, първично АоКП по повод на високостепенна, чиста калцификационна АоС. Включени са както оригинални, собствени резултати на автора, така и обзорен материал, събран и публикуван от автора върху различни аспекти на прогнозата при оперативно лекуваните болни с АоС.

Проучването е извършено в клиниката по кардиохирургия, базирана в Университетска болница „Св. Марина“ – Варна. Процесът на наблюдение на пациентите, включени в проучването, обхваща определянето на клиничните показания за АоКП, предоперативната подготовка, периоперативната диагностика, пред- и следоперативното лечение, както и следоперативното проследяване (амбулаторно и по индикации – с хоспитализация).

ИЗЛОЖЕНИЕ

ЦЕЛИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Целите на дисертационния труд са: (1) Определяне на прогнозата и (2) Проучване на основните фактори, които определят прогнозата след хирургично АоКП при пациенти с високостепенна, калцификационна чиста АоС, без коронарна болест на сърцето.

ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Анализ и оценка на общата смъртност (all-cause mortality) след хирургично АоКП по повод на калцификационна, чиста АоС, през ранния, късния и интермедиерния следоперативен период, на базата на емпирични данни.
2. Анализ и оценка на функцията на преживяемостта след хирургично АоКП по повод на калцификационна, чиста АоС през ранния и късния следоперативен период, на базата на емпирични данни, като се отчита цензурирането – метод на Kaplan-Meier.
3. Да се изследва влиянието на някои от факторите на демографско-антропометричния профил – възраст, пол и индекс на телесната маса, върху функцията на преживяемостта след хирургично АоКП при пациенти с калцификационна, чиста АоС, в дългосрочен план.
4. Да се изследва влиянието на някои от факторите на сърдечната коморбидност – предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност и артериална хипертония, върху функцията на преживяемостта след хирургично АоКП при болните с калцификационна, чиста АоС, в дългосрочен план.
5. Да се изследва влиянието на някои от факторите на не-сърдечната коморбидност – хронично бъбречно заболяване, захарен диабет, мозъчносъдова болест, анемия и язвена болест, върху функцията на преживяемостта след хирургично АоКП при болните с калцификационна, чиста АоС, в дългосрочен план.
6. Да се изследва влиянието на някои статистически значими фактори от демографско-антропометричния профил, сърдечната и несърдечната коморбидност, действащи в съвкупност, върху функцията на

преживяемостта след хирургично АоКП при болните с калцификационна, чиста АоС, в дългосрочен план, с използването на Сох регресионния модел за пропорционалност на рисковете.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Дизайн на клиничното проучване

Настоящото клинично проучване е замислено и проектирано, като обсервационно (кохортно), проспективно и едноцентрово.

Критерии за участие в проучването

Включващи критерии: (1) Изолирана (чиста) клапна АоС; (2) Среден TVG през стенотичната аортна клапа $\geq 40\text{mmHg}$ (хемодинамично значима клапна АоС); (3) Калцификационна етиология на АоС; (4) Клинични показания за хирургично АоКП; (5) Предоперативен сърдечен ритъм – синусов ритъм (СР) или перманентно предсърдно мъждене (ПМ).

Изключващи критерии: (1) Ревматична етиология на клапната АоС; (2) Инфекциозен ендокардит на стенотичната, нативна аортна клапа; (3) Аортна регургитация с умерена или висока степен; (4) Митрална регургитация с умерена или висока степен; (5) Трикуспидална регургитация с умерена или висока степен; (6) Имплантирана сърдечна КП на митрална и/или трикуспидална позиция; (7) Показания за хирургично протезиране на митрална клапа и/или трикуспидална клапа (ТК); (8) Извършена хирургична реконструкция (пластика) на митрална клапа (МК) и/или ТК (анулопластичен ринг, шевна пластика, резекция на клапни платна, имплантирани изкуствени хорди) (9) Показания за хирургична реконструкция (пластика) на МК и/или ТК; (10) КБС; (11) КБХ; (12) Предоперативен сърдечен ритъм, който е различен от синусов ритъм (СР)

и от предсърдно мъждане (ПМ); (13) Сърдечна реоперация (Redo) преди включване в проучването.

Подборът на включващите и изключващи критерии е извършен с оглед да се елиминира максимално, във възможната степен, влиянието на КБС и на придружаващата клапна сърдечна патология, върху краткосрочната и отдалечена прогноза след АоКП при болните с изолирана, хемодинамично значима, чиста АоС.

Брой на пациентите и срокове на наблюдение.

В проучването се включиха 157 болни, отговарящи на предварително дефинираните включващи и изключващи критерии. Наблюдението на включените в проучването 157 пациенти продължи амбулаторно 10 години. Максималният срок на проследяване е 10 години, а минималният – 2 години.

Сърдечна операция

При всеки един от пациентите с калцификационна, хемодинамично значима, чиста АоС се извърши хирургично, първично АоКП в условия на екстракорпорално кръвообращение.

Основно таргетно събитие

Главното (основно) клинично събитие след протезиране на аортната клапа, което избрахме да бъде краен обект на проследяването и анализа е общата смъртност.

Показатели на смъртността

Използвани са следните показатели на смъртността: (1) Обща смъртност (в англосаксонската литература – all-cause mortality); (2) Коефициент на общата смъртност. Коефициентът на общата смъртност

представлява честотата на умираанията на 1000 (или 100) души население (или изследвана група от пациенти) за даден интервал от време – година, месец или седмица; (3) В проспективните клинични проучвания, във връзка със закономерното отпадане на пациенти поради летален изход или цензуриране, се използва модифицираният коефициент на общата смъртност – процент смъртност за даден интервал време, коригиран за броя на пациентите, проследени през същия интервал време.

Категории на смъртността

Ранна смъртност. Съобразно дефинициите и препоръките на STS от 1996 и 2008 година за обявяване на смъртност и болестност след сърдечни клапни операции/интервенции, с тази категория се дефинира общата смъртност (all-cause mortality) на 30-ия, 60-ия или 90-ия ден след сърдечната операция, независимо от мястото на настъпване на събитието – в дома или в болнично заведение.

Късна смъртност. С тази категория се дефинира общата смъртност (all-cause mortality) след 90-ия ден от сърдечната операция. За да се избегне статистическа недостоверност (или последната да е минимална), въпреки, че разполагаме с данни от 10-годишно проследяване, анализът на късната смъртност обхваща само една част от проучването, което съответства на намаляване на броя на проследените болни до $\leq 50\%$ спрямо изходната стойност. В контекста на изложените съображения, късната смъртност в настоящото проучване е интерпретирана за 5-годишен интервал.

Интермедиерна смъртност. С тази категория, за целите на настоящото проучване, дефинирахме общата смъртност (all-cause mortality), отчетена към края на 1-та година (12-ия месец) след сърдечната операция. В научната литература, също има данни за отчитане на междинна смъртност в края на 3-та или 5-та година след клапното

протезиране. Изборът на едногодишния интервал при анализа на смъртността в настоящата работа, се основава на следните съображения: (1) Значителен брой на таргетни събития – след като предварително се изключи оперативната смъртност, 28% от случаите на летален изход настъпват през първата година след АоКП и (2) Придържане към максимална статистическа достоверност при сравнително неголемия брой на пациенти в проучването.

Причини за смъртта по категории

При всеки от починалите болни беше направена диференциална диагноза по отношение на основната и директната причини за смърт съобразно приетите правила. Анализът на етиологията на смъртността след АоКП при оперираните пациенти с чиста АоС е построен върху основната (а не върху непосредствената) причина за смъртта.

Статистически методи

За целите на проучването използвахме следните статистически методи: (1) Описателна статистика (изчисляване и оценка на показатели за относителен дял, централна тенденция и статистическо разсейване); (2) Параметрични показатели за оценка на статистически хипотези (t-критерий на Student-Fischer); (3) Сравняване на относителни дялове (пропорции) (χ^2 -тест); (4) Анализ на зависимости (корелационен, точково-бисериален и Cox регресионен модел за пропорционалност на рисковете); (5) Анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier. За определяне на статистическата достоверност между кривите на Kaplan-Meier при анализ на преживяемостта, използвахме Log-rank теста (тест на Peto-Mantel-Haenszel), както и алтернативните тестове – тест на Breslow (generalised Wilcoxon) и тест на Tarone-Ware. Log-rank тестът функционира най-добре в обсега на дясната част на кривите на преживяемост (т.е. при по-високи

стойности на променливата „ t “). Тестът на Wilcoxon оперира най-добре в обсега на лявата част на кривите на преживяемост (т. е. при по-ниски стойности на променливата „ t “). Тестът на Tarone-Ware оперира най-добре в средния сегмент на кривите на преживяемост.

Методът за оценка на статистическата достоверност, заложен, като програмен продукт в SPSS, при работа с Cox регресионния модел за пропорционалност на рисковете, е тестът на Breslow (generalised Wilcoxon).

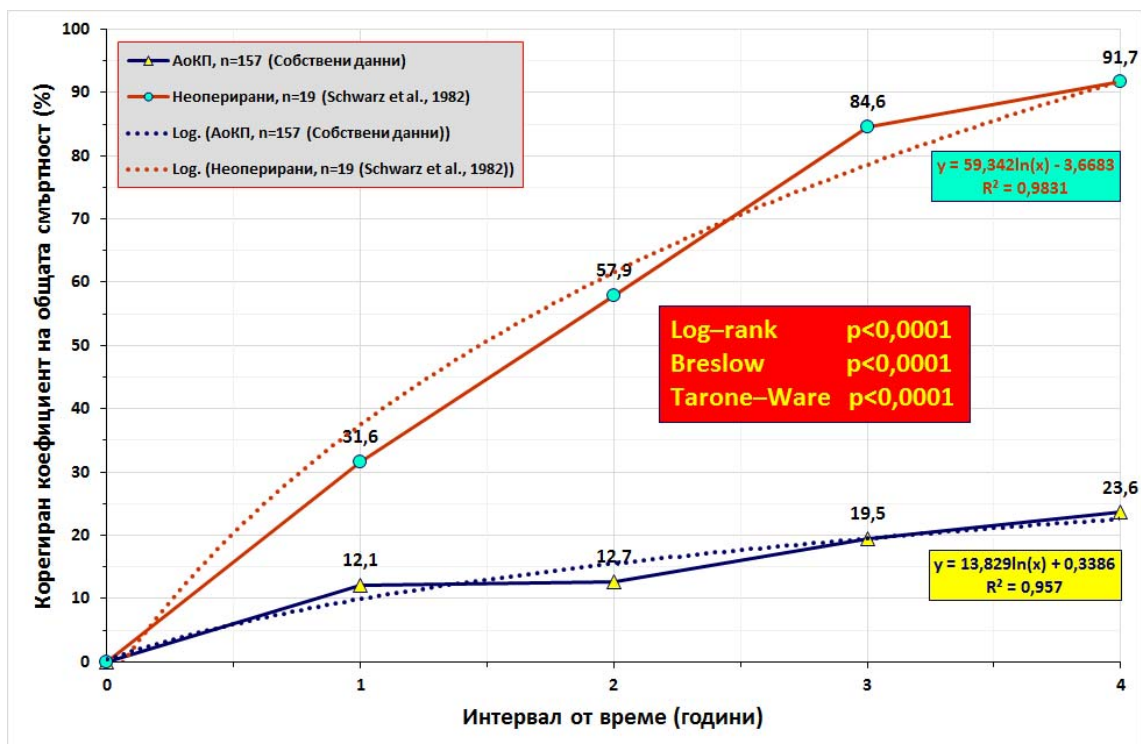
Статистическа достоверност приемахме при стойност на индекса за значимост “ p ” <0,05.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

По задача №1

Сравнителен анализ на смъртността между оперираните и неоперираните болни с чиста, симптоматична аортна стеноза

На фигура 1 е представен сравнителен анализ на смъртността при оперирани и неоперирани пациенти с високостепенна, чиста АоС. Данните за смъртността при неоперираните пациенти, които са отказали препоръчаното хирургично АокП и са лекувани само медикаментозно, са заимствани от научната литература (Schwarz et al., 1982). Данните за смъртността при оперираните болни, лекувани хирургично с АокП, са получени от анализа на жизнения статус на изследваните в настоящото проучване. На фигура 1 ясно се вижда тенденцията към намаляване на смъртността при пациентите лекувани с хирургично АокП, в сравнение с медикаментозно лекуваните болни (Log-rank, $p < 0.0001$).



Фигура 1. Обща смъртност при оперирани vs неоперирани пациенти с високостепенна чиста АоС до четвъртата година от поставяне на индикациите за АоКП или, съответно – за СКАГ.

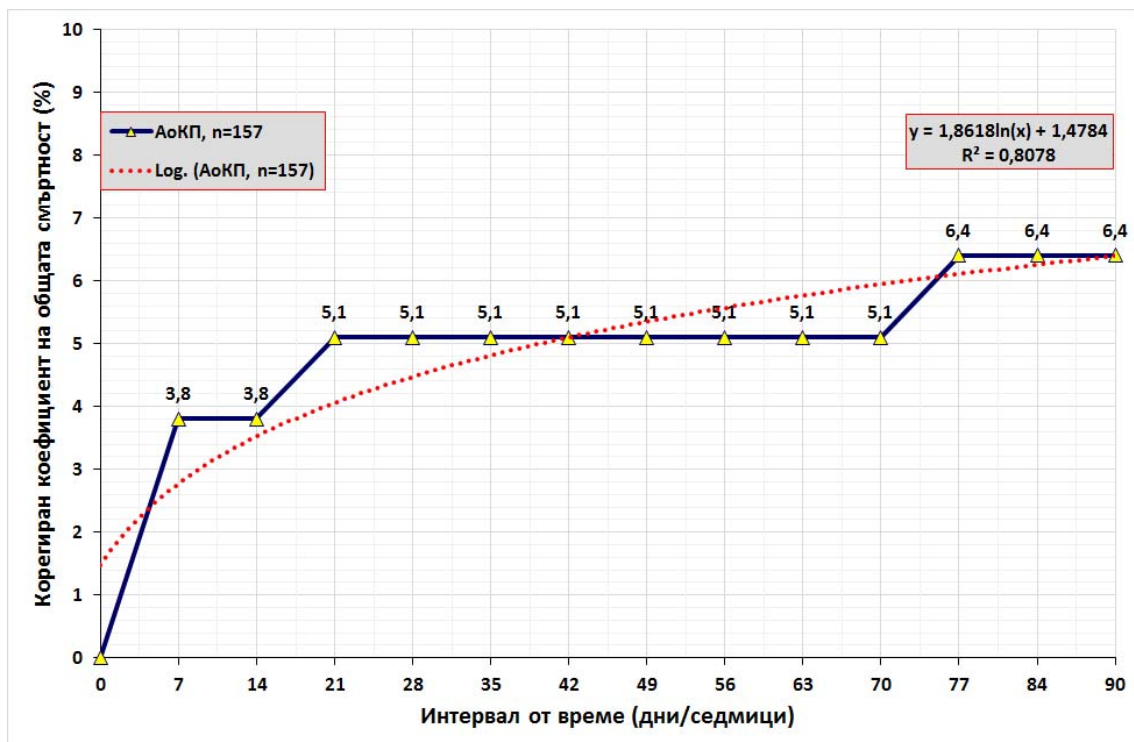
По-долу, в изложението, е представен анализ на структурата на смъртността след хирургично АоКП, направен разделно, по периоди – за ранния, късния и интермедиерния следоперативен период. Целите на анализа са: (1) Да се потърсят и формулират клинични таргети и (2) Да се предложат съответни клинични мерки в диагностичен и лечебен план, които биха могли да доведат до допълнително намаляване на смъртността и, съответно, до подобряване на прогнозата след хирургично АоКП при оперираните пациенти с високостепенна, калцификационна, чиста АоС.

Ранен следоперативен период

От всички оперирани 157 болни с хемодинамично значима, чиста АоС, общо 10 (кумулятивен брой) умират до 90-ия ден след АоКП. *Общата смъртност за ранния следоперативен период, коригирана за броя на пациентите, проследени (Followed Up) през същия интервал от време е 6,4%. Няма пациенти, които да са отпаднали, поради оттегляне от*

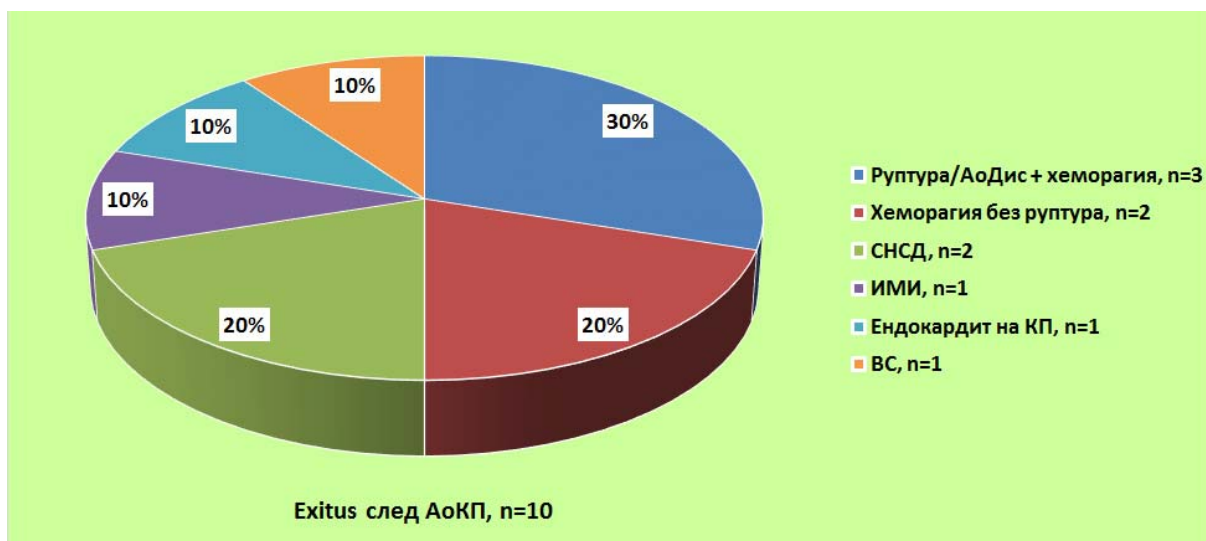
проучването (lost to follow-up), до 90-ия ден след АокП. Средният интервал на наблюдение на пациентите до леталния изход, през ранния следоперативен период е 2,7 (0,1 – 11) седмици. Изчислената *седмична обща смъртност, коригирана за броя на проследените (Followed Up) пациенти* е 2,4%.

На фигура 2 са представени разделно, по седмици, коефициентите на общата смъртност, коригирани за броя проследени пациенти, през ранния следоперативен период. От представените данни се вижда, че честотата на смъртните случаи нараства най-много и сравнително рязко през първата седмица след АокП, като достига 3,8%. По нататък, и до края на ранния следоперативен период, тенденцията към нарастване на честотата на екзитусите се задържа със стъпалообразен ход, но със значително по-бавно темпо.



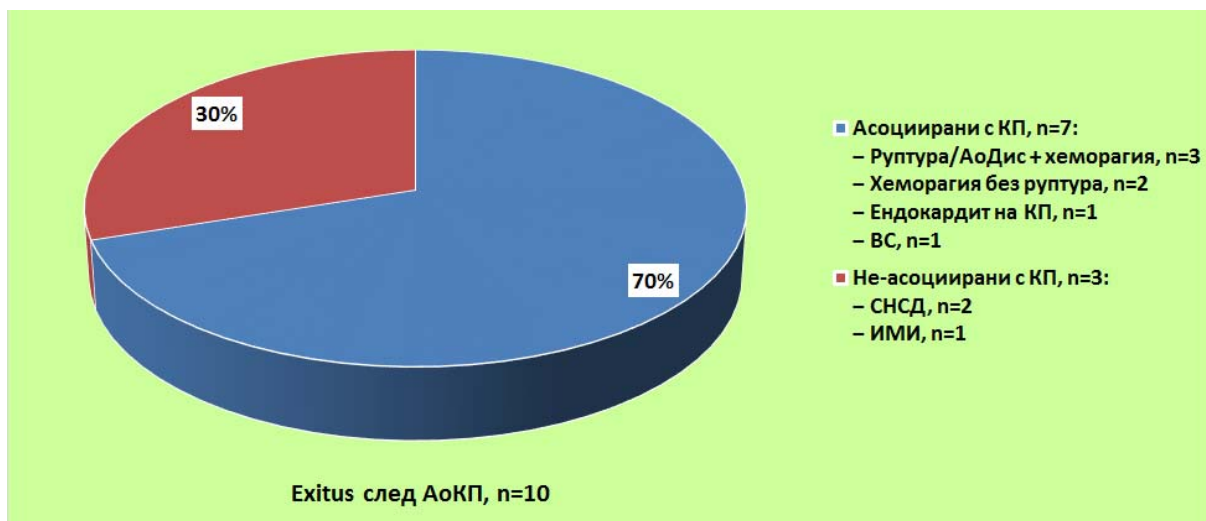
Фигура 2. Коефициенти на общата смъртност по седмици, след хирургично АокП по повод на чиста АоС през ранния следоперативен период, проследени до 90-ия ден, при 157 болни.

Спектърът от причини за смърт през ранния следоперативен период и тяхното разпределение са представени на фигура 3.



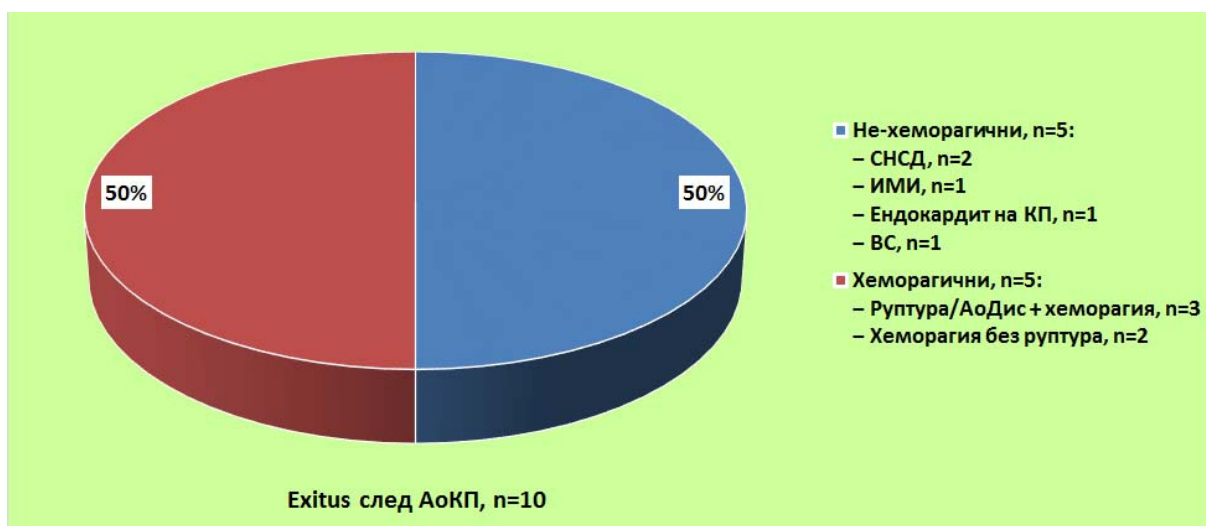
Фигура 3. Структура на смъртността след хирургично AoKP по повод на чиста AoC, в ранния следоперативен период според причините за екзитус.

От емпиричната оценка на броя на умираанията през ранния следоперативен период, представена на фигура 4, обективно се вижда, че 70% от екзитусите етиологично са свързани с клапната протеза. Преценката за асоциираност на причината за смърт с имплантираната клапна протеза на аортна позиция е направена при строго спазване на препоръките на STS за докладване на болестност и смъртност след клапни сърдечни операции.



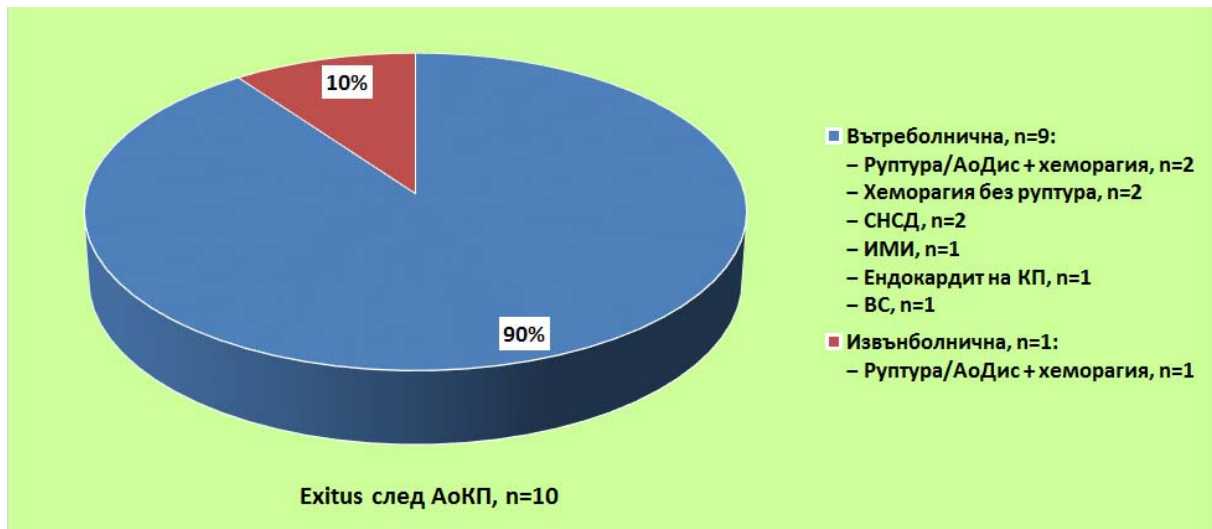
Фигура 4. Структура на смъртността след хирургично AoКП по повод на чиста AoС в ранния следоперативен период, според причините за екзитус и тяхната асоцираност с клапната протеза (по дефинициите на STS).

Интерес представлява обстоятелството, че половината от причините за екзитус в ранния следоперативен период са свързани с ексцесивна хеморагия, която води до остра следкръвоизливна анемия и хеморагичен шок (Фиг. 5).



Фигура 5. Относителен дял на хеморагиите сред причините за смърт след хирургично AoКП по повод на чиста AoС, в ранния следоперативен период.

На практика, с много малки изключения, почти всички случаи на екзитус в ранния следоперативен период (90%) настъпват в болницата, независимо от срока след АокП, преди болният да бъде изписан от клиниката по кардиохирургия – т. нар. болнична смъртност (Фиг. 6).



Фигура 6. Структура на смъртността след хирургично АокП по повод на чиста АоС в ранния следоперативен период, според мястото на екзитуса – вътреболнична vs извънболнична.

Въз основа на изложените резултати, могат да се направят следните обобщения относно смъртността след АокП по повод на чиста АоС през ранния следоперативен период: (1) Основният дял от случаите на летален изход се наблюдават в началото на ранния следоперативен период – през първата седмица; (2) Смъртността в значителна степен – 70%, е асоциирана с имплантираната клапна протеза на аортна позиция; (3) Значителен (50%) остава относителният дял на оперираните пациенти завършили летално във връзка с ексцесивна периперативна хеморагия; (4) Около 90% от случаите на летален изход в ранния следоперативен период настъпват преди дехоспитализацията от клиниката по сърдечна хирургия (вътреболнична смъртност).

Анализът на установените конкретно причини за смърт след АоКП в ранния следоперативен период, именно – случаите на руптура на Ао, съчетана с хеморагия, случаите на СНСД, както и на ендокардит на КП, дават основание да се поставят на обсъждане и да се предложат следните мерки в диагностичен и лечебен план, за превенция и допълнително намаляване на смъртността в ранния следоперативен период: (1) Насочена диагностична оценка на състоянието на възходящата аорта, която рутинно да съпровожда ранната диагноза на аортната клапна стеноза. Не бива да се забравя, че изходът от хирургичното протезиране на аортната клапа зависи в значителна степен и от анатомичния статус на възходящата аорта; (2) Ранната диагноза на аортната клапна стеноза по правило трябва да се съчетава с насочена диагностична оценка и на левокамерната помпена функция. Следва да се помни, че изходът от хирургичното протезиране на аортната клапа („излизане“ от ЕКК, остра или изострена СН, СНСД) зависи в значителна степен от състоянието на компенсация на помпената функция на лявата сърдечна камера; (3) Своевременно разпознаване на белезите на инфекциозния ендокардит в неговия ранен, клинично инапаратен стадий, както и ранна диагноза на коморбидни състояния с възпалителна генеза и бактериална етиология при пациентите с калцификационна АоС.

Посочените мерки следва да се реализират амбулаторно, с активното съвместно участие на общопрактикуващи лекари и кардиолози (Heart Team) и да се разгърнат като стратегия за своевременна, ранна и комплексна диагноза на болните с калцификационна АоС. Превенцията на ранната следоперативна смъртност следва да започне с поставянето на индикациите за АоКП и анализа на сърдечната и несърдечна коморбидност, далеч преди влизането на пациента в операционната зала.

Късен следоперативен период

От оперираните 157 болни с високостепенна чиста АоС, 34 умират до края на 5-та година (до края на 60-ти месец) след АоКП. Броят на пациентите, подлежащи на проследяване (Follow Up) към края на 5-та година (60-ти месец) след АоКП е 90 болни – 56 живи и 34 починали (n=90). За серията от 157 болни, *общата смъртност за късния, 5-годишен следоперативен период, коригирана за броя на пациентите, проследени през същия интервал е 37,8% (Фиг. 7).*

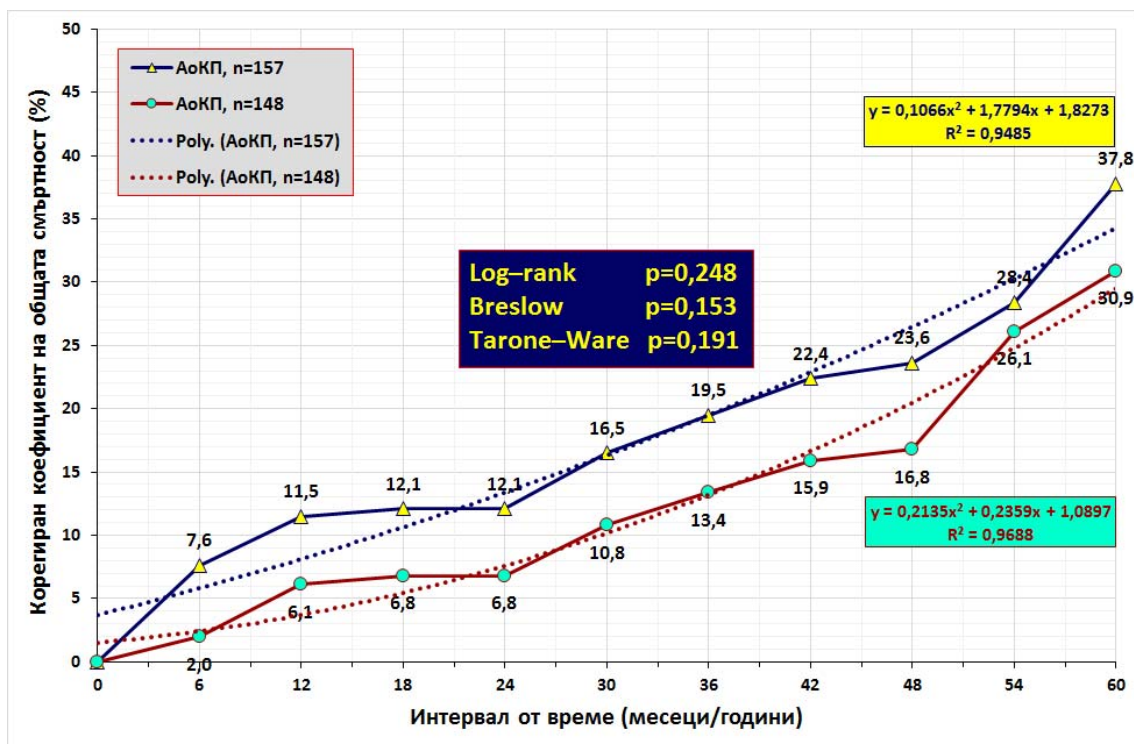
Когато от оперираните 157 болни с чиста АоС, се извадят случаите на вътреболнична смъртност (n=9), се оформя група (серия) от 148 болни. От оперираните 148 пациенти с чиста АоС, до края на 5-та година умират 25 човека. Броят на пациентите, подлежащи на проследяване (Follow Up) към края на 5-та година (60-ти месец) след АоКП е 81 болни – 56 живи и 25 починали (n=81). За серията от 148 болни, *общата смъртност за късния, 5-годишен следоперативен период, коригирана за броя на пациентите, проследени през същия интервал е 30,9%. (Фиг. 7).*

Няма пациенти, които да са отпаднали, поради оттегляне от проучването (lost to follow-up), до 60-ия месец след АоКП. Средният интервал за наблюдение на пациентите до настъпване на леталния изход, през късния следоперативен период, за серията от 157 пациенти е 1,9 (0 – 4,8) години, а за серията от 148 пациенти – 2,5 (0,2 – 4,8) години. Изчислената *годишна обща смъртност, коригирана за броя проследени пациенти*, за серията от 157 болни е 19,9%, а за серията от 148 болни – 12,4%.

От фигура 7 се вижда, че кривите на общата смъртност за двете серии от пациенти се различават съществено в обсега на началните (ляво разположените) сегменти, където следват дивергентен (а не паралелен) ход

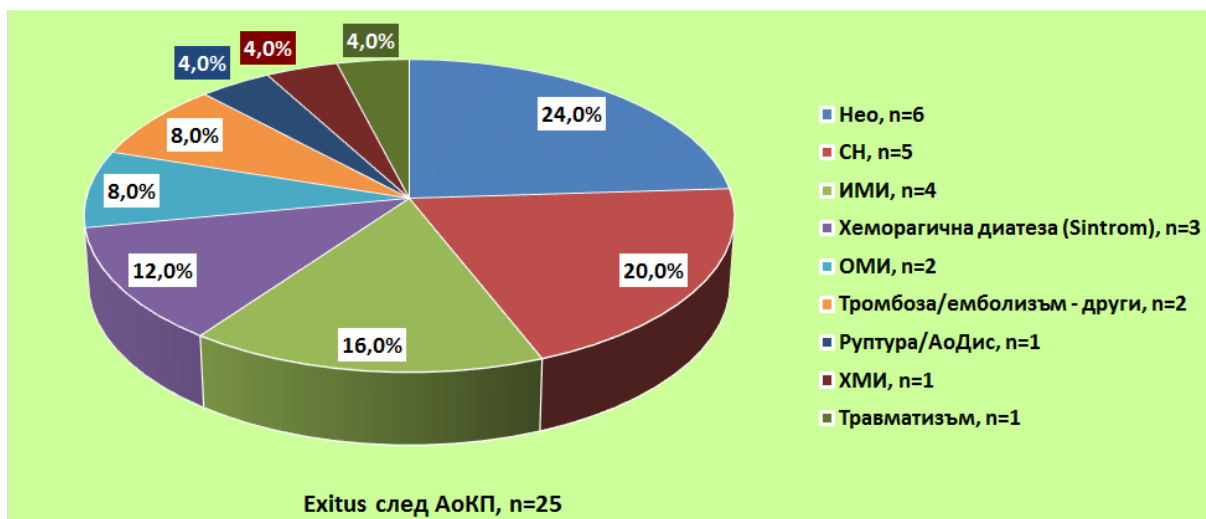
– ранно и сравнително стръмно издигане на кривата на смъртността за групата от 157 болни и по-късно издигане със значително полегат ход на кривата на смъртността при серията от 148 болни. Разликата между конфигурациите на двете криви на смъртността по отношение на ранните (левите) сегменти, най-вероятно се дължи на вътреболничната смъртност.

Интерес представляват развитието на кривата на смъртността и нейната конфигурация, като функция на времето, проследени по години. От анализа на кривата на смъртността за серията от 148 болни (предварително изключване на случаите на вътреболнична смъртност) може да се обобщи, че през късния следоперативен период, в рамките на 5-годишно проследяване след АоКП, се очертават 3 фази в динамичната промяна на смъртността: (1) Кресчендо фаза – обхваща първата година след АоКП и се характеризира с кресчендо нарастване на смъртността; (2) Фаза на относително стационариране на показателя на смъртност – обхваща втората година след сърдечната операция; (3) Фаза на рекрудесценция – обхваща времето от края на 2-ра до края на 5-та година след АоКП и се характеризира с възобновяване на тенденцията за нарастване на смъртността.



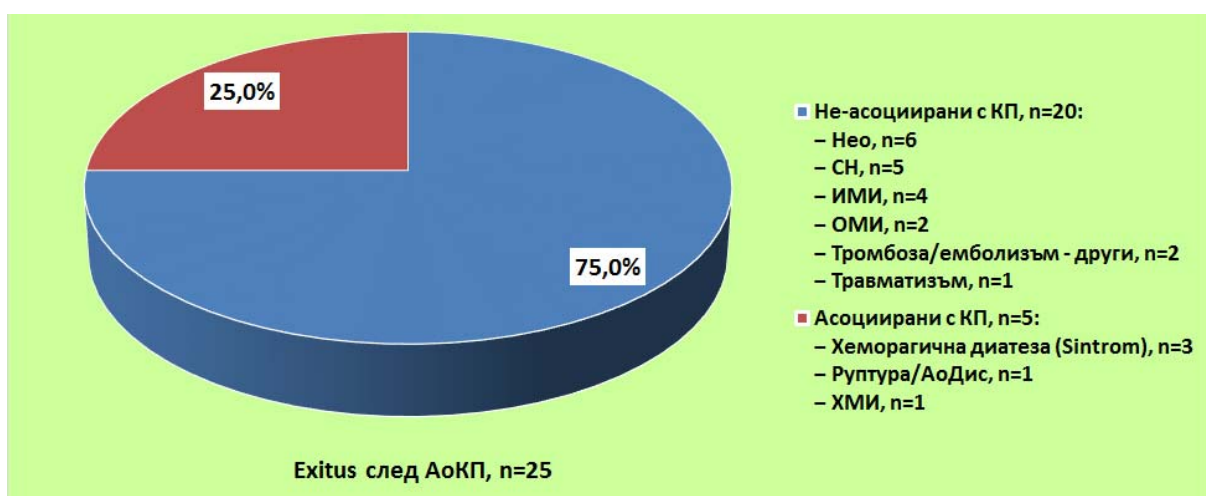
Фигура 7. Коефициенти на общата смъртност по години, след хирургично АокП по повод на чиста АоС през късния следоперативен период, проследени до края на 5-та година. АокП, n=157 (вътреболничната смъртност е включена). АокП, n=148 (вътреболничната смъртност е изключена).

Установените причини за смърт през късния период след АокП се различават съществено *по профил* в сравнение с тези, установени през ранния следоперативен период. Етиологичният спектър на смъртността в късния следоперативен период включва някои, *de novo* нозологични единици – неоплазми, хеморагична диатеза от ятрогенен характер (Sintrom), ОМИ и остра съдова недостатъчност от централен или периферен тип (Фиг. 8). Водещи *по честота* причини за смърт в късния следоперативен период са неопластичните състояния, следвани от СН, ИМИ и хеморагичната диатеза във връзка със Sintrom (Фиг. 8).



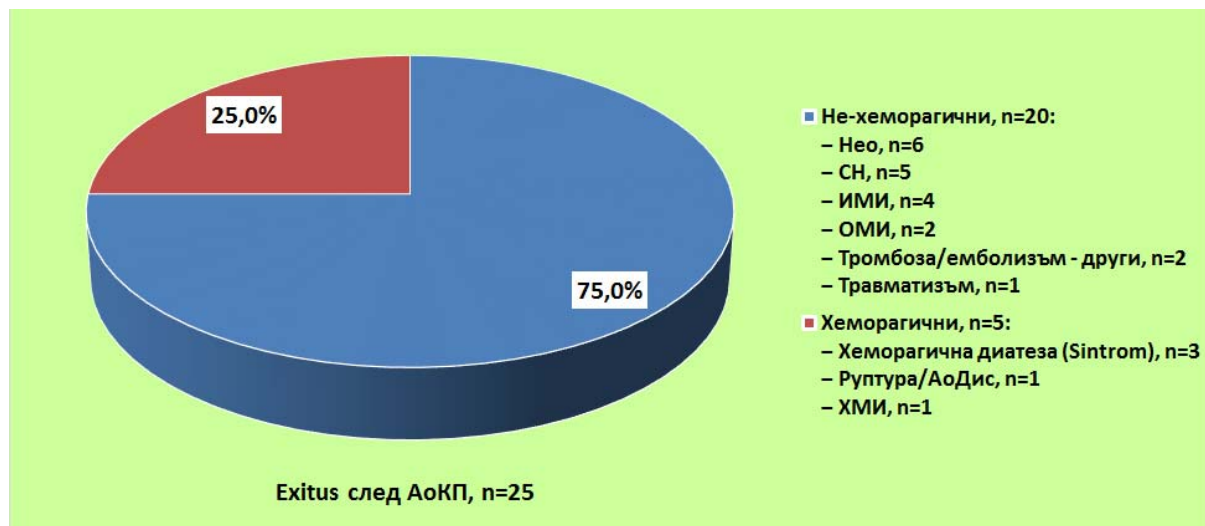
Фигура 8. Структура на късната смъртност след хирургично AoKП по повод на чиста AoC за 5-годишен период, представена според причините за екзитус.

Структурата на смъртността през късния период след AoKП е променена значително по отношение на заболяванията, асоциирани с КП – през късния следоперативен период, сред причините за смърт доминират заболявания, които не са асоциирани с КП (Фиг. 9). Съотношението асоциирани/неасоциирани с КП болести (причини за смърт) през късния следоперативен период е реципрочно на съотношението през ранния следоперативен период.



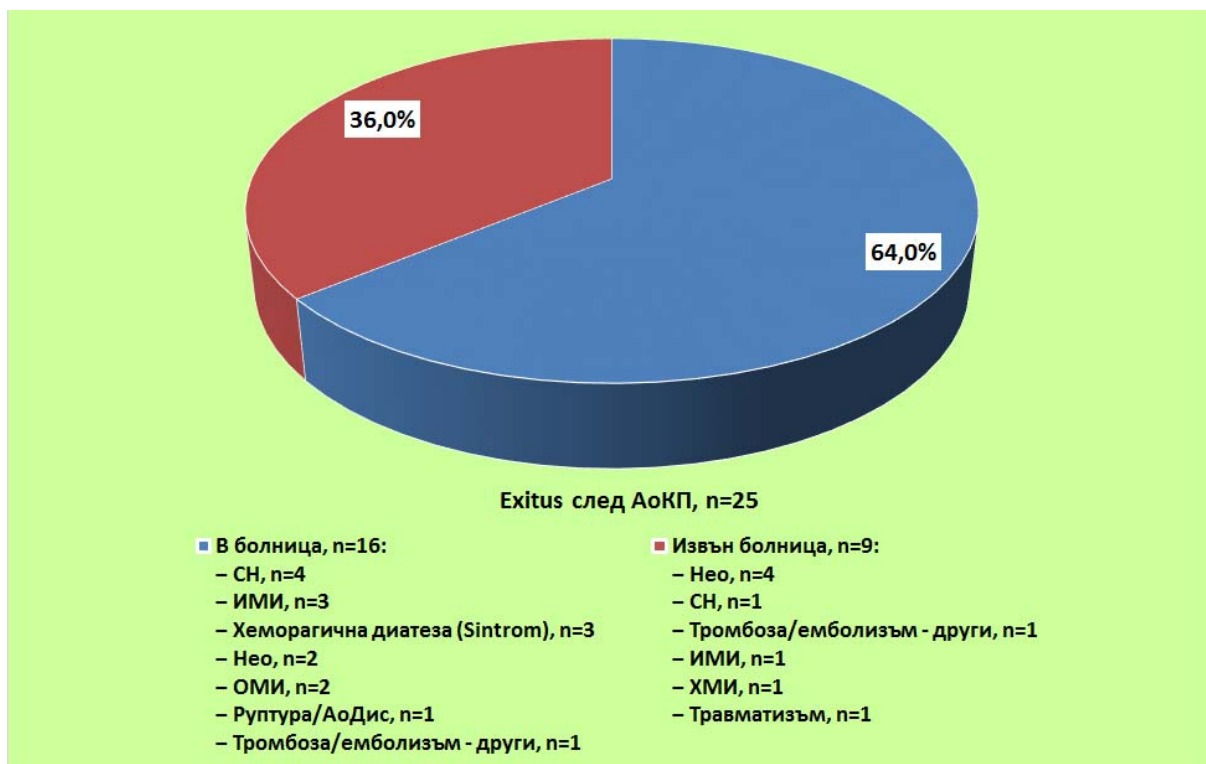
Фигура 9. Структура на късната смъртност след хирургично AoKП по повод на чиста AoC за 5-годишен период, според причините за екзитус и тяхната асоциация с клапната протеза (по дефинициите на STS).

През късния следоперативен период се установява значително по-малък относителен дял на хеморагиите, като причина за смърт, в сравнение с ранния период след АокП, където хеморагичните усложнения са около 50% от всички причини за смърт (Фиг. 10).



Фигура 10. Относителен дял на хеморагиите сред причините за късна смъртност след хирургично АокП по повод на чиста АоС, за 5-годишен период.

На практика, всички случаи на екзитус в късния следоперативен период, без изключение, са настъпили след като пациентите са изписани от кардиохирургия. Интерес представлява обстоятелството, че приблизително 60% от починалите в късния следоперативен период, умират в болнично заведение, в отделения с некардиохирургичен профил, където пациентите са рехоспитализирани (Фиг. 11). Водещата причина за рехоспитализация е СН, следвана по честота от ИМИ, хеморагичната диатеза (Sintrom), неопластичните заболявания и ОМИ. Накрая по честота, сред причините за рехоспитализация, се нареждат случаите на руптура на аортата и мезентериална тромбоза.



Фигура 11. Структура на късната смъртност след хирургично AoКП по повод на чиста AoС, за 5-годишен период, според мястото на екзитуса – В болница vs Извън болница.

Анализът на установените конкретно причини за смърт след AoКП в късния следоперативен период, дава основание да се обсъдят и предложат следните мерки за превенция и намаляване на смъртността: (1) Наблюдението и лечението на оперираните пациенти с чиста AoС през късния следоперативен период следва да продължи, без изключение, при съвместно сътрудничество между общопрактикуващия лекар и кардиолог. Професионалната колаборация между кардиолога и специалистът на обща практика следва да се превърне в гръбнак на следоперативните грижи; (2) За оптимизиране на лечебно-диагностичната дейност в амбулаторни условия, при показания, е необходимо да бъдат привлечени допълнително и специалисти от други клинични профили – невролози, онколози, хирурзи от различни специалности; (3) Внимателно прецизиране на показанията за хоспитализация след съвместно обсъждане между общопрактикуващия

лекар и специалистите от различни клинични профили, с оглед избягване на ненужни рехоспитализации; (4) Разкриване на пилотен център за поликлинично проследяване на сърдечно оперирани болни с чиста АоС, при които е направено хирургично АоКП. В този център следва да се създадат условия за диспансеризация, диагностична клинично-инструментална и клинично-лабораторна оценка, както и за мониториране на амбулаторното лечение на сърдечно оперираните пациенти.

Интермедиерен следоперативен период (Интервалът до края на първата година след АоКП)

От оперираните 157 болни с високостепенна чиста АоС, 18 умират до края на 1-ва година (до края на 12-ти месец) след АоКП. Броят на пациентите, подлежащи на проследяване (Follow Up) към края на 1-ва година (края на 12-ти месец) след АоКП е 157 болни – 139 живи и 18 починали (n=157). За серията от 157 болни, *общата смъртност за интермедиерния следоперативен период, коригирана за броя на пациентите, проследени през същия интервал* е 11,5% (Фиг. 12).

Когато от оперираните 157 болни с чиста АоС, се извадят случаите на вътреболнична смъртност (n=9), се оформя група (серия) от 148 болни. От оперираните 148 пациенти с чиста АоС, до края на 1-ва година умират 9 човека. Броят на пациентите, подлежащи на проследяване (Follow Up) към края на 1-ва година (края на 12-ти месец) след АоКП е 148 болни – 139 живи и 9 починали (n=148). За серията от 148 болни, *общата смъртност за интермедиерния следоперативен период, коригирана за броя на пациентите, проследени през същия интервал* е 6,1%. (Фиг. 12)

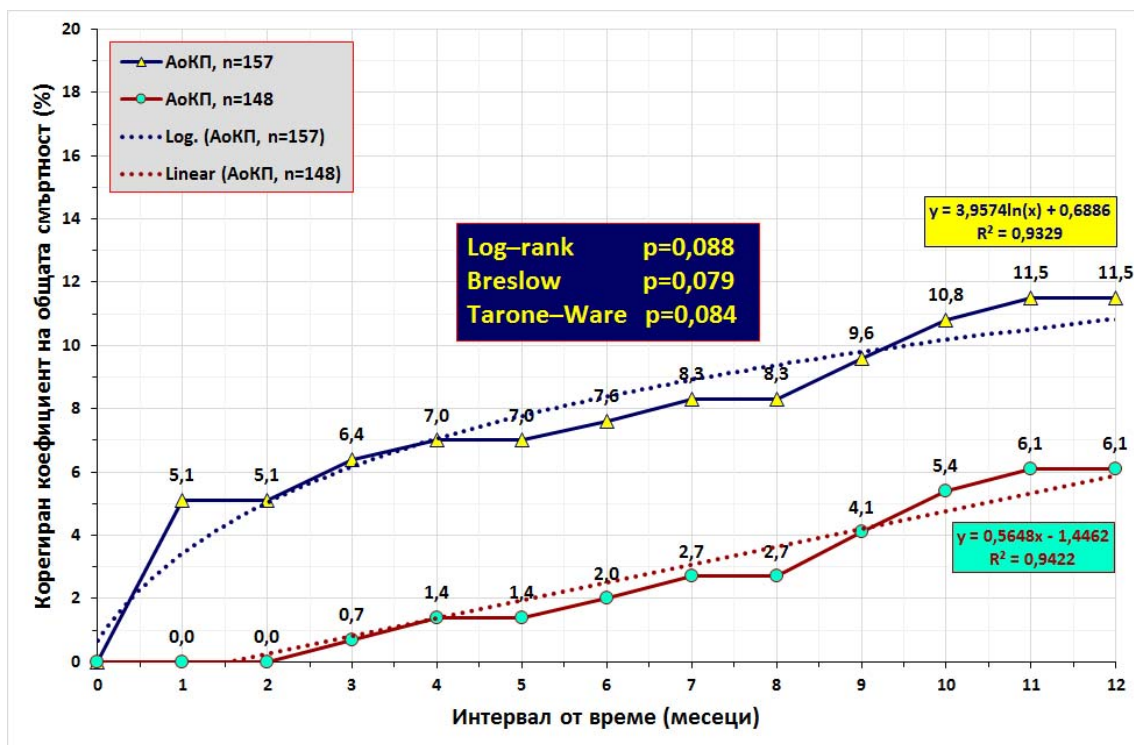
Няма данни за пациенти, които да са отпаднали от клиничното проследяване (lost to follow-up) до края на 1-ва година след АоКП. Средният интервал за наблюдение на пациентите до настъпване на

леталния изход, през интермедиерния следоперативен период, за серията от 157 пациента е 4,2 (0,1 – 11,2) месеца, а за серията от 148 пациента – 7,9 (2,5 – 11,2) месеца. *Месечната обща смъртност, коригирана за броя проследени пациенти*, за серията от 157 болни е 2,7%, а за серията от 148 болни – 0,8%.

Показаните на фигура 12 криви на общата смъртност през интермедиерния следоперативен период, за двете серии от пациенти, още в самото началото на периода се разделят широко (дивергират), а по-нататък следват почти паралелен ход. Същото се отнася и за изглаждащите криви, които дават представа за тенденциите на промяна на смъртността в хода на проучването през интермедиерния период. Ранното дивергиране на представените криви на смъртността за двете серии от пациенти, най-вероятно отразява вътреболничната смъртност. Както е показано на фигура 12, статистическата достоверност при разделяне на двете криви е гранична, като се доближава до нивото на значимост, но без да го достига.

Интерес представляват развитието на кривата на смъртността и нейната конфигурация, като функция на времето, проследени по месеци в рамките на интермедиерния период след АоКП. Представен е анализът на кривата на смъртността за серията от 148 болни. Прави впечатление, че построената по данните на леталитета крива, се отделя от абсцисата сравнително късно – едва през третия месец от операцията. По-нататък, кривата на смъртността върви кресчендо, като на практика следва линеарен ход (Изглаждащата крива на тенденцията на смъртността е израз на линеарна функция). Това ще рече, че коефициентът на смъртност, коригиран за броя на проследените за дадения интервал от време пациенти и проследен по месеци, нараства общо взето равномерно в хода на проучването в рамките на първата година след АоКП. На базата на изложените данни може да се обобщи, че през интермедиерния

следоперативен период, в рамките на едногодишното проследяване след АокП, не се наблюдава фазовост в динамичната промяна на смъртността. Това може да се окаже от съществено значение за тактиката и стратегията на следоперативното проследяване в диагностичен и лечебен план за пациентите, преживели АокП. По всичко изглежда, че първата година след АокП остава критична за оперираните болни. Късното издигане на кривата на смъртността (едва на третия месец след АокП), може да се окаже измамно и подвеждащо по отношение на реалната оценка на статуса на оперирания пациент и свързания с това риск от фатални събития, особено като се вземе под внимание етиологията на леталитета – инфекциозен ендокардит. Изложените хипотези следва да намерят потвърждение (или опровержение) в допълнителни проучвания върху оперирани болни със същата клапна патология и тип на хирургичната интервенция.



Фигура 12. Коефициенти на общата смъртност по месеци, след хирургично АокП по повод на чиста АоС през интермедиерния следоперативен период, проследени до края на първата година. АокП, n=157 (вътреболничната смъртност е включена). АокП, n=148 (вътреболничната смъртност е изключена).

Причините за смърт през първата година след хирургично АоКП (интермедиерния следоперативен период) при пациенти с чиста АоС, са представени на фигура 13. Всяка една от установените причини за смърт в етиологичния спектър на леталитета през интермедиерния следоперативен период представлява определен клиничен интерес и подлежи на индивидуална интерпретация.

Наличието на авансирала до терминален стадий *неопластична болест* в този сравнително ранен период от следоперативната история на пациента би могло да означава: (1) диагностичен пропуск при предоперативната клинична оценка на болния или (2) неопатогенеза с изключително агресивен патобиологичен потенциал. Проблемът е от изключителна важност. При своевременно разпознаване на неопластичното заболяване, ще се поставят контраиндикации за хирургично АоКП (сърдечна операция в условия на ЕКК, възможност за дисеминация на неопластичния процес!) и след допълнително обсъждане, евентуално, би могло да се препоръча TAVI/TAVR. Във всички случаи поставянето на контраиндикация за хирургично АоКП означава директна възможност за намаляване на смъртността през интермедиерния следоперативен период, още повече това се оказва доминиращата по честота причина за смърт след АоКП.

Наличието на *декомпенсирана СН*, прогресирала до терминален стадий в този сравнително ранен период от следоперативната история на пациента би могло да означава: (1) Неоправдано късно разпознаване и диагностициране на калцификационната АоС или (2) Сериозно закъснение или пропуск по отношение на избора на оптималния срок за хирургично АоКП при правилно поставена диагноза. Правилното решаване на диагнозата и срока за АоКП означава директна възможност за

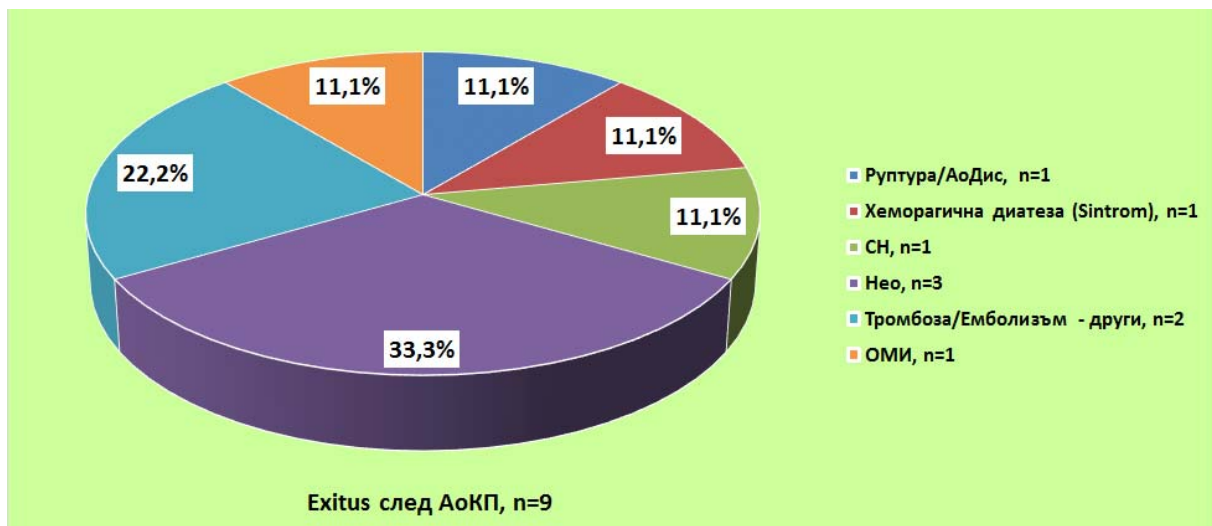
допълнително намаляване на смъртността през интермедиерния следоперативен период.

Много интересно се оказва диагностицирането на *ОМИ*, като възможна причина за смърт в интермедиерния следоперативен период. Селективната коронарна ангиография, направена по протокол в хода на предоперативната подготовка, максимум до 1 година преди констатирания летален изход, до голяма степен изключва наличието на стенолично-обструктивна коронарна патология преди сърдечната операция. Стенолично-обструктивна коронарна патология по типа на атероматоза и атероматит, усложнени с нестабилна плака, при конкретния болен, не е доказана и с повторната коронарна ангиография, извършена един ден преди екзитуса. В конкретния случай не се касае за ОМИ в резултат на авансирала и усложнена коронарна атероматоза от обструктивен тип, а за перипроцедурен ОМИ след перкутанна коронарна интервенция и алкохолна аблация на септален клон на предна десцендентна артерия, предприета с оглед редукция на ексцесивната септална хипертрофия и свързаната с нея подклапна АоС.

От съществено значение е *de novo* появата на специфична патология, като основна причина за смърт в интермедиерния следоперативен период след АоКП – *хеморагичната диатеза във връзка с неадекватно лечение със Sintrom*. Правилно поставените индикации за лечение със Sintrom, адекватният динамичен контрол на коагулационния статус и динамичното титриране на дозата на Sintrom за поддържане на INR в препоръчваните граници, е важна текуща задача, която следва да се решава динамично през целия интермедиерен период (механични клапни протези) или най-малко до третия месец след АоКП (биологични клапни протези, специални клинични показания).

Руптурата на Ао, довела до остра кръвозагуба, хеморагичен шок и летален изход (аутопсия/съдебномедицински протокол) в интермедиерния следоперативен период, отново поставя акцент върху изискването предоперативната клинична оценка на сърдечния статус да бъде комплексна и да включва статуса на аортата.

Мултифокалната, рецидивираща тромбоемболична артериална болест е установена, като втора по честота причина за летален изход при изследваните от нас пациенти. Познаването на артериалната тромбоза и тромбоемболичния процес има съществено значение за точната и своевременна диагноза и диференциална диагноза на артериалната съдова патология в нейното клинично многообразие.



Фигура 13. Структура на интермедиерната смъртност след хирургично АокП по повод на чиста АоС, за 1-едногодишен период, според причините за екзитус.

Въз основа на установените в проучването данни относно структурата на смъртността, могат да се направят следните *обобщения относно смъртността* след АокП по повод на чиста АоС през интермедиерния следоперативен период: (1) Като причини за летален изход в интермедиерния период, след АокП по повод на чиста АоС, са

диагностицирани хронични заболявания, авансирани до терминален стадий в хода на естествената им еволюция, което стои в очевидна диспропорция със сравнително ранните срокове на следоперативно наблюдение – неопластична болест, СН и ОМИ; (2) Построената по данните на леталитета крива на смъртността, се отделя от абсцисата сравнително късно – едва през третия месец от АоКП, след което, до края на интермедиерния следоперативен период, кривата на смъртността върви кресчендо, като на практика следва линеарен ход; (3) Причините за летален изход, асоцииран с КП, представляват сравнително малък относителен дял – около 22%, от всички случаи на екзитус през интермедиерния следоперативен период; (4) Хеморагичните усложнения, довели до летален изход в интермедиерния следоперативен период, заемат сравнително малък относителен дял – около 22%, от всички случаи на екзитус; (5) Случаите на летален изход, които настъпват в болнично заведение, след рехоспитализация в отделения с некардиохирургичен профил, представляват значителен по величина относителен дял – около 90%, от всички на екзитус през интермедиерния следоперативен период

Анализът на причините за смърт след АоКП, през интермедиерния следоперативен период дава основание да се предложат следните *мерки за превенция и допълнително намаляване на смъртността*: (1) Оценка на коморбидността в хода на предоперативната подготовка с фокус върху ранното разпознаване на неопластичните заболявания, преди клиничното манифестиране на симптоматиката им; (2) Пилотна промяна в протокола за следоперативно наблюдение с въвеждане на допълнителни контролни прегледи на 1-ви, 3-ти и 6-ти месец след АоКП, вместо извършваните на сегашния етап рутинно два прегледа в рамките само на първия месец след АоКП; (3) Обучение на болния с цел подобряване на сътрудничеството (комплаянса на пациента) при провеждане на лечението с индиректни

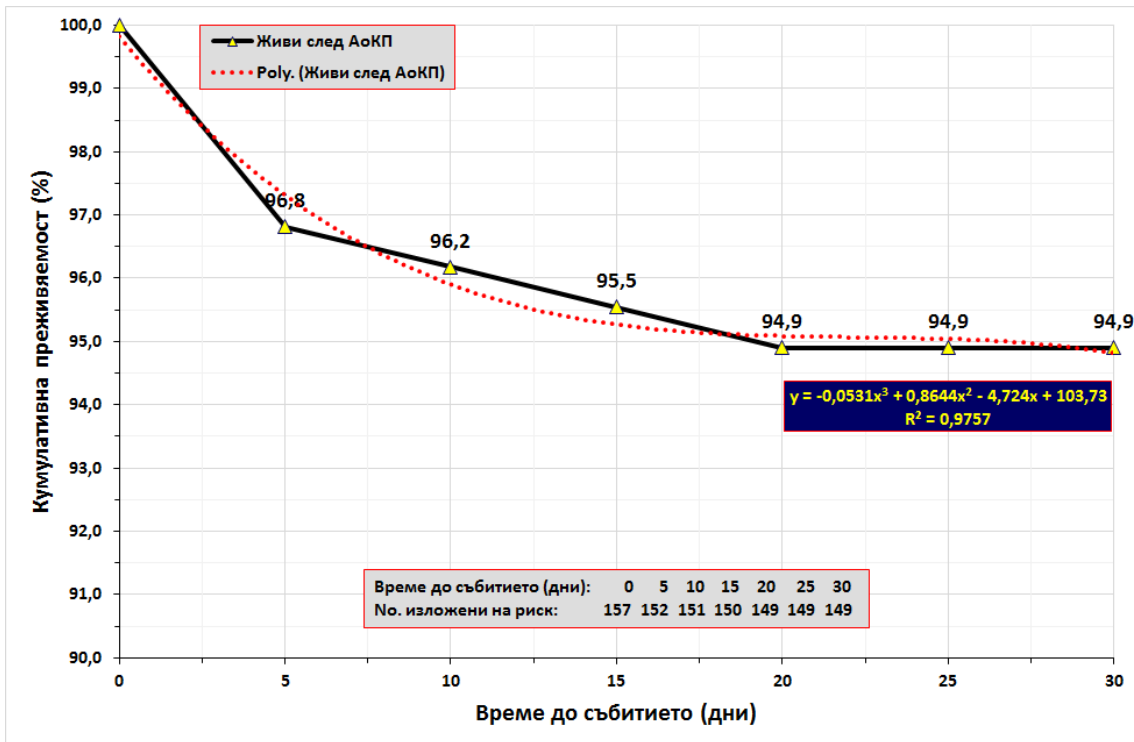
антикоагуланти; (4) За интермедиерния следоперативен период остават в сила препоръчаните мерки за превенция и намаляване на смъртността, изведени от анализа на късния следоперативен период – насочена диагностична оценка на състоянието на аортата с оглед изключване на порцеланова аорта и насочена диагностична оценка на помпената функция и ремоделирането на ЛК в хода на предоперативната подготовка на пациента.

По задача № 2

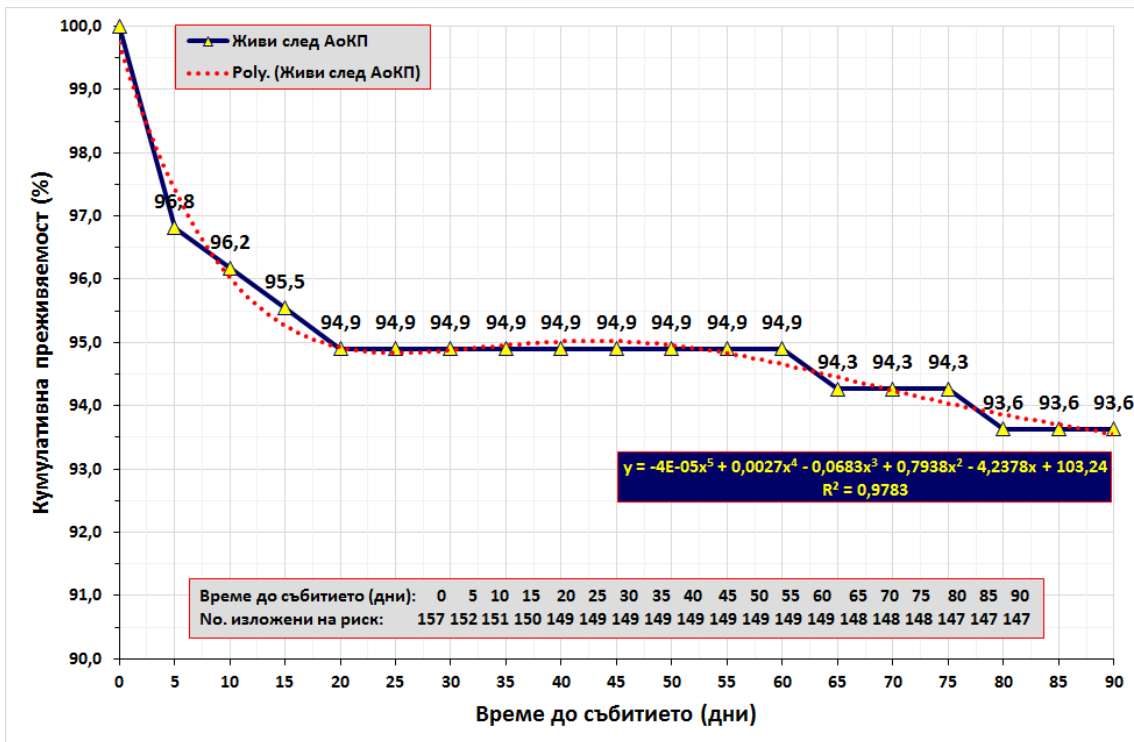
Емпиричният анализ на общата преживяемост по метода на Kaplan-Meier е извършен въз основа на данните от настоящото клиничното проучване – интервал от време до събитието и статус на пациента (починал или цензуриран). При построяването на кривите на преживяемостта, показани в изложението, принципно е спазван еднотипен дизайн. В долната част на координатната система, успоредно на абсцисата, са показани: (1) Интервалът от време до събитието, отчетен по етапи и (2) Броят на пациентите „на входа“ на съответния времеви етап – пациенти, „изложени на риск“, т. нар. “Numbers at risk”. В случаите на сравняване на две отделни криви на Kaplan-Meier, индексът на значимост е показан в центъра на координатната система.

Ранен следоперативен период

На фигури 14 и 15 е представена общата кумулативна преживяемост след хирургично АокП, при изследваните 157 пациенти, отчетена съответно на 30-ия и 90-ия ден след сърдечната операция.



Фигура 14. Тридесетдневна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста АоС.



Фигура 15. Деветдесетдневна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста АоС.

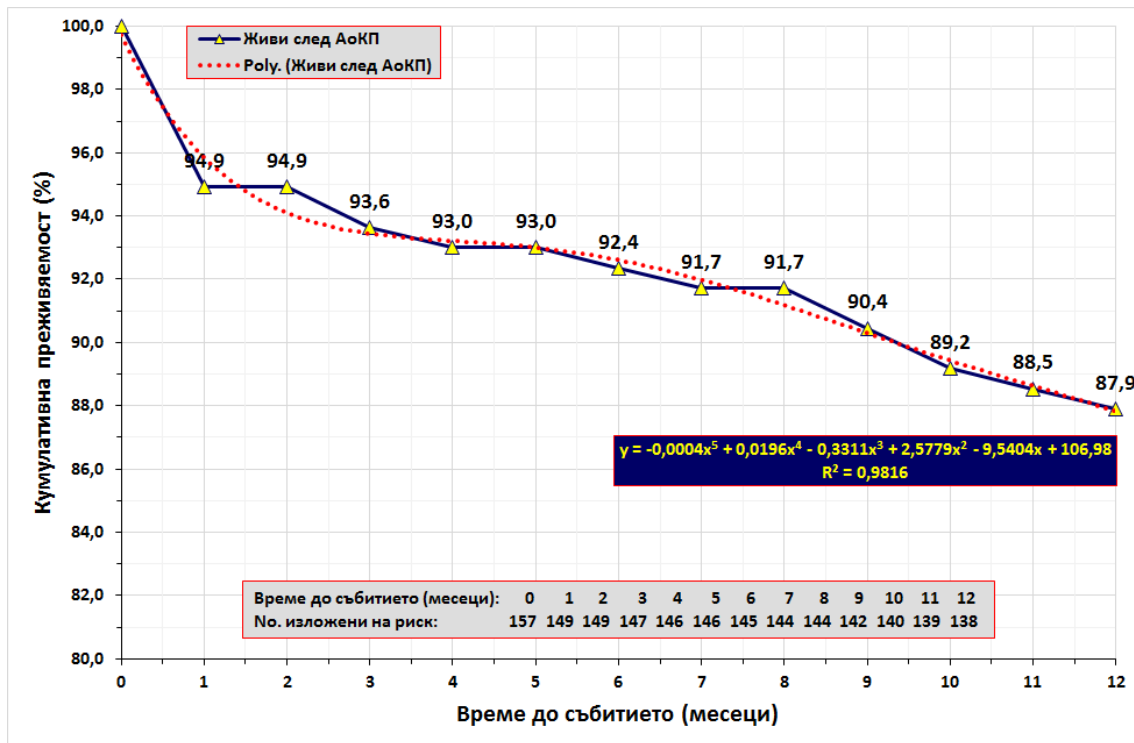
Може да се обобщи, че морфологията и хода на кривата на преживяемостта през ранния следоперативен период се характеризират с 2 фази: (1) Стръмно начално рамо с декресчендо ход и голям наклон, (2) Полегато терминално рамо. Описаната фазовост на кривата на Kaplan-Meier при развитието и във времето се отразява добре и в структурата на „изглаждащата“ крива, построена паралелно и представена графично с пунктирана линия. „Изглаждащата“ крива се представя аналитично с полином.

Морфологията и ходът на кривата на *преживяемостта* за ранния следоперативен период са реципрочни по конфигурация и разположение в координатната система в сравнение с морфологията и хода на кривата на *смъртността* за същия период – острото нарастване на *смъртността* рефлектира в рязко намаляване на *преживяемостта*. Описаната промяна в жизнения статус се наблюдава през първите 3 седмици (в началото) на ранния следоперативен период (Фиг. 2 и Фиг. 15). Както вече се посочи при анализа на смъртността, основната причина за наблюдавания феномен е интра- и периоперативната смъртност (вътреболничната смъртност).

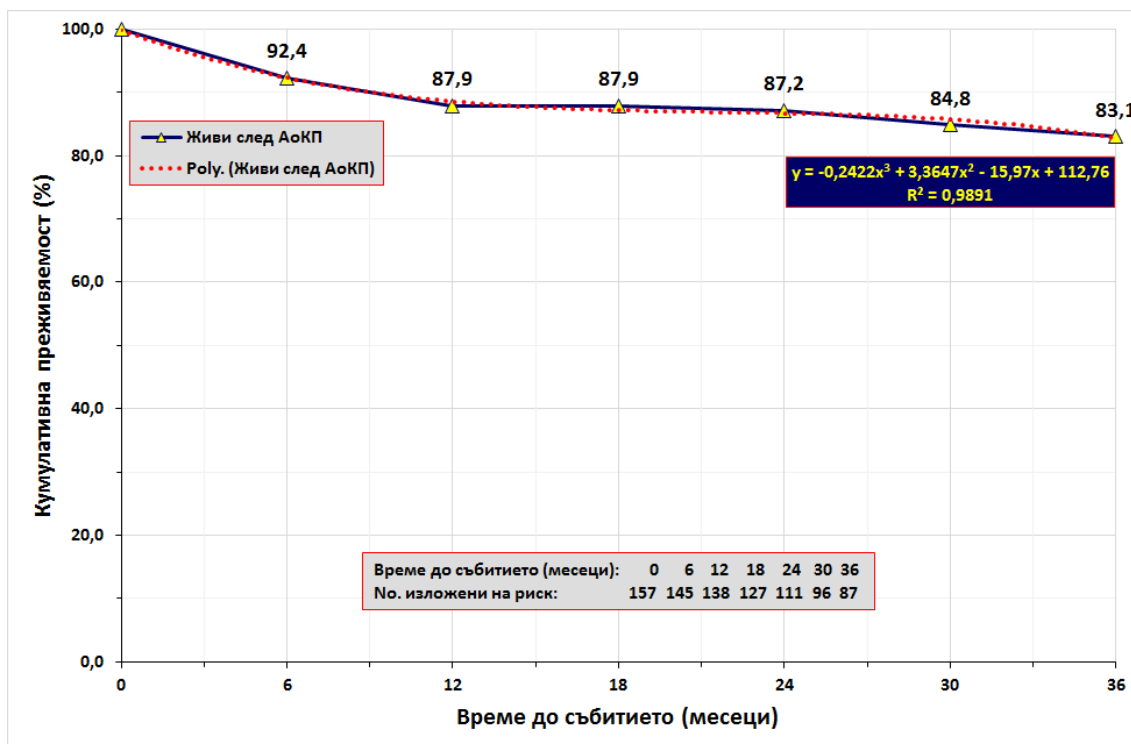
Късен следоперативен период

Настоящото изследване обхваща 10-годишен период, но резултатите по отношение на общата преживяемост, представени тук, както и по-нататък в изложението, са получени след обработка на данните за период максимум до 8 години след започване на проучването. Причината е, че през последните 2 години от наблюдението (9-та и 10-та година), в проучването остават малък брой пациенти. Това се отнася за пациентите, „изложени на риск“ (т. нар. „Numbers at risk“). Изчисления на базата на данни, извлечени от крайните времеви интервали на проучването, биха довели до статистически недостоверни изводи поради недостатъчния брой пациенти.

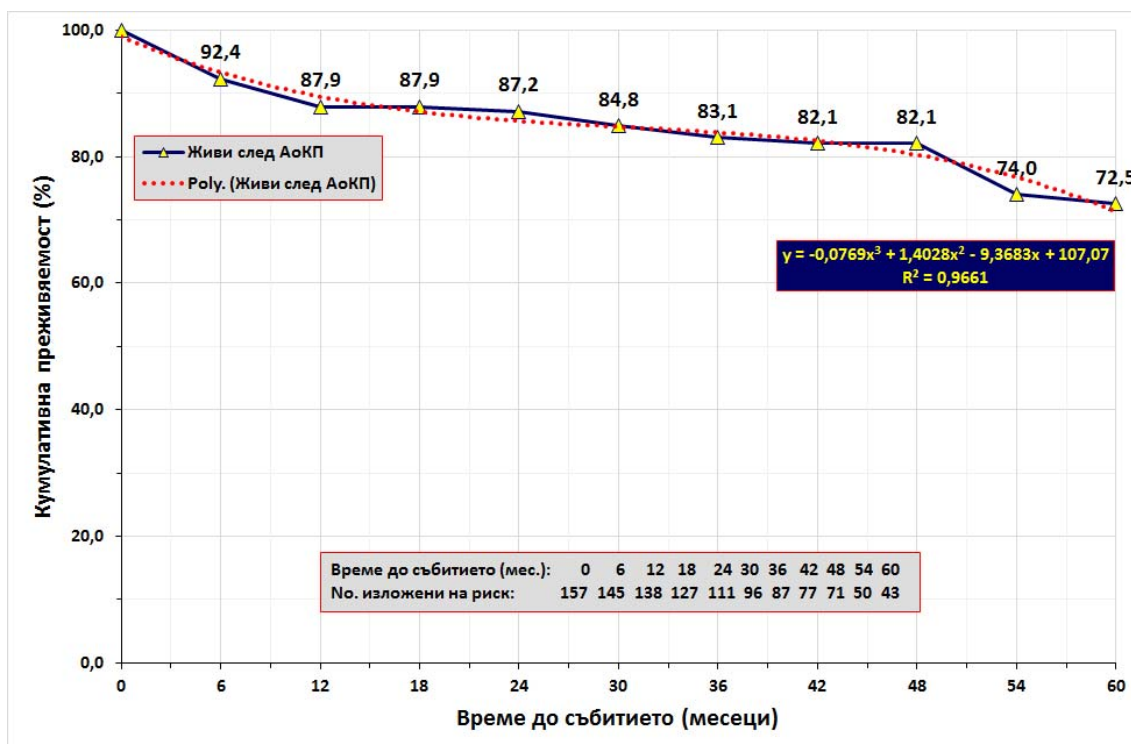
На фигури 16, 17, 18 и 19 е представена общата кумулативна преживяемост след хирургично АокП, при изследваните в проучването 157 пациенти за късния следоперативен период, отчетена съответно на 1-ва, 3-та, 5-та и 8-ма година след сърдечната операция.



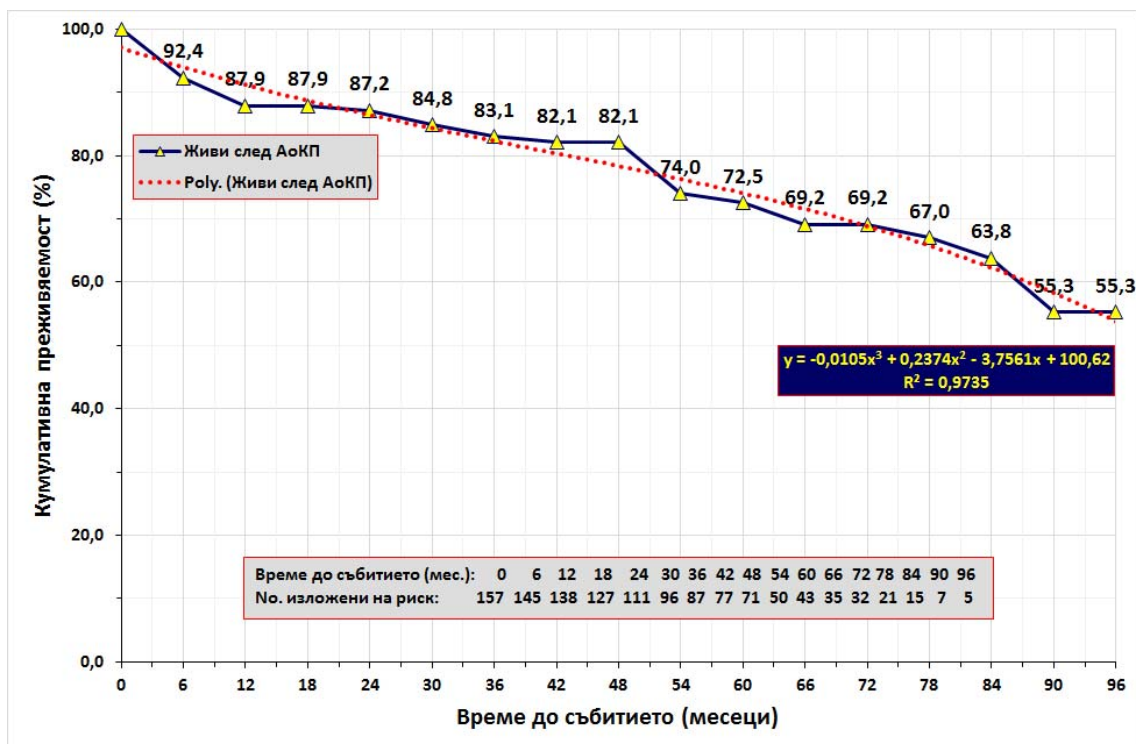
Фигура 16. Едногодишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста АоС.



Фигура 17. Тригодишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста АоС.



Фигура 18. Петгодишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста АоС.



Фигура 19. Осемгодишна кумулативна преживяемост след хирургично AoKP при 157 болни с чиста AoC.

Интерес представляват развитието на кривата на преживяемостта и нейната конфигурация, като функция на времето, проследени по години. На базата на представените данни (Фиг. 16, 17, 18 и 19) може да се обобщи, че през късния следоперативен период, в рамките на 8-годишно проследяване след AoKP, се очертават 3 фази в динамичната промяна на преживяемостта: (1) Декресчендо фаза – обхваща първата година след AoKP и се характеризира със значително намаляване на преживяемостта. Кумулативната преживяемост намалява прогресивно и към края на първата година достига 87,9%; (2) Фаза на относително стационариране на показателя на преживяемостта. Обхваща втората година след сърдечната операция. Кумулативната преживяемост намалява незначително и към края на втората година остава почти същата – 87,2%. Тази фаза кореспондира на минималното ниво на смъртност през втората година от AoKP; (3) Фаза на рекрудесценция. Обхваща времето от края на 2-ра до края на 8-ма година

след АоКП и се характеризира с възобновяване на тенденцията към намаляване на преживяемостта. Кумулативната преживяемост намалява прогресивно – в края на третата година е 83,1%, в края на петата година е 72,5% и към края на осмата година достига 55,3%.

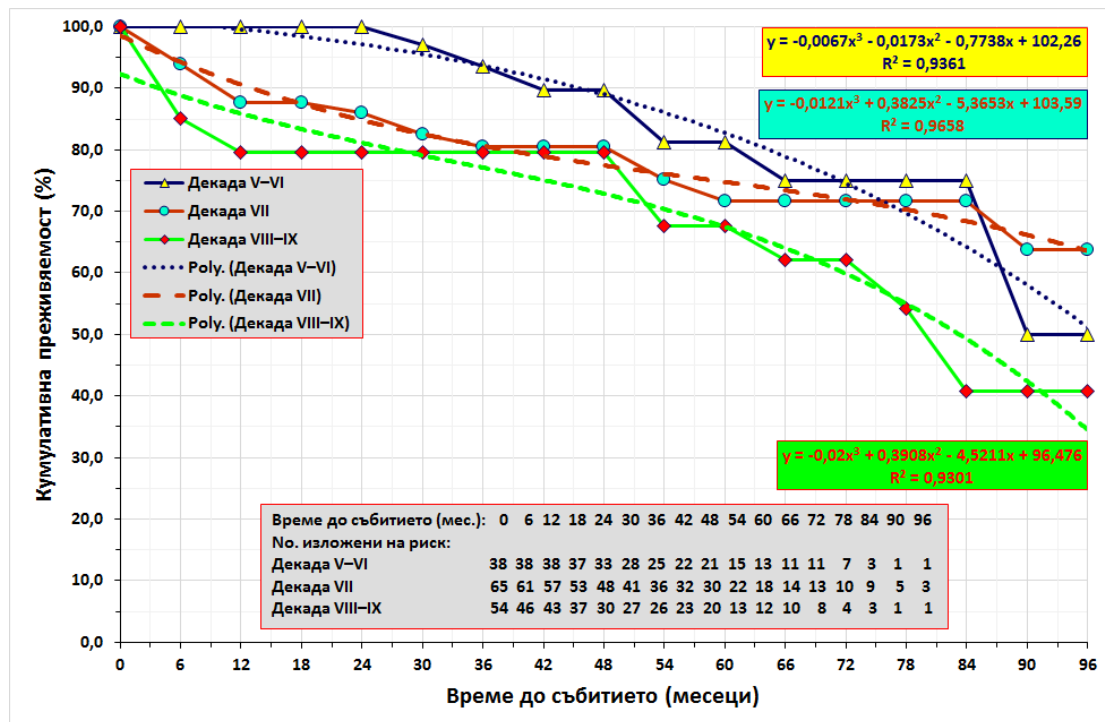
Хипотезата за стадиране на късния следоперативен период по отношение на *преживяемостта* е огледален образ на хипотезата за стадиране на късния следоперативен период по отношение на *смъртността* (Фиг. 7). Изрично следва да се отбележи, че тези хипотези са изградени върху изследваната кохорта от пациенти в настоящото проучване и, че не могат да се екстраполират върху други популации от оперативни пациенти.

По задача № 3

По задача № 3 са изследвани показателите възраст, полова принадлежност и индекс на телесната маса (ВМІ).

Възраст

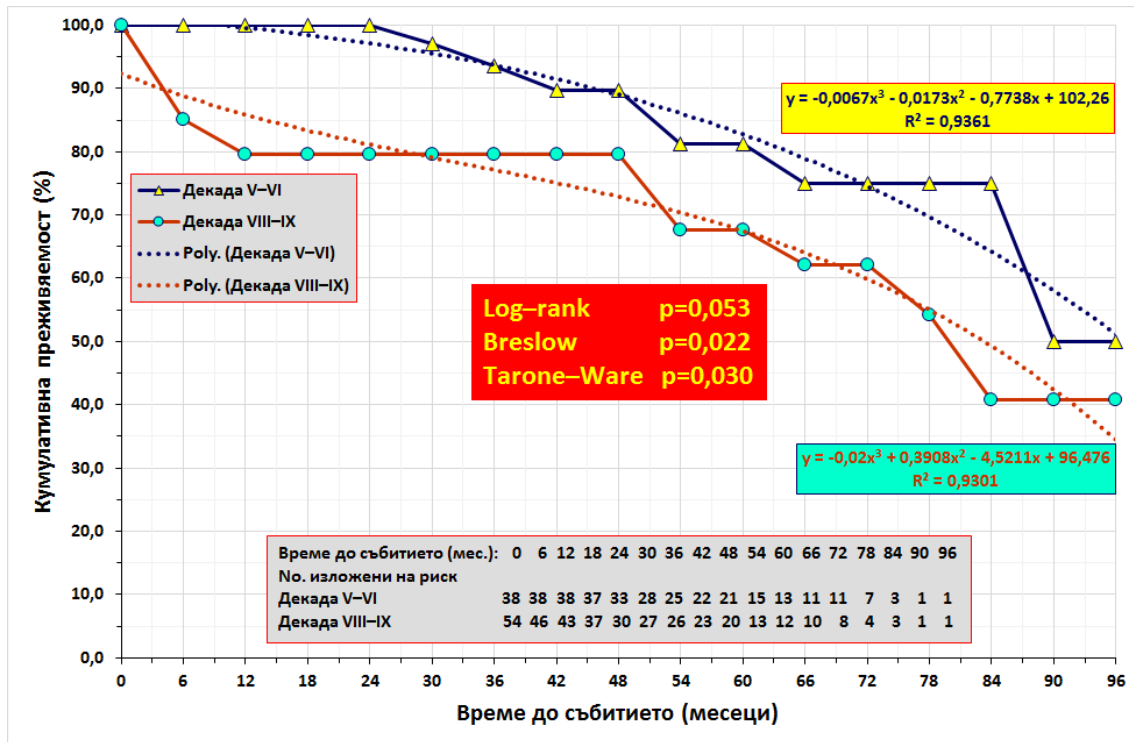
На фигура 20 е представено влиянието на възрастта върху преживяемостта след АоКП при болни с чиста АоС. Оперираниите пациенти са разделени по категориен принцип на три възрастови групи, както следва: (1) Декада V-VI обхваща възрастта от 46 до 60 години; (2) Декада VII включва възрастта от 61 до 70 години и (3) Декада VIII-IX – възрастта от 71 до 84 години. Представени са резултатите от проследяване на оперираните пациенти в продължение на 8 години (96 месеца) след АоКП. Кривите на Kaplan-Meier за трите възрастови групи и съответните им „изглаждащи криви“ (графичен израз на полиномна функция), представени „синоптично“, показват, че преживяемостта при пациентите след хирургично АоКП е по-добра в по-ниската възрастова декада (Фиг. 20).



Фигура 20. Възраст и 8-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста АоС. Декада V-VI vs декада VII vs декада VIII-IX.

Това се потвърждава със статистическа достоверност, от данните, представени на фигура 21, където е показан сравнителен анализ по Kaplan-Meier на дългосрочната преживяемост след хирургично АокП при пациенти с чиста АоС от горната (VIII-IX) и долната (V-VI) възрастова декада на изследваната от нас кохорта. Двете survival-криви имат подобна морфология, следват (с малки изключения) дивергентен ход и не се наблюдава “crossing-over”. Графично и аналитично те са напълно подходящи за анализ и интерпретация. Сравнителната оценка на кривите на Kaplan-Meier за двете изследвани възрастови декади е извършена, с помощта на Log-rank тест, и допълнително, с алтернативните тестове за оценка на статистическа достоверност при анализ на преживяемостта – тестовите на Breslow и Tarone-Ware. И трите теста потвърждават със статистическа достоверност, че има разлика по отношение на преживяемостта между двете сравнявани групи от болни и то в полза на

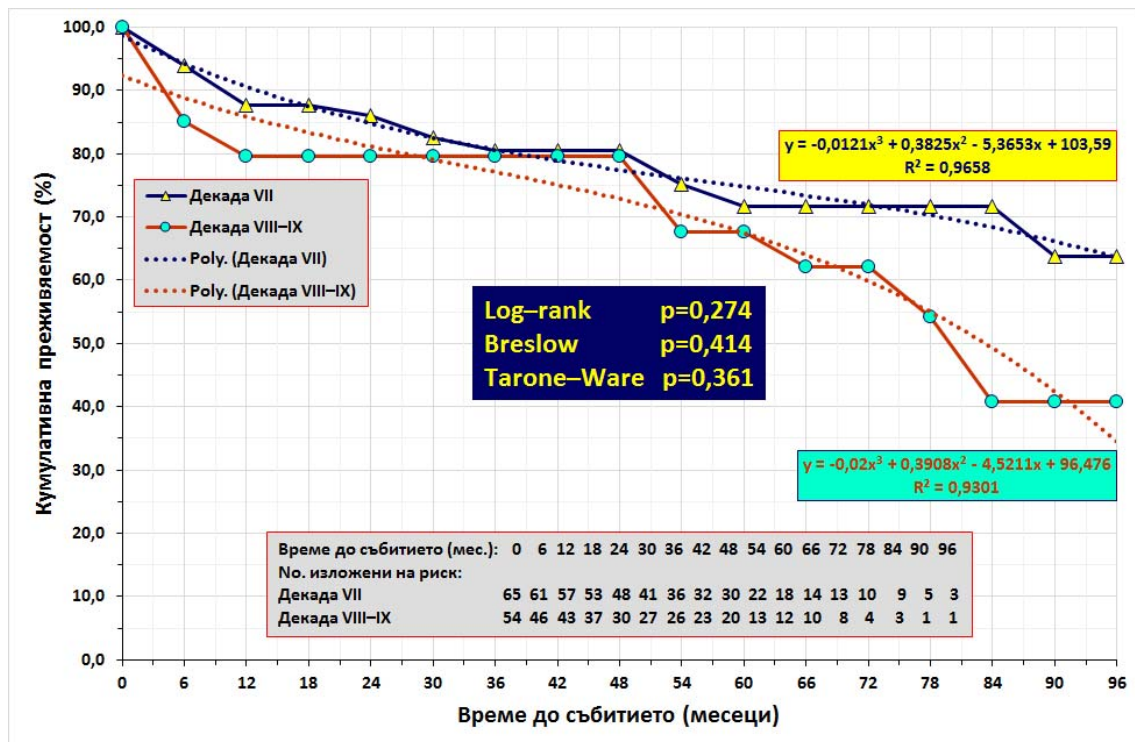
пациентите с по-малка възраст: $p=0,053$ (Log-rank), $p=0,022$ (Breslow) и $p=0,030$ (Tarone-Ware) (Фиг. 21).



Фигура 21. Възраст и 8-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 92 болни с чиста АоС. Декада V-VI vs декада VIII-IX.

Установените от нас данни, в същност, не са изненада и потвърждават известното в медицинската литература по този въпрос. Това което, обаче, буди интерес и представлява изненада, са установените от нас данни за липса на статистически достоверно различие по отношение на дългосрочната прогноза след АокП между пациентите от двете горни (при това – и съседни) възрастови декади – декада VII (61 – 70 г.) и декада VIII-IX (71 – 84 г.): $p=0,274$ (Log-rank), $p=0,414$ (Breslow) и $p=0,361$ (Tarone-Ware) (Фиг. 22). Казано накратко – дългосрочната прогноза след АокП по повод на калцификационна АоС при пациентите на възраст между 61 и 70 години се оказва много близка (макар и неидентична) до тази на пациентите на възраст между 71 и 84 години. Ако тази хипотеза се

потвърди допълнително и от други клинични проучвания, това може да се окаже от съществено значение за разбиранията ни относно тежестта на подлежащата органична сърдечна увреда и функционална декомпенсация при аортната клапна стеноза, като патология, както и за преосмисляне на оптималния срок за АокП при поставяне на индикациите за оперативно лечение.

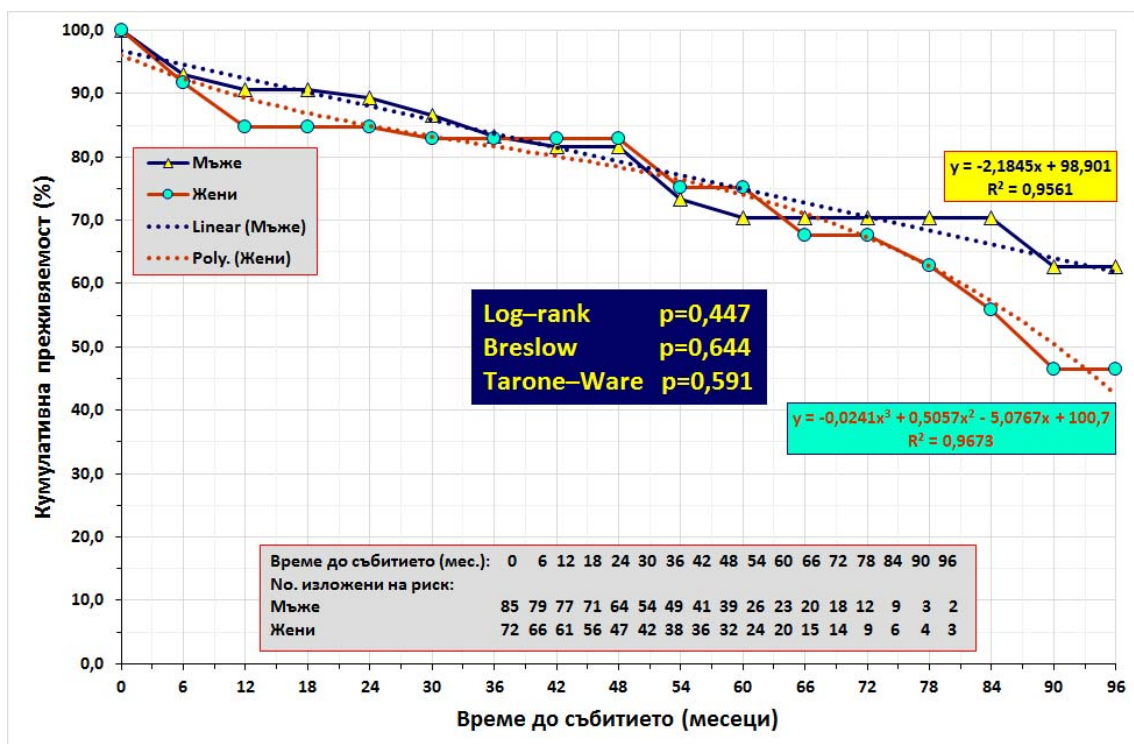


Фигура 22. Възраст и 8-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 119 болни с чиста АоС. Декада VII vs декада VIII-IX.

Полова принадлежност

На фигура 23 е представен опит за сравнителен анализ на влиянието на мъжкия и женския пол върху преживяемостта след АокП при болни с калцификационна, чиста АоС. Оперираните пациенти са разделени по категориен принцип на две подгрупи – мъже (n=85) и жени (n=72) и са проследени в продължение на 8 години (96 месеца) след АокП. Кривите на преживяемостта на Kaplan-Meier за двата пола са показани на фигура 23. В

конкретния случай, в хода на проследяването след АокП се наблюдава „crossing-over“ на кривите на Kaplan-Meier за мъжкия и женския пол. Установяването на този феномен показва, че рискът от летален изход (Hazard) не е пропорционален за двата пола. В контекста на изложените съображения, липсват показания за сравнителен анализ на кривите на преживяемостта за двата пола посредством Log-rank статистика. В конкретния случай следва да се направи визуална интерпретация на кривите на преживяемостта, съответно за мъжете и жените. От представените на фигура 48 криви на преживяемостта се вижда, че през първите 2 години след АокП се очертава тенденция за по-добра преживяемост след АокП по повод на АоС при мъжкия пол. Трудно е да се каже каква е причината за това. Не е ясно и защо ефектът на пола върху преживяемостта флукутира във времето след АокП? Не е изключено, отношение към тези феномени да имат процесите на хипертрофия и ремоделиране на ЛК. На този етап това остава само хипотеза.



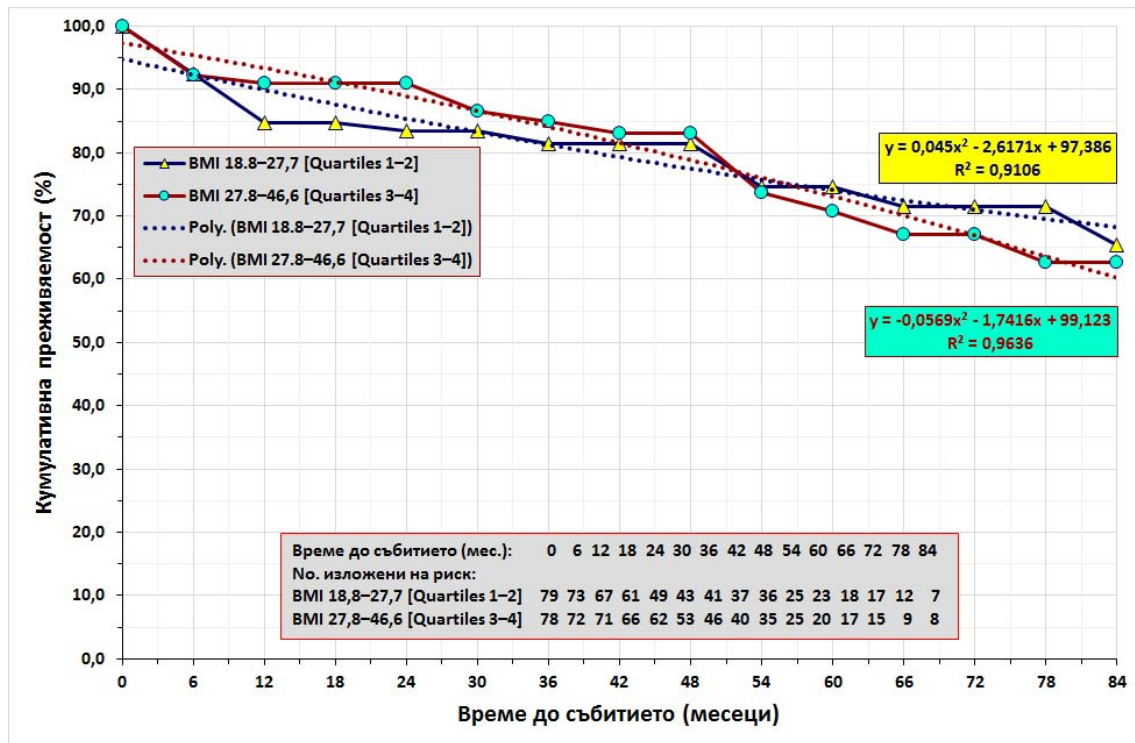
Фигура 23. Полова принадлежност и 8-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста АоС. Мъже vs Жени.

Индекс на телесната маса (Body Mass Index)

На фигура 24 е представен опит за сравнителен анализ на влиянието на ВМІ върху преживяемостта след АоКП при пациенти с калцификационна, чиста АоС. Оперираните болни са разделени по квартали на две подгрупи – под медианата (Quartiles 1–2), $n=79$ и над медианата (Quartiles 3–4), ($n=78$) и са проследени в продължение на 7 години (84 месеца) след АоКП. Кривите на преживяемостта на Kaplan-Meier за двете подгрупи пациенти са построени и показани на фигура 24. В конкретния случай, в хода на проследяването след АоКП, се наблюдава „crossing-over“ на кривите на Kaplan-Meier, за болните със и без затлъстяване. Установяването на този феномен означава, че рискът от летален изход (Hazard) за пациентите със затлъстяване (Quartiles 3–4) *не е пропорционален* на риска от летален изход за пациентите без затлъстяване (Quartiles 1–2). В контекста на изложените съображения, липсват показания за сравнителен анализ на кривите на преживяемостта на пациентите със и без обезитет, посредством Log-rank статистика.

В конкретния случай може да се направи *визуална* интерпретация на кривите на преживяемостта, съответно за пациентите със затлъстяване и тези без затлъстяване. От построените на фигура 24 криви на преживяемостта се вижда, че през първите 4 години след АоКП, се очертава тенденция за по-добра преживяемост при болните с обезитет – не е изключено да се касае за т. нар. „парадокс на затлъстяването“? По-нататък, след 5-та година от АоКП, преживяемостта е по-добра при болните без затлъстяване. Трудно е да се каже каква е причината за това. Не е ясно и защо ефектът на обезитета върху преживяемостта флукутира във времето след АоКП? Едно възможно обяснение на установената тенденция за по-добра преживяемост при болните с обезитет през първите 4 години след АоКП, може да се крие в обстоятелството, че сърдечната

операция, както и асоциираните с нея пери- и следоперативен период, представляват повече или по-малко „катаболно състояние“, и в този смисъл пациентите със затлъстяване, доколкото имат по-голям метаболитен резерв, са с по-добра преживяемост.



Фигура 24. BMI и 7-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АоКП при 157 болни с чиста АоС. BMI 18,8–27,7 [Quartiles 1–2] vs BMI 27,8–46,6 [Quartiles 3–4].

По задача № 4

По задача № 4 са изследвани следните показатели на предоперативната сърдечна коморбидност – ПМ, СН и АХ.

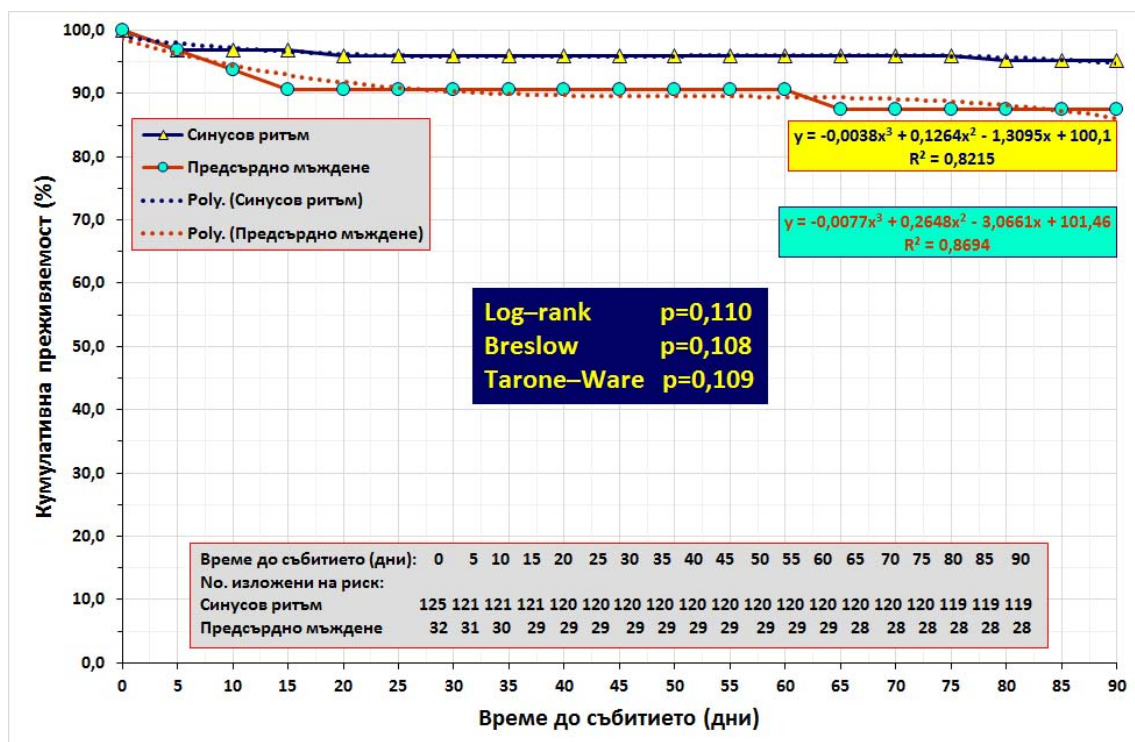
Предоперативно предсърдно мъждене

Предсърдното мъждене се наблюдава при около 5% от възрастните пациенти с калцификационна АоС. При болните с тежка АоС, изявата на ПМ може да бъде първият симптом на сърдечна декомпенсация.

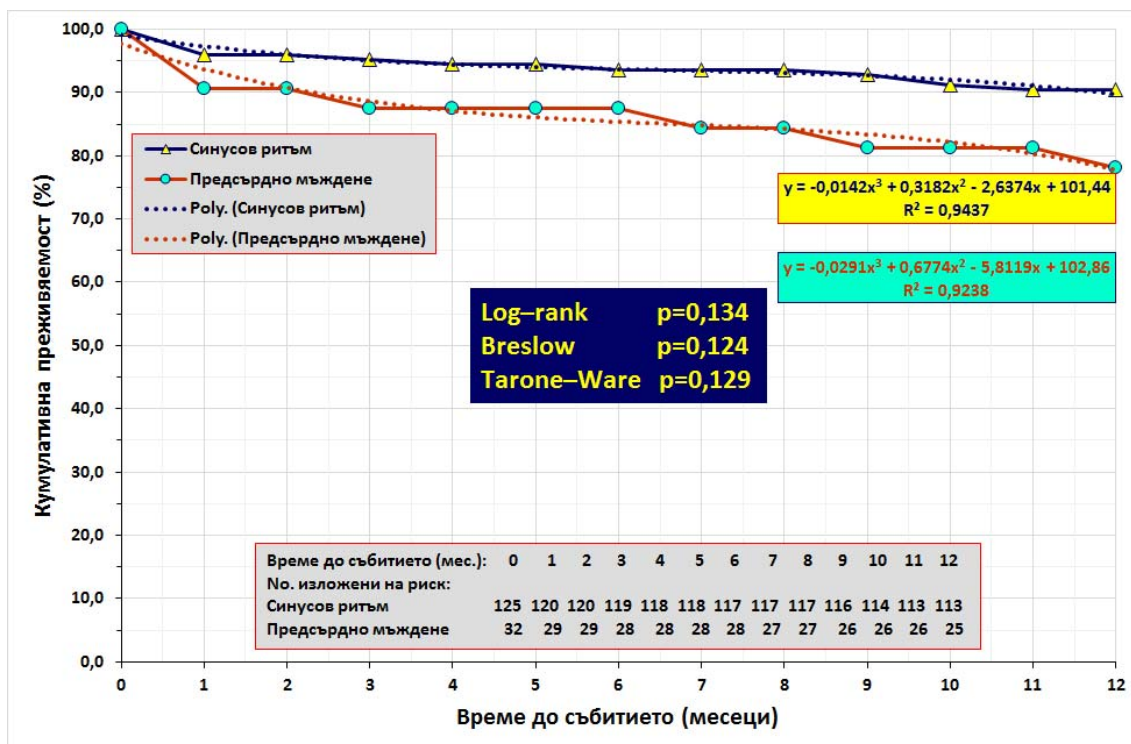
Симптомите на СН често персистират, независимо от контрола на СЧ и тези болни имат показания за АокП.

Анализ на преживяемостта

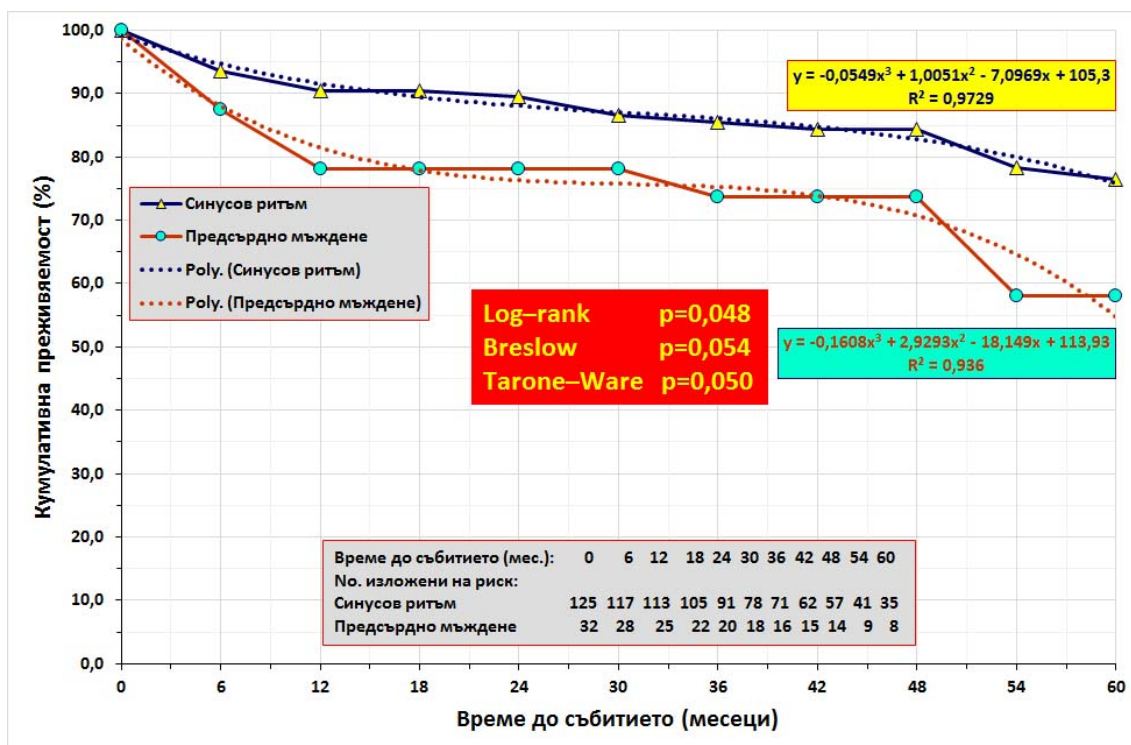
По данни от настоящото проучване, предоперативно ПМ е установено при 32 от изследваните 157 болни (20,4%). Кривите на преживяемостта за болните с ПМ и тези със СР се разделят рано. Преживяемостта след АокП определено е в полза на пациентите, които предоперативно са със синусов ритъм. В хода на проследяването дивергентността на кривите на преживяемостта показва тенденция към нарастване. Разделянето на кривите на Kaplan-Meier достига статистическа достоверност на 5-та година след АокП (Log-rank, $p=0,048$), която се задържа до 8-та година от операцията, с тенденция към допълнително нарастване (Log-rank, $p=0,022$) (Фиг. 25, Фиг. 26, Фиг. 27 и Фиг. 28).



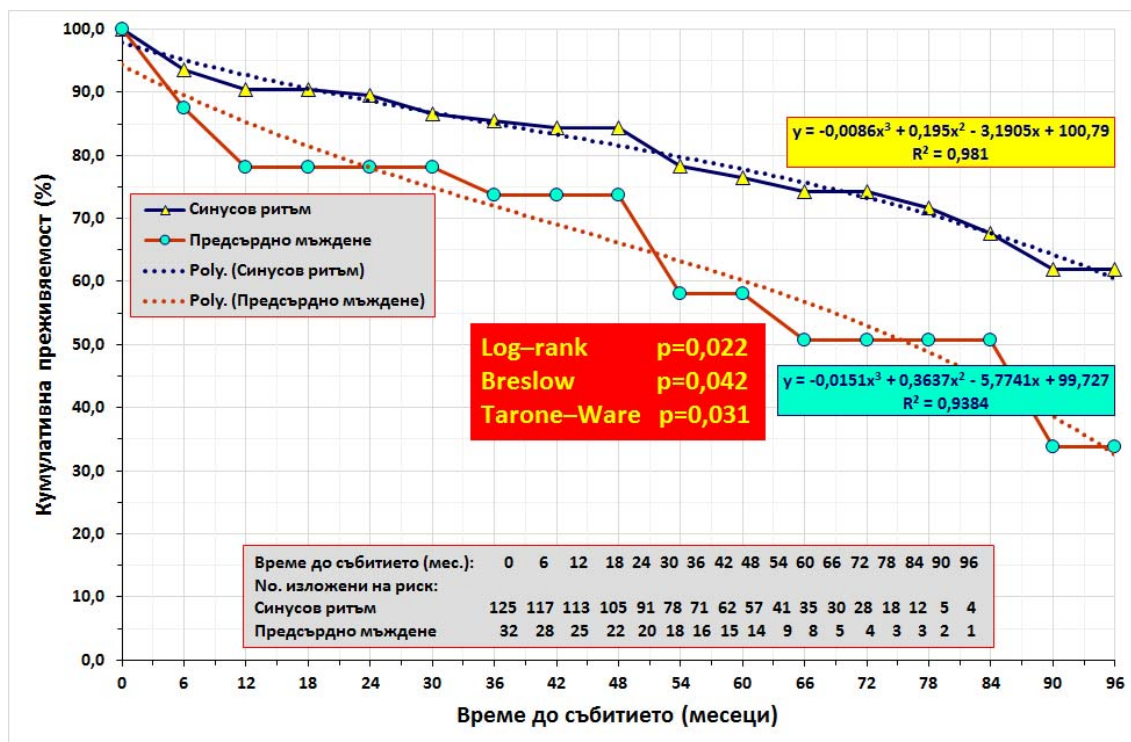
Фигура 25. Предоперативен сърдечен ритъм и 90-дневна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста АоС. Синусов ритъм vs предсърдно мъждене.



Фигура 26. Предоперативен сърдечен ритъм и 1-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста Аос. Синусов ритъм vs предсърдно мъждене.



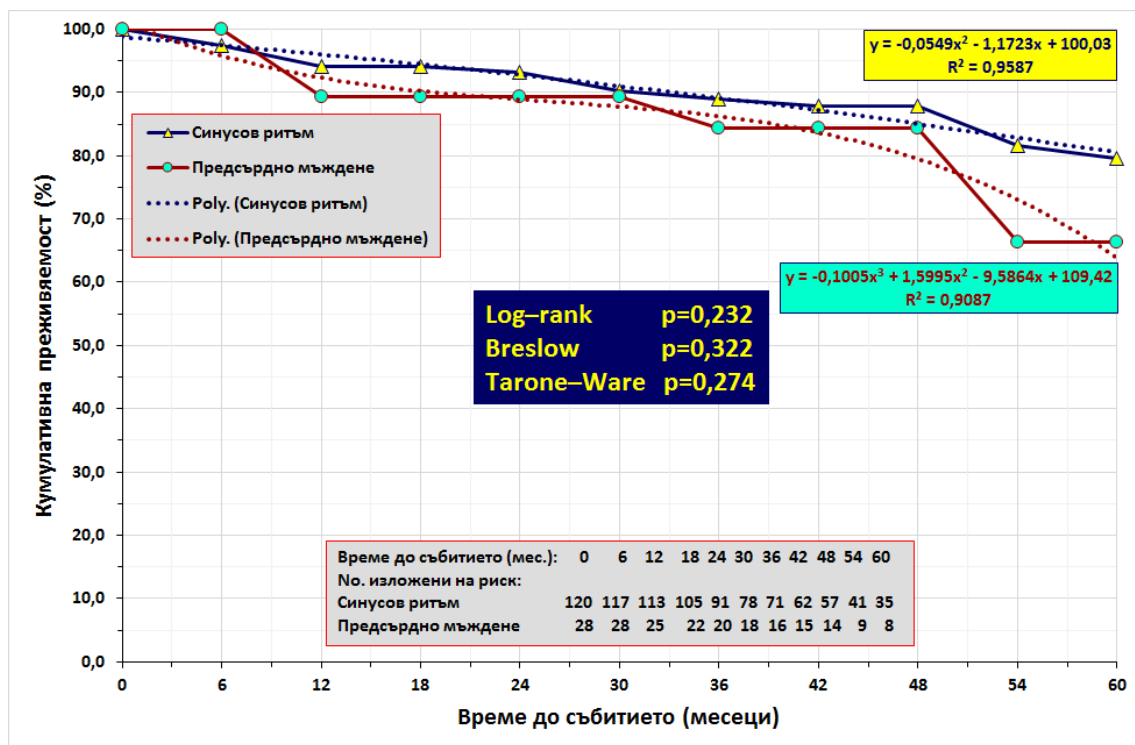
Фигура 27. Предоперативен сърдечен ритъм и 5-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста Аос. Синусов ритъм vs предсърдно мъждене.



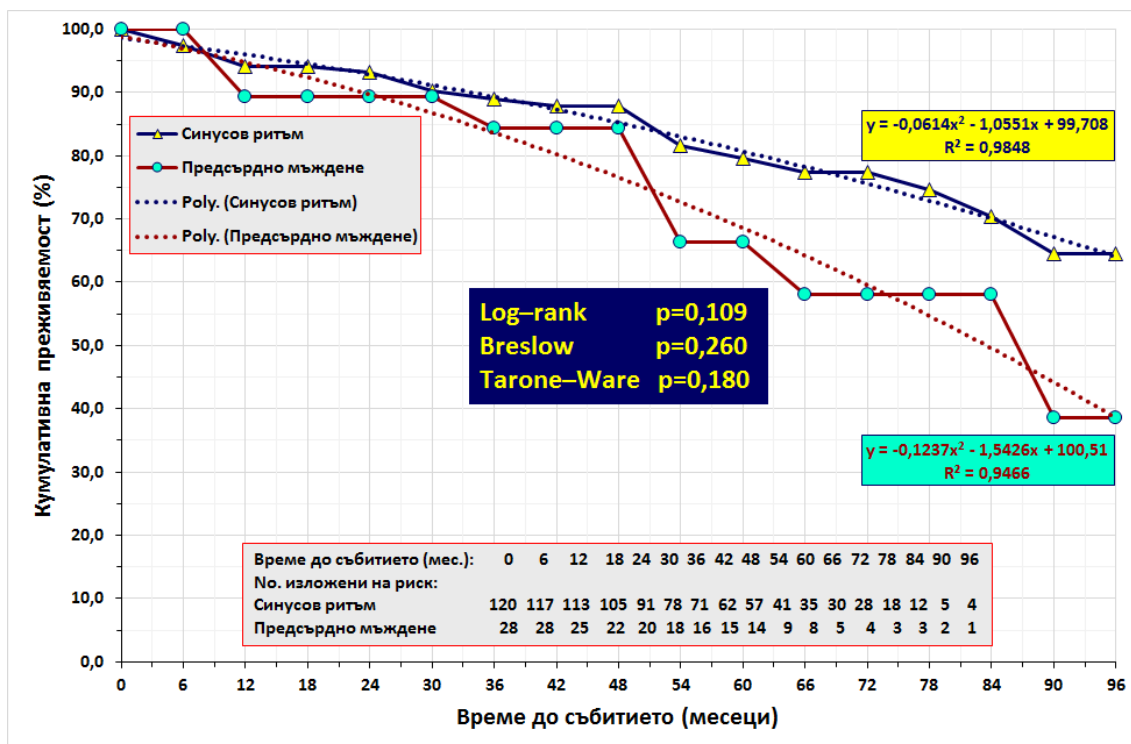
Фигура 28. Предоперативен сърдечен ритъм и 8-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста Аос. Синусов ритъм vs предсърдно мъждене.

За да изключим потенциалното влияние на интра- и периперативните събития върху общата преживяемост след АокП при оперираните пациенти с Аос, от общия брой на болните включени в проучването (n=157), извадихме случаите, загинали интра- и периперативно, т. е. вътреболничната смъртност (n=9). След това анализирахме отново преживяемостта по метода на Kaplan-Meier при сравняване на двете подгрупи – пациентите със СР vs болните с ПМ. При изследването на така подбраната група резултатите се промениха. Най-напред следва да се отбележи, че анализ на преживяемостта по Kaplan-Meier за 3-ти месец (90-ти ден), 1-ва година и 3-та година след АокП, не можа да се направи поради крайно недостатъчния брой на таргетни събития (екзитус) в подгрупата с ПМ на посочените етапи от проследяването. Анализът на преживяемостта се извърши за 5-годишен и 8-годишен срок на проследяване след АокП.

Кривите на преживяемостта след АокП се разделят сравнително късно – на първата година след операцията и след това, до края на 5-та година остават разделени, в полза на пациентите със СР, но дивергентността им е слабо изразена и не достига статистическа достоверност (Log-rank, $p=0,232$). От 5-та година нататък, при проследяването до края на 8-ма година, кривите на Kaplan-Meier устойчиво следват дивергентен ход, но тази тенденция, поне на посочения етап, не достига статистическа значимост (Log-rank, $p=0,109$). Преживяемостта видимо е по-добра при пациентите със СР в сравнение с болните с предоперативно ПМ, въпреки че това не получава статистическо потвърждение. Най-вероятно, този резултат се дължи на недостатъчния брой на пациентите в подгрупата с ПМ и съответно, на по-малкия брой на таргетни събития там (Фиг. 29 и Фиг. 30).



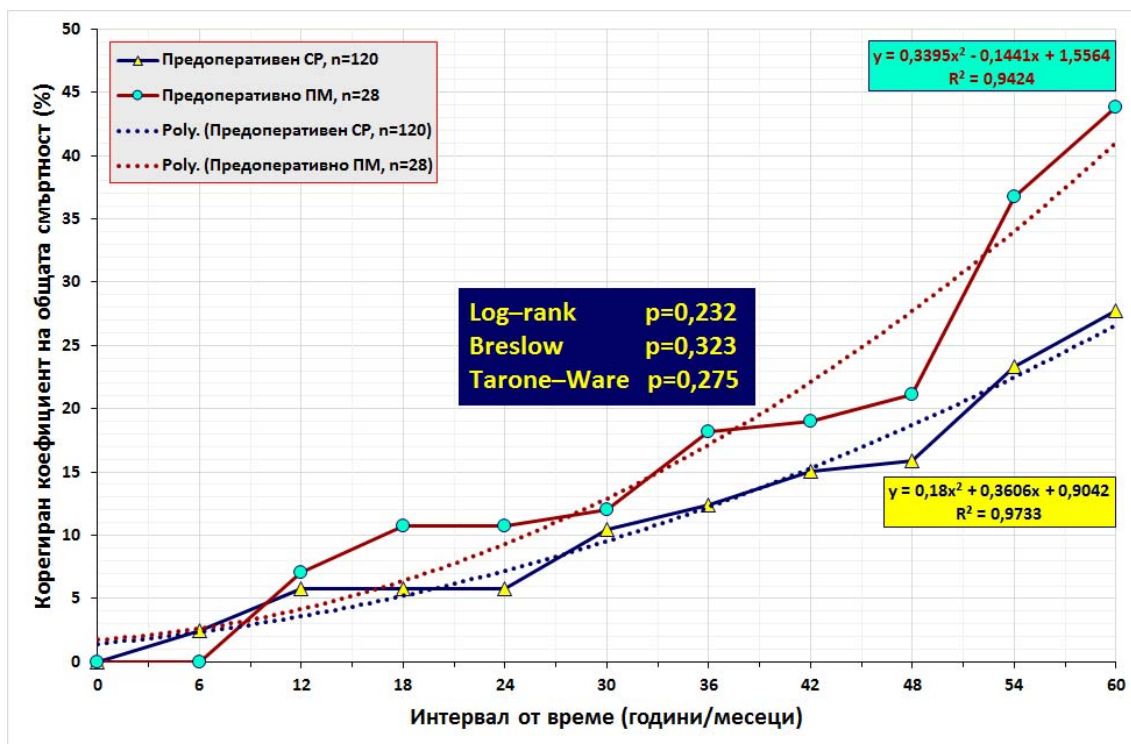
Фигура 29. Предоперативен сърдечен ритъм и 5-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 148 болни с чиста АоС. Синусов ритъм vs предсърдно мъждене. Вътреболничната смъртност е изключена.



Фигура 30. Предоперативен сърдечен ритъм и 8-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 148 болни с чиста АоС. Синусов ритъм vs предсърдно мъждене. Вътреболничната смъртност е изключена.

Анализ на смъртността

Във връзка с изложените вече аргументи (специфичен етиологичен профил на ранната смъртност и потенциална патогенетична връзка на смъртта с интра- и периоперативните събития), при анализа на смъртността, от общия брой на болните в проучването ($n=157$), предварително изключихме случаите, загинали интра- и периоперативно, т. е. вътреболничната смъртност ($n=9$). Пациентите с предоперативно ПМ останаха 28 (18,9%), а пациентите с предоперативен СР – 120 (81,1%) от всички 148 болни. От 9 случая на вътреболнична смъртност, 4 болни са били с предоперативно ПМ ($n=4$), а останалите 5 – с предоперативен СР ($n=5$). На фигура 31 са показани кривите на смъртността, отразяващи динамичната промяна на коефициентите на смъртност, коригирани за броя проследени пациенти.



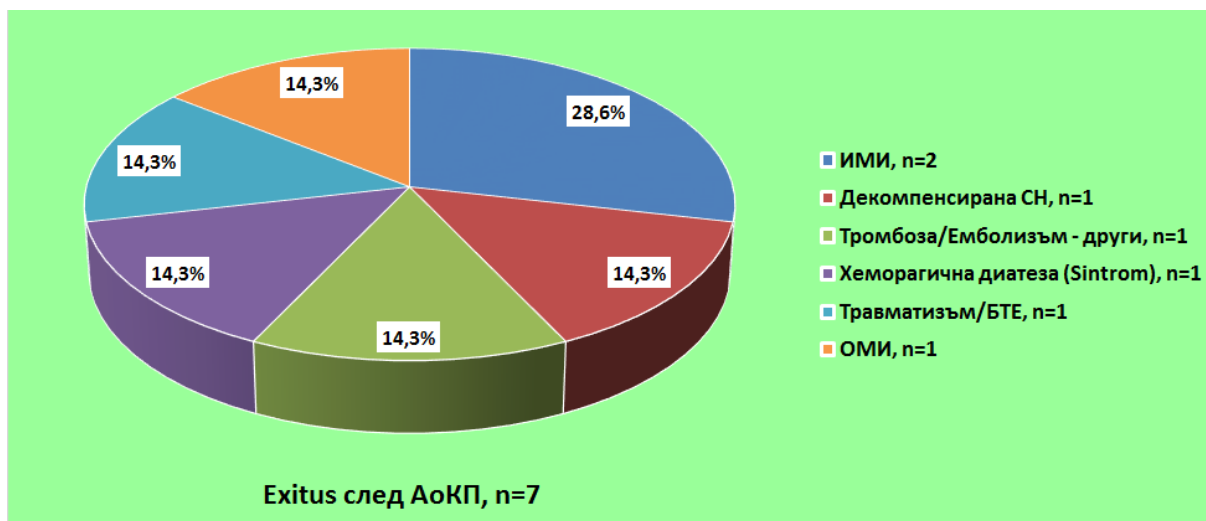
Фигура 31. Обща смъртност по години след хирургично АокП по повод на чиста АоС при 148 пациента. Предсърдно мъждене vs синусов ритъм. Вътреболничната смъртност е изключена.

Двете криви се разделят от самото начало и следват дивергентен ход при проследяването във времето. Очевидна е тенденцията за по-висока смъртност при болните с предоперативно ПМ, в сравнение с пациентите, които предоперативно имат СР. Дивергирането на кривите на смъртността във времето, проследено до 5-та година след сърдечната операция, обаче, не достига статистическа достоверност (Log-rank; $p=0.232$), най-вероятно поради малкия брой на изследваните пациенти и малкия брой наблюдавани събития. Друга възможна причина за липсата на статистически значима разлика между кривите на преживяемостта при болните с ПМ и тези със СР, вероятно е свързана с обстоятелството, че изследваните в проучването болни нямат значима в хемодинамично отношение клапна патология (митрална и/или трикуспидална), както нямат и коронарна болест на сърцето. Това без съмнение атенюира (редуцира) негативния импакт на

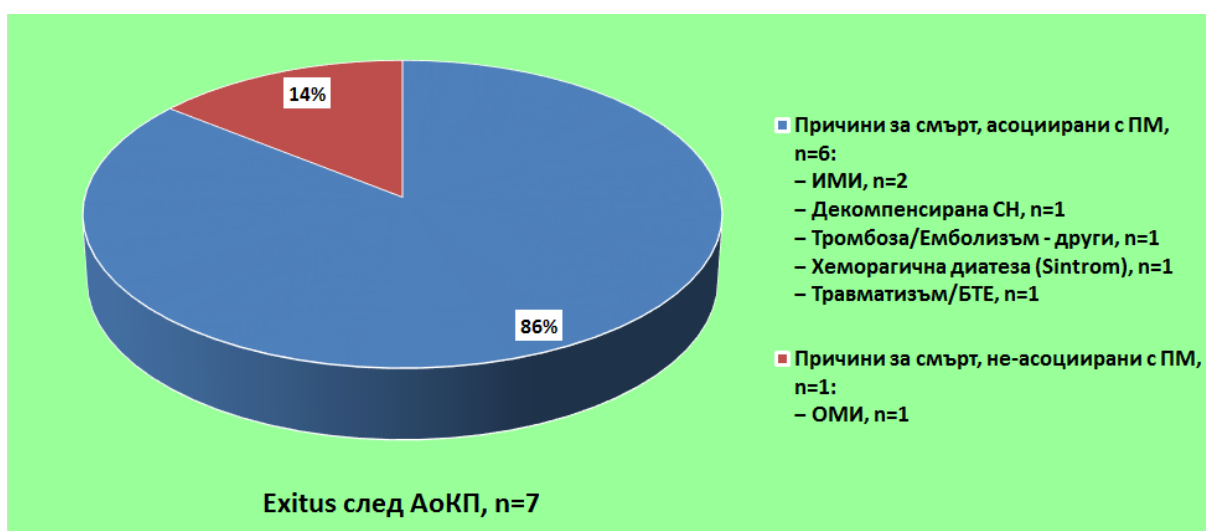
ПМ върху сърдечната хемодинамика при изследваните пациенти. Възможно е влиянието на ПМ върху преживяемостта, респективно върху смъртността, да е опосредствано от несърдечната коморбидност – ИМИ, хеморагична диатеза (синтром), тромбоемболизъм (артериален или венозен).

Интерес представлява етиологичния профил на смъртността при пациентите с предоперативно ПМ. От болните с предоперативно ПМ (n=32), до края на 5-та година умират 11 човека (n=11). Четири от тези 11 болни загиват интра- и периперативно – вътреболнична смъртност (n=4). На анализ подложихме останалите 7 починали пациенти.

На фигура 32 е представена структурата на извънболничната, 5-годишна смъртност след хирургично АоКП по повод на чиста АоС, при починалите 7 болни с предоперативно ПМ. Възможната асоциираност на предоперативното ПМ с основната причина за смърт след АоКП в извънболничния период, при пациентите с чиста АоС е показана на фигура 33. От анализа на данните представени на фигури 32 и 33, се вижда, че спектърът от причини за смърт при оперираните болни с чиста АоС е твърде разнороден. Важно е да се отбележи, че независимо от представената етиологична разнородност, при 6 от изследваните 7 случая, основната причина за леталния изход след АоКП е асоциирана патогенетично с предоперативното ПМ.



Фигура 32. Структура на извънболничната смъртност след хирургично AoKP по повод на чиста AoC, според причините на екзитуса, за 5-годишен период при пациентите с предоперативно ПМ. Вътреболничната смъртност е изключена.



Фигура 33. Патогенетична асоциираност на предоперативното ПМ с основната причина за смърт след AoKP по повод на чиста AoC, в извънболничния период, при 5-годишно проследяване. Вътреболничната смъртност е изключена.

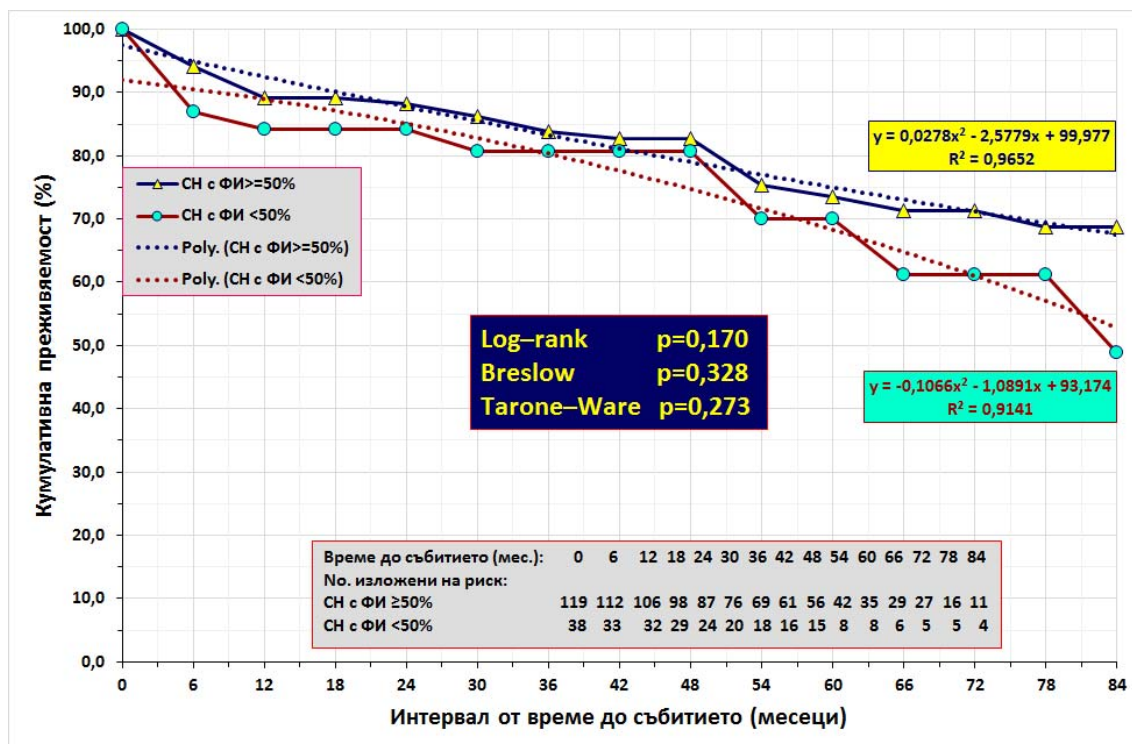
Интересно е, че при анализа на вътреболничната смъртност (n=4), през ранния следоперативен период, също установихме патогенетична асоциираност между предоперативното ПМ и основната причина за смърт след AoKP по повод на чиста AoC при 3 от починалите 4 болни.

Тези констатации насочват към съществения извод, че точната и ранна диагноза и навреме приложеното оперативно лечение, преди изявата на ПМ в хода на естествената еволюция на АоС, са от ключово значение за намаляване на смъртността и съответно, за подобряване на прогнозата след АоКП при тези пациенти, както в ранния, така и в късния следоперативен период.

Сърдечна недостатъчност

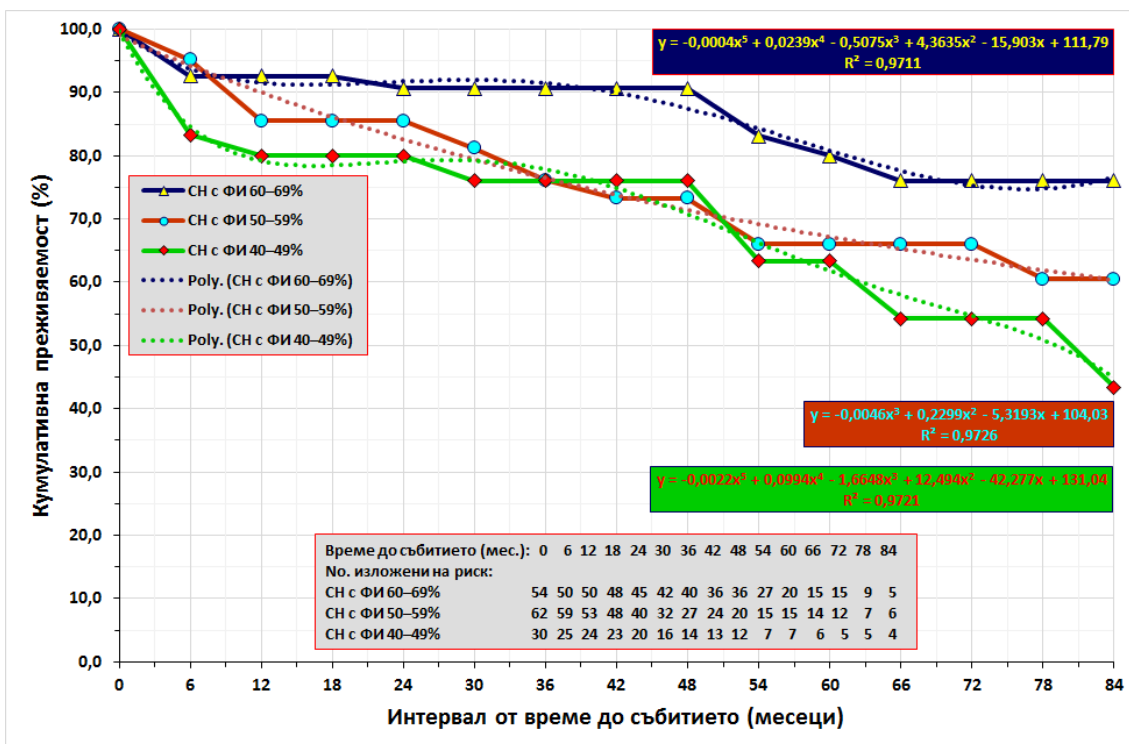
Анализ на преживяемостта

При обработката на данните, най-напред анализирахме цялата група от 157 болни. Всички изследвани пациенти имат клинично манифестирана СН, което представлява и част от показанията за предприемане на хирургично лечение – АоКП. При 119 от болните се касае за СН с ФИ $\geq 50\%$, а при останалите 38 – за СН с ФИ $< 50\%$. На фигура 34 е показана в сравнителен план 7 годишната преживяемост след хирургично АоКП при оперираните пациенти с чиста АоС, разделени на 2 групи – СН с ФИ $\geq 50\%$ vs СН с ФИ $< 50\%$. От показаните на фигура 59 криви на преживяемостта по Kaplan-Meier, е очевидна тенденцията към по-добра преживяемост при пациентите със СН и ФИ $\geq 50\%$ в сравнение с болните със СН и ФИ $< 50\%$. Тази тенденция не достига статистическа значимост (Log-rank, $p=0.170$).

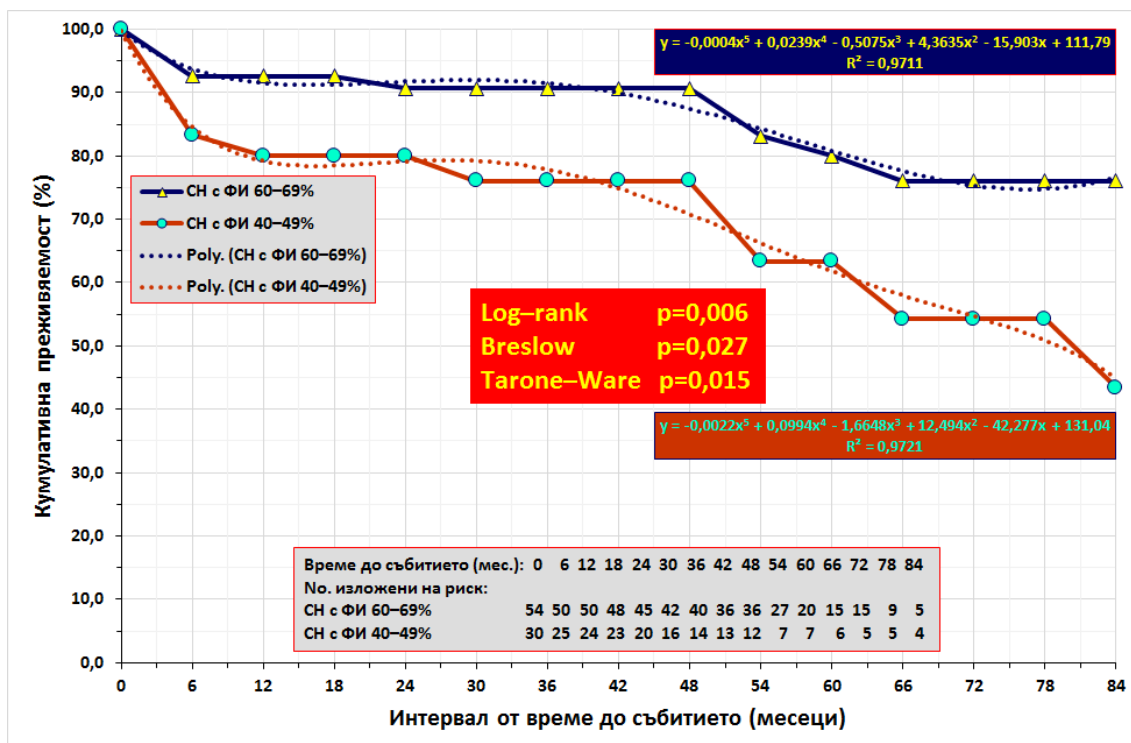


Фигура 34. Предоперативна СН и 7-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста Аос. СН с ФИ $\geq 50\%$ vs СН с ФИ $< 50\%$.

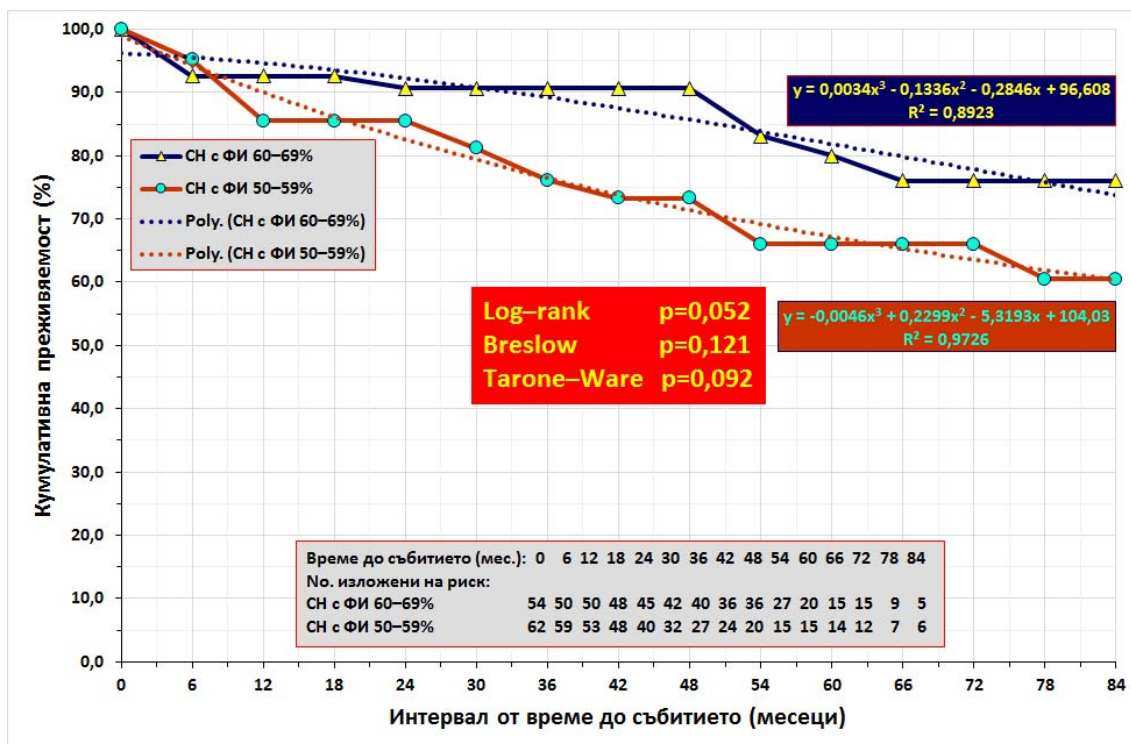
В съвременната научна литература липсва консенсус по въпроса за разделителната граница по отношение на категорията „запазена ФИ“ – 40% или 50%, при дефиниране на СН. От друга страна, броят на пациентите в проучването е сравнително неголям ($n=157$). Анализът на преживяемостта обхваща само болните със СН и ФИ $\geq 40\%$. На фигури 35, 36, 37 и 38 е представен сравнителен анализ на преживяемостта между отделни подгрупи пациенти от кохортата на болните със СН и запазена систолна функция (ФИ $\geq 40\%$). За целите на анализа, се обособиха 3 подгрупи от пациенти оперирани (хирургично АокП) по повод на чиста Аос – болни със СН и ФИ 60–69%, болни със СН и ФИ 50–59% и болни със СН и ФИ 40–49%.



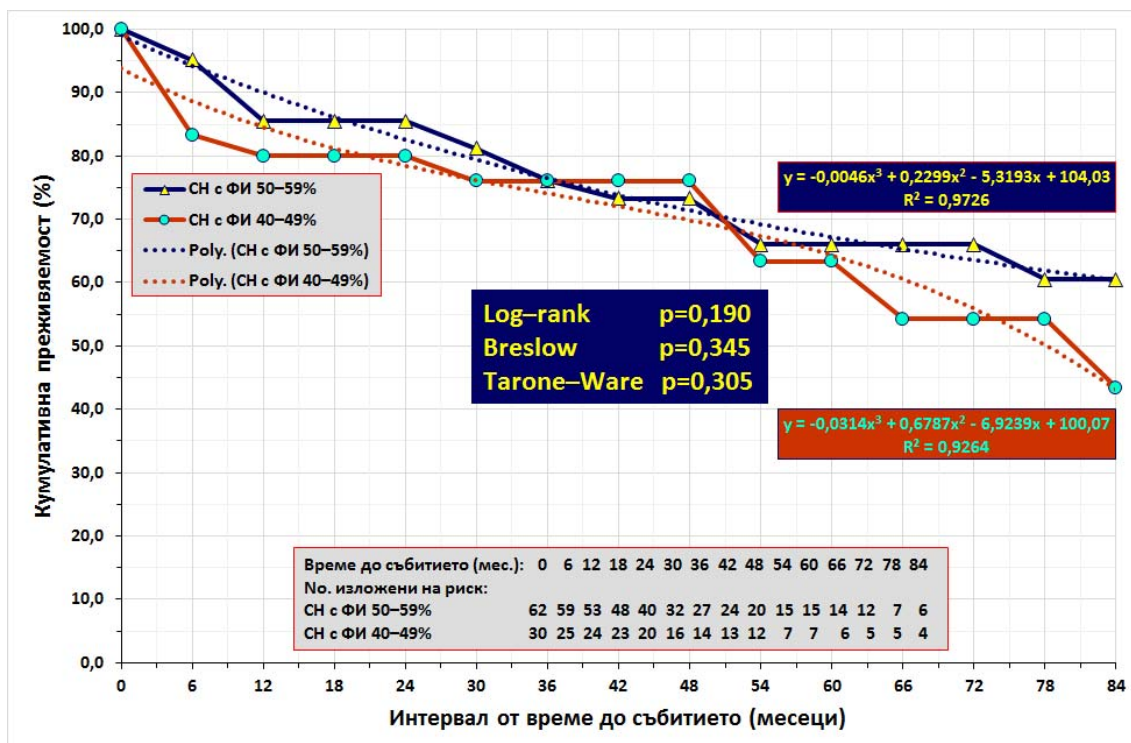
Фигура 35. Предоперативна СН със запазена ФИ и 7-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 146 болни с чиста АоС. СН с ФИ 60-69%, vs СН с ФИ 50-59% vs СН с ФИ 40-49%.



Фигура 36. Предоперативна СН със запазена ФИ и 7-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 84 болни с чиста АоС. СН с ФИ 60-69% vs СН с ФИ 40-49%



Фигура 37. Предоперативна СН със запазена ФИ и 7-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 116 болни с чиста АоС. СН с ФИ 60-69% vs СН с ФИ 50-59%.



Фигура 38. Предоперативна СН със запазена ФИ и 7-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 92 болни с чиста АоС. СН с ФИ 50-59% vs СН с ФИ 40-49%.

Сравнителният анализ между кривите на общата преживяемост на Kaplan-Meier за всяка от изследваните подгрупи от пациенти се извърши с помощта на Log-rank статистиката. Общата преживяемост след хирургично АокП по повод на чиста АоС при пациентите със СН с ФИ 60–69% се различава статистически достоверно от преживяемостта сред оперираните със СН и ФИ 40–49% (Log-rank, $p=0.006$), както и от преживяемостта сред оперираните със СН и ФИ 50–59% (Log-rank, $p=0.052$), като във втория случай достоверността е гранична. От друга страна, с направените изчисления, ние не установихме статистически достоверна разлика по отношение на преживяемостта след хирургично АокП по повод на чиста АоС при пациентите със СН и ФИ 50–59% в сравнение с преживяемостта при оперираните със СН и ФИ 40–49% (Log-rank, $p=0.190$, NS).

Създава се впечатление, което насочва към хипотезата, че разликите в преживяемостта след хирургично АокП по повод на чиста АоС сред пациентите със СН и т. нар. „запазена“ систолна функция, зависят от параметрите на систолната функция на ЛК – изявяват се с нарастване на нивото на ФИ и достигат статистическа достоверност при ФИ $\geq 60\%$. Основателен е въпросът, дали зад т. нар. „запазена“ систолна функция на ЛК при болните с АоС, не се крие всъщност систолна дисфункция? С други думи, получените резултати от анализа на преживяемостта, дават основание да се постави на обсъждане хипотезата за прогностичната стойност на систолната функция, респективно дисфункция, при пациентите с чиста АоС и диастолна СН.

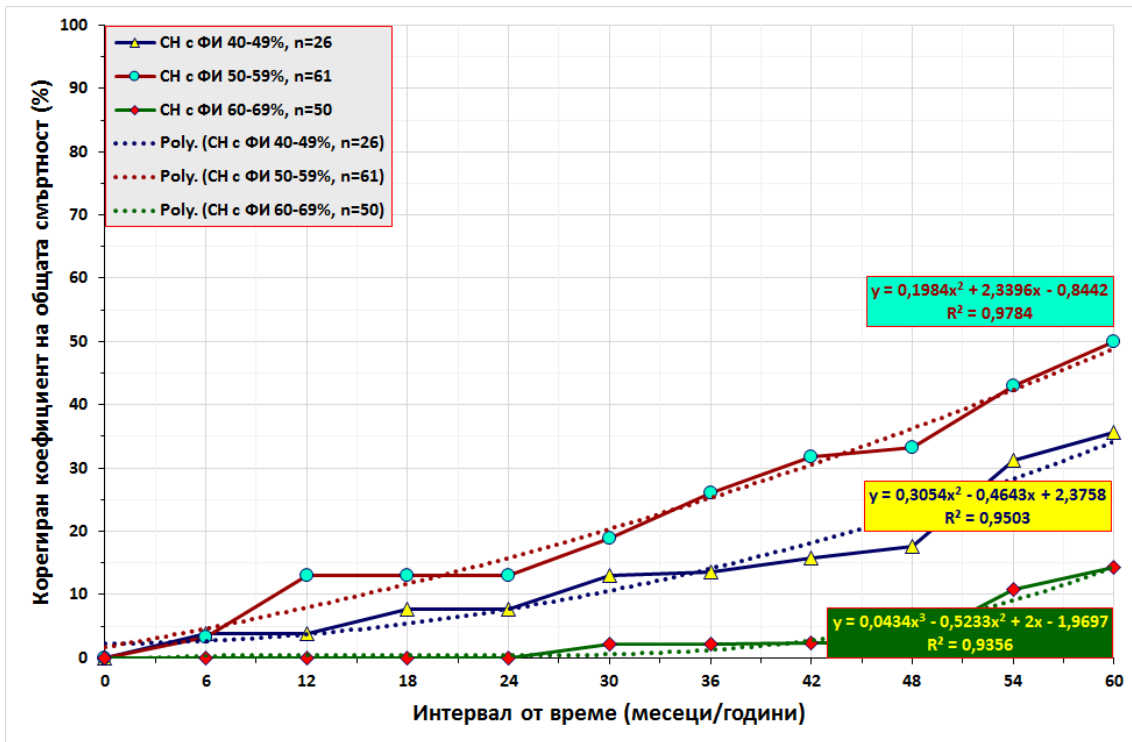
Анализ на смъртността

Във връзка със специфичния етиологичен профил на ранната смъртност и потенциална патогенетична връзка на смъртта с интра- и периперативните събития, при анализа на смъртността, от общия брой на болните в проучването ($n=157$), предварително извадихме случаите,

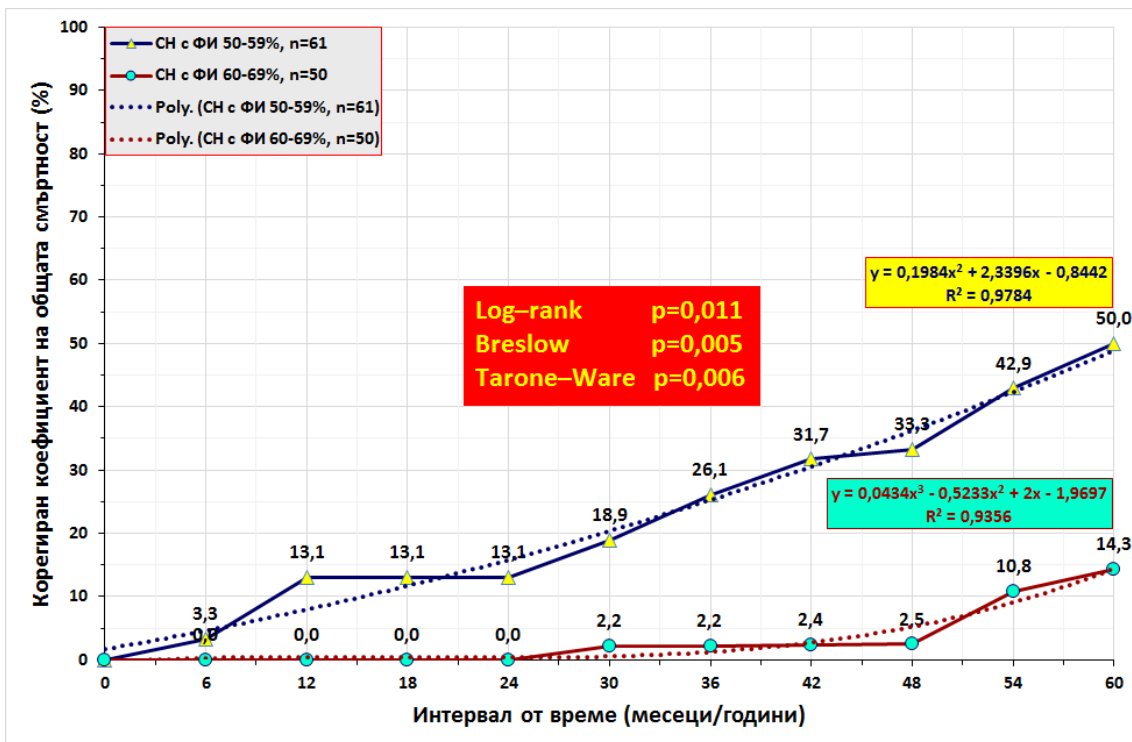
загинали интра- и периоперативно, т. е. вътреболничната смъртност (n=9). По-нататък, анализирахме оставащите 148 пациента (n=148).

Пациентите със СН и ФИ <40% (n=8) не бяха включени в анализа на смъртността поради крайно недостатъчния брой за обособяване на самостоятелна подгрупа. Още 3 болни (n=3) от групата със СН и ФИ ≥40%, бяха изключени допълнително от анализа на смъртността, поради това, че се оказаха извън 95-ти перцентил при сортирането на пациентите според стойностите на ФИ. В крайна сметка, анализът на смъртността обхваща само болните със СН и ФИ ≥40% (n=137). На фигури 39, 40 и 41 е представен в графичен вид сравнителния анализ по отношение на общата смъртност (All-cause mortality) между отделни подгрупи пациенти от кохортата на болните със СН и запазена систолна функция (ФИ ≥40%). За целите на анализа, се обособиха 3 подгрупи от пациенти, оперирани (хирургично АокП) по повод на чиста АоС – болни със СН и ФИ 60–69%, болни със СН и ФИ 50–59% и болни със СН и ФИ 40–59%.

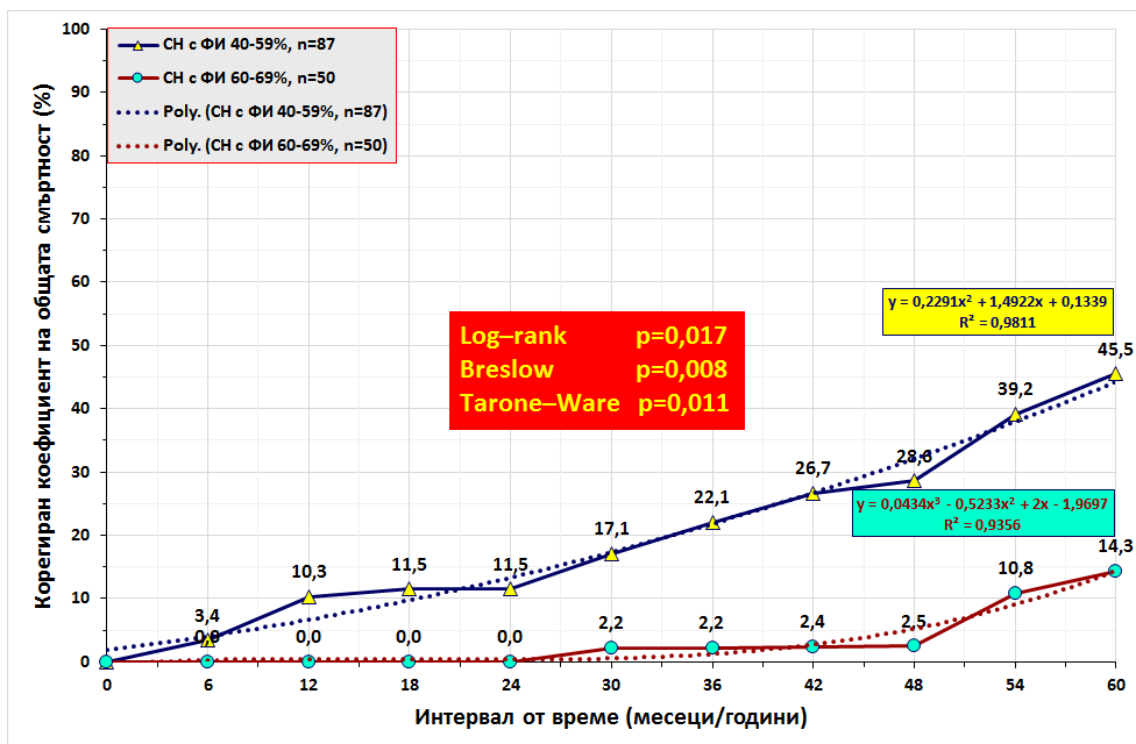
Сравнителният анализ между кривите на общата смъртност за всяка от изследваните подгрупи от пациенти се извърши с помощта на Log-rank статистиката. Общата смъртност след хирургично АокП по повод на чиста АоС при пациентите със СН и ФИ 60–69% е по-малка и се различава статистически достоверно от смъртността сред оперираните със СН и ФИ 50–59% (Log-rank, p=0.011) (Фиг. 40), както и от смъртността сред оперираните със СН и ФИ 40–59% (Log-rank, p=0.017) (Фиг. 41).



Фигура 39. Обща смъртност по години след хирургично АокП по повод на чиста Аос при болни със СН и запазена систолна функция. ФИ 40-49% vs ФИ 50-59% vs ФИ 60-69%.



Фигура 40. Обща смъртност по години след хирургично АокП по повод на чиста Аос при болни със СН и запазена систолна функция. ФИ 50-59% vs ФИ 60-69%.



Фигура 41. Обща смъртност по години след хирургично АокП по повод на чиста Аос при болни със СН и запазена систолна функция. ФИ 40-59% vs ФИ 60-69%.

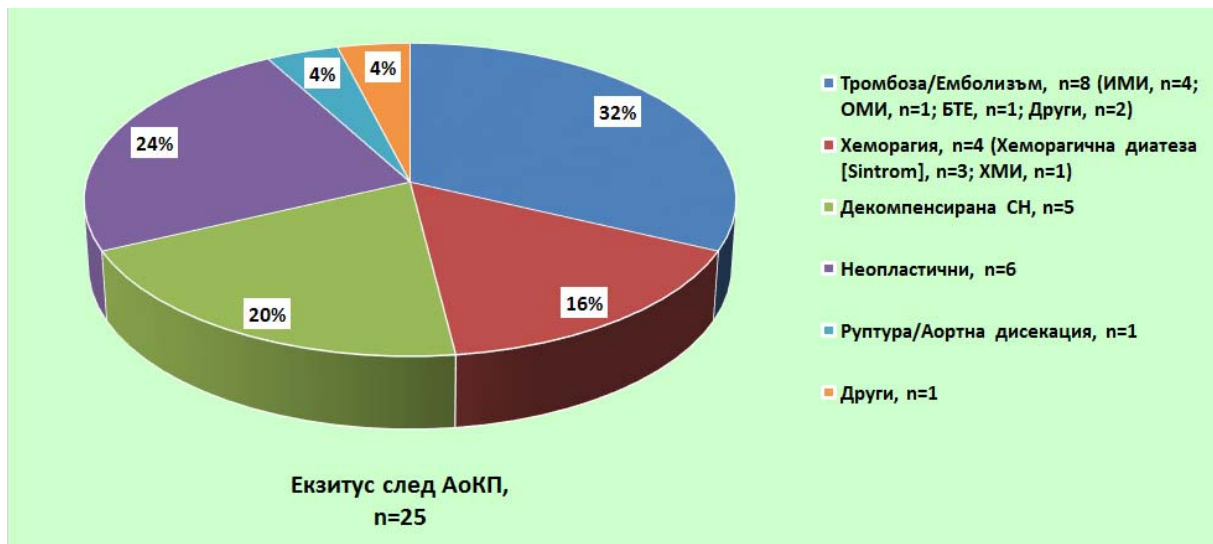
От анализа на данните се създава впечатление, че смъртността след хирургично АокП по повод на чиста Аос при пациентите със СН и запазена ФИ, като тенденция, зависи обратно пропорционално от величината на ФИ. Тази находка е логична и не представлява изненада.

Това, което обаче, представлява изненада е обстоятелството, че статистически достоверна разлика между кривите на смъртността се установява за онези подгрупи от пациенти със СН и запазена ФИ, разделителната граница между които, по отношение на ФИ, е 60% (а не 50% или 40%!).

Важно е да се осмисли, че когато се дискутират категориите „запазена ФИ“ и „редуцирана ФИ“ в светлината на съвременните препоръки за диагноза и лечение на СН, това се отнася по принцип за всички болни със СН, независимо от етиологията на синдрома. На

практика, в ежедневната работа, разделителната граница от 50% по отношение на категорията „запазена ФИ“, се екстраполира върху всички пациенти със СН, независимо от подлежащата патология, в това число и върху пациентите с АоС. Тук основателно възникват някои въпроси. Правилно ли е да се постъпва по този начин, от методологична гледна точка? Има ли достатъчно аргументи, които да мотивират въвеждането на алтернативен подход и какъв да бъде той? Подобни разсъждения и въпроси насочват към преосмисляне на прилагания днес модел за класификация на пациентите със СН. Възможно е, диагностичните категории, използвани днес – HFpEF и HFrEF, да не отразяват съвсем точно подлежащия патофизиологичен механизъм на СН при отделния пациент. Как ще изглежда една нова таксономична класификация на СН, на сегашния етап, ние не знаем, а и този въпрос излиза извън целите и задачите на настоящата работа. Същественото на този етап, е идеята за необходимостта от рекласификация на СН.

На фигура 42 е представена структурата на извънболничната смъртност след хирургично АоКП по повод на чиста АоС. Касае се за болни със СН и запазена ФИ (HFpEF). Пациентите са проследени в продължение на 5-годишен период. От фигура 42 се вижда добре, че сред причините за извънболнична смърт, разпределени по нозологични категории, най-голям е относителния дял (n=8; 32%) на тромботичните усложнения. На следващо място по честота, като причини за смърт стоят неопластичните заболявания (n=6; 24%) и декомпенсираната СН (n=5; 20%), следвани от хеморагичните усложнения (n=4; 16%), случаите на Руптура/АоДис (n=1; 4%) и случаите под рубриката „Други“ (n=1; 4%) (Фиг. 42).



Фигура 42. Структура на извънболничната смъртност след хирургично АокП по повод на чиста АоС, при пациентите с HFpEF за 5-годишен срок на проследяване. Причините за смърт са представени по нозологични категории.

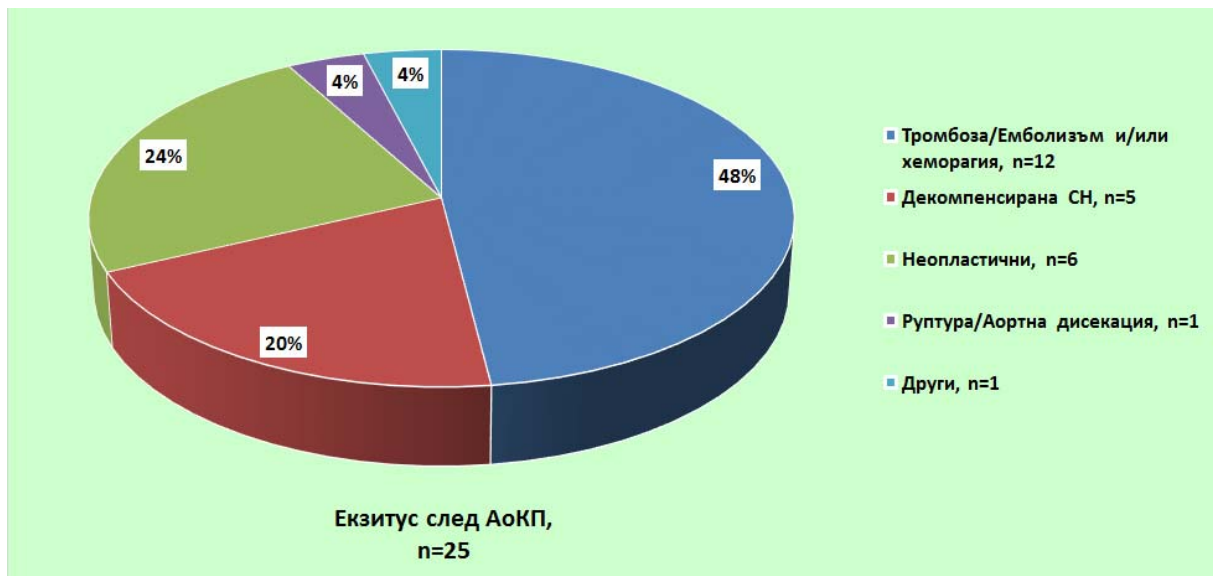
Важно е да се отбележи, че всички починали болни с чиста АоС (n=25) приживе са имали СН със запазена ФИ (HFpEF), но само при 5 (20%) от тези болни сърдечната декомпенсация е била идентифицирана, като основна причина за летален изход в рамките на 5-годишното проследяване след АокП. При останалите 20 (80%) от починалите болни със СН и запазена ФИ, основната причина за летален изход е била друга болест, а не сърдечната декомпенсация.

Може да се обобщи, че оперираните (хирургично АокП) пациенти по повод на чиста АоС, живеят със СН, но сравнително рядко умират от декомпенсирана СН. Очевидно структурата на извънболничната смъртност след хирургично АокП по повод на чиста АоС е със специфичен профил (Фиг. 42).

Анализът и познаването на основните причини за смърт след хирургично АокП по повод на чиста АоС дава основание за: (1) Редефиниране на понятието „основна причина за смърт“ (което е удобно за

анализ и документиране на терминални събития, *post factum*) с въвеждане на термина „следоперативна коморбидност с висок риск от летален изход“ (което ще даде възможност за диагноза, лечение, стратифициране на риска и превенция преди настъпването на терминалното събитие, *ante factum*); (2) Класифициране на следоперативната коморбидност с висок риск от летален изход по нозологични категории. В конкретен план, при изследваната в настоящото проучване кохорта от пациенти, следоперативната коморбидност с висок риск от летален изход, представена по нозологични категории би изглеждала по следния начин: (1) Тромбоза/Емболизъм; (2) Хеморагични събития; (3) Декомпенсирана СН; (4) Неопластични; (5) Руптура/Аортна дисекация; (6) Други.

Анализът на следоперативната коморбидност с висок риск от летален изход при оперираните пациенти с чиста АоС, показва че тромбозата и хеморагиите, като две страни на единен съдово-тромботичен континуум, с тясно преплитане на про- и антикоагулантни взаимодействия, имат отношение към леталния изход при около половината ($n=12$; 48%) от всички 25 случая на екзитус. За клиничната и амбулаторна практика това означава, че, лечебното повлияване на тромбогенезата в двете възможни посоки –анти- и протромбогенно, се прави от лекаря в ежедневието при всеки втори болен след хирургично АоКП повод на АоС (Фиг. 43).



Фигура 43. Структура на извънболничната смъртност след хирургично АокП по повод на чиста АoS, при пациентите с HFpEF за 5-годишен срок на проследяване. Причините за смърт са представени по нозологични категории. Формулиран е композитния показател „Тромбоза/Емболизъм и/или хеморагия“.

Познаването на специфичния профил и структурата на извънболничната смъртност след хирургично АокП по повод на чиста АoS и въвеждането на нозологичните категории на „следоперативна коморбидност с висок риск от летален изход“, ще даде възможност за адекватно и избирателно насочване на диагностичната и лечебна дейност, както и на грижите за пациента в следоперативния период към високорисковите състояния, съобразено със специфичния им профил. Идеята е да се потърси и намери допълнителен резерв за подобряване на прогнозата след хирургично АокП при пациентите с чиста АoS.

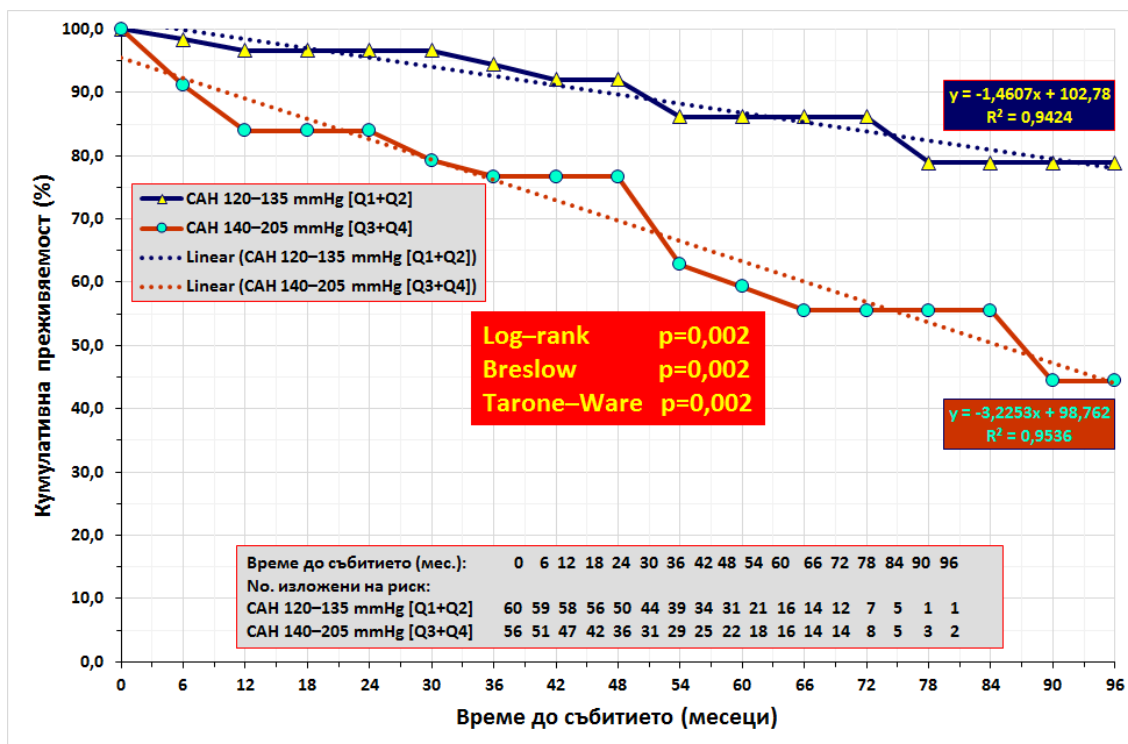
Хипертонична болест

Днес все повече се налага виждането, че АХ се среща много често, като придружаващо заболяване при пациентите с клапна АoS, отколкото се е предполагало първоначално. На практика, това означава, че при отделния пациент, двете заболявания съществуват едновременно за

продължителен период от време, до извършването на АокП. Имплантацията на изкуствена клапна протеза преодолява само една част от насрещния товар пред ЛК (фиксираната механична обструкция на клапно ниво), като останалата част от патологично високия насрещен товар пред ЛК, който е свързан с АХ остава. Както е известно от пропедевтиката, *ниските стойности* на систолното и пулсовото кръвно налягане са емблематични (маркантни) белези на високостепенната клапна АоС (“*pulsus parvus et tardus*”!). Оказва се, че в ежедневната практика е доста трудно да се оцени реалната честота, с която АХ се среща, като придружаващо заболяване при пациентите с АоС. След хирургично АокП, съществува тенденция към *клинично манифестиране на АХ* с изява на високостепенна и в много от случаите трудна за контрол *постоперативна хипертония*. Последното е във връзка с нарастване (възстановяване) на дебита след отстраняване на механичната обструкция за изгонване на кръвта от ЛК, респективно – редукция на насрещния товар на ЛК за сметка на механичната компонента. В патогенезата на постоперативната АХ участват още следните фактори – серумни катехоламини, ренин, ангиотензин, вазопресин, хиперсимпатикотония. Постоперативната АХ се дефинира, като СрАН $\geq 105\text{mmHg}$ и/или нарастване на САН $\geq 20\text{mmHg}$ спрямо изходното и/или САН $\geq 140\text{mmHg}$. Основателен е въпросът – как практически да разпознаем наличието на АХ, като придружаващо заболяване и, съответно да оценим нейния товар върху хемодинамичния статус при болните с високостепенна клапна АоС, на които предстои да се извърши хирургично АокП? Както се посочи по-горе, след хирургично АокП, съществува тенденция към *клинично манифестиране на АХ* с изява на високостепенна и в много от случаите трудна за контрол *постоперативна хипертония*. Въз основа на това разбиране, решихме да използваме изявата на постоперативна хипертония след хирургично АокП при оперираните пациенти с клапна АоС, като сурогатен маркер за

разпознаване на предоперативна АХ, като коморбидно състояние при тези болни. Оценката на типа и тежестта на хипертоничната реакция при всеки от оперираните болни с клапна АоС, се извърши посредством мониториране на систолното АН (САН) и на средното АН (СрАН) през ранния следоперативен период.

Най-напред ще изследваме типа и тежестта на постоперативната хипертензивна реакция според критерия „сistolно АН“. При обработката на материала, след съответно сортиране на данни, от общия брой на оперираните пациенти (n=157), извадихме болните, при които в ранния следоперативен период е регистрирана немедикаментозна хипотония и/или СНСД (n=41). При болните, които остават (n=116), систолното АН беше със стойности ≥ 120 mm Hg. Тази група от пациенти (n=116) разделихме на квартали и извършихме сравнителен анализ между болните под медианата (Quartile 1+Quartile 2) и тези над медианата (Quartile 3+Quartile 4). В подгрупата от пациенти, които стоят под медианата (n=60) (Quartile 1+Quartile 2) стойностите на САН са в между 120 и 135 mmHg. В подгрупата от пациенти, които стоят над медианата (n=56) (Quartile 3+Quartile 4) стойностите на САН са между 140 и 205 mmHg (Фиг. 44) Сравнителният анализ на кривите на Kaplan-Meier (Фиг. 44) показва сигнификантно по-добра преживяемост при оперираните пациенти с АоС, при които не е регистрирана постоперативна хипертония (АоС без АХ, като коморбидност) в сравнение с тези при които се установи постоперативна хипертония (АоС плюс АХ, като коморбидност) (p=0.002).

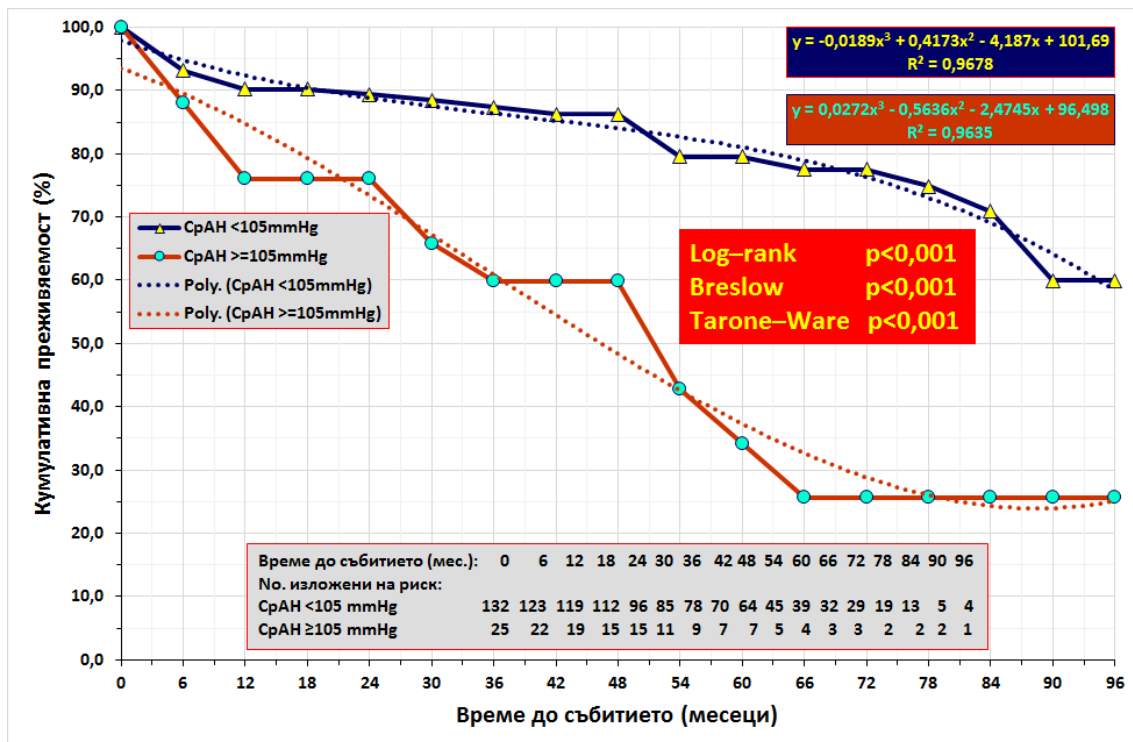


Фигура 44. Постоперативна хипертония и 8-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 116 болни с чиста АоС. Систолно АН в квантили [Q1+Q2] vs систолно АН в квантили [Q3+Q4]. Случаите на немедикаментозна хипотония и СНСД са изключени.

Сега ще изследваме типа и тежестта на постоперативната хипертензивна реакция според критерия „средно АН“. По дефиниция постоперативна АХ се приема, когато $СрАН \geq 105\text{mmHg}$. При използване на разделителна граница (cut off) 105mmHg за средното АН, с оглед приемане (или отхвърляне) на постоперативна хипертония, цялата изследвана група от пациенти ($n=157$) разделихме, съответно, на две подгрупи – $СрАН \geq 105\text{mmHg}$ ($n=25$) и $СрАН < 105\text{mmHg}$ ($n=132$).

Анализът на кривите на Kaplan-Meier (Фиг. 45) показва статистически достоверно по-добра преживяемост при оперираните болни с АоС, при които не се регистрира постоперативна хипертония (АоС без АХ, като коморбидност) в сравнение с пациентите, при които се установи

постоперативна хипертония (AoC плюс АХ, като коморбидност) ($p < 0.001$).



Фигура 45. Постоперативна хипертония и 8-годишна кумулативна преживяемост след хирургично AoКП при 157 болни с чиста AoC. Средно АН <105 mmHg vs средно АН ≥105 mmHg.

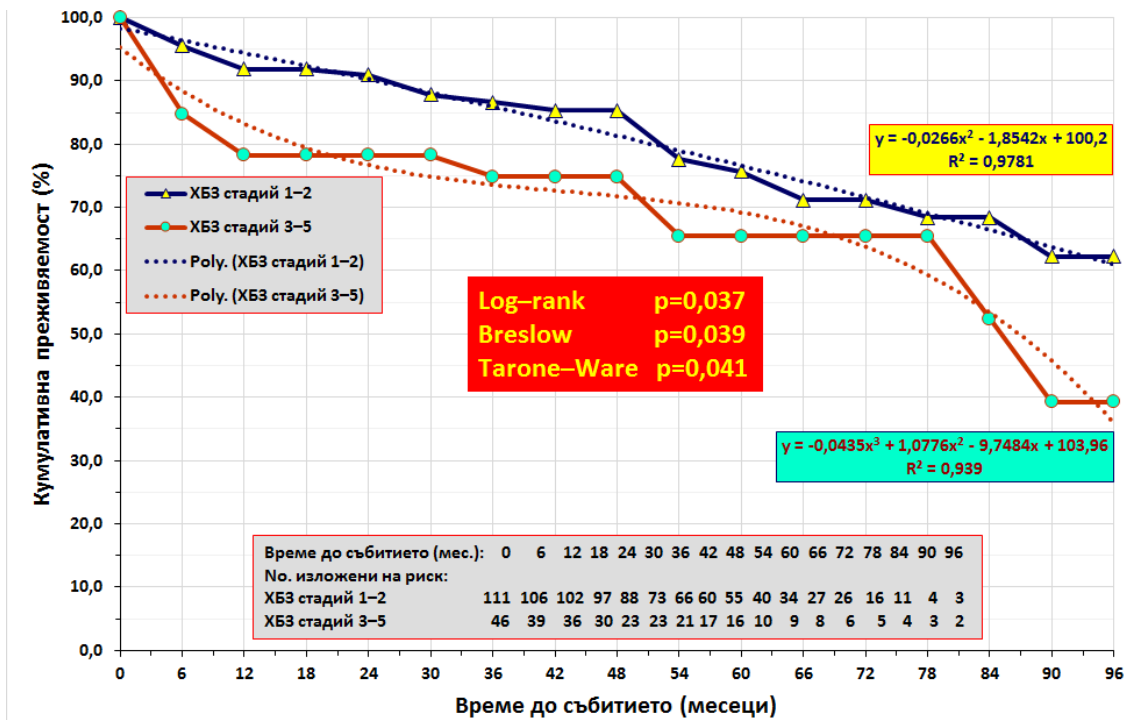
Въз основа на установените от нас данни, може да се направи съществения извод, че съпътстващата АХ при болните с калцификационна клапна AoC, води до сигнификантно по-лоши резултати по отношение на дългосрочната преживяемост след хирургично AoКП (Log-rank, $p < 0.001$). Едно възможно обяснение на този феномен е хипотезата, че при съчетаването на клапна AoC и АХ, клапната обструкция и повишената съдова резистентност комплементарно увеличават систолния стрес на двойно натоварената лява камера. Изводът за практиката е, че диагностично-лечебният подход при болните с AoC следва да бъде комплексен – освен към ранна диагноза на клапната AoC и своевременно хирургично AoКП, трябва да се стремим и към ранна диагноза,

своевременно започнато и ефективно провеждано лечение на съпътстващата АХ. В смисъла на това, считаме, че е необходимо да се промени диагностично-лечебната стратегия – след началната диагностична оценка и започване на съответното лечение, тези пациенти подлежат на серийно (динамично) проследяване по отношение на: (1) Избор на оптимален срок (timing) за АокП и (2) Титриране на медикаментозното лечение на АХ. За практиката се препоръчва рутинно измерване на кръвното налягане и изследване на трансвалвуларния кръвоток като част от оценката на АокС. Следва да се има предвид, че основният методологичен недостатък на съчетаната оценка на кръвното налягане и показателите на тежестта на АокС (които са зависими от кръвотока) в клиничната практика е, че промяната на тези показатели в отговор на промени на кръвното налягане при индивидуалния пациент е вариабилна и непредвидима! В контекста на казаното, следва да се помни, че оценката на тежестта на клапната АокС, в амбулаторната кардиологична практика, не бива да се ограничава единствено и само до измерване на трансвалвуларния градиент на налягането, а трябва да бъде комплексна, както по отношение на инструменталното, така и по отношение на клиничното изследване.

Върху задача № 5

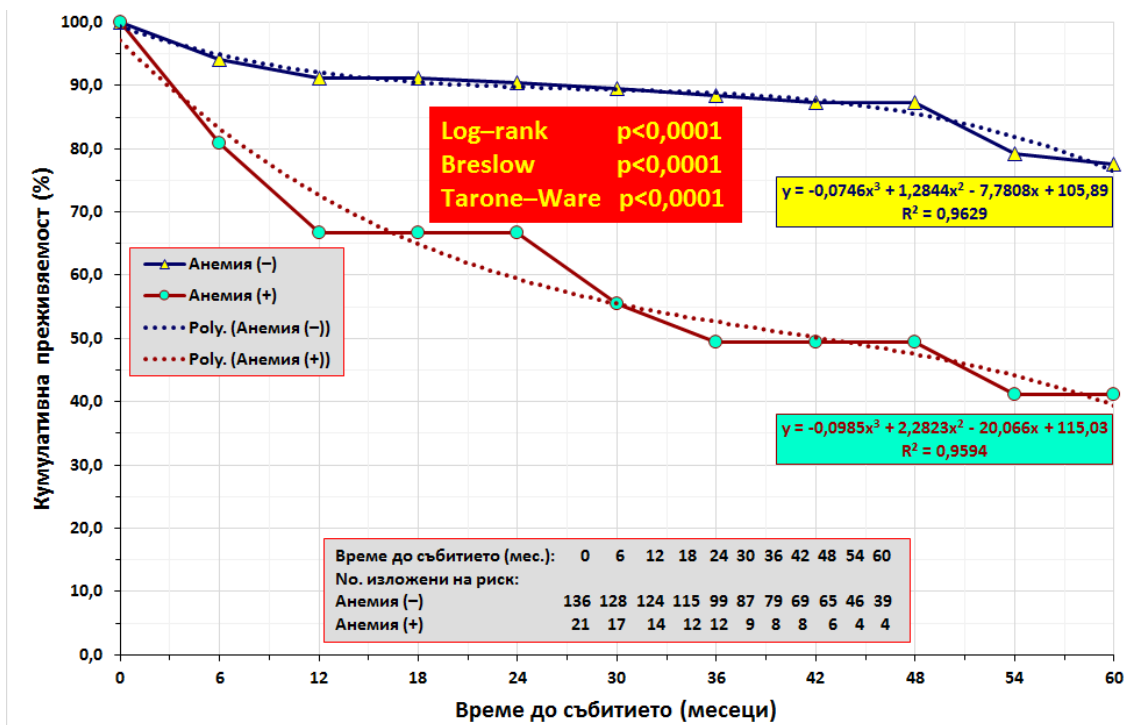
По задача № 5 са изследвани показателите ХБЗ, ЗД, МСБ, анемия и ЯБ на стомаха и/или дуоденума. По изследване на ефекта (влианието) на отделните фактори на несърдечната коморбидност върху преживяемостта в дългосрочен план, установихме статистически достоверно разделяне на кривите на Kaplan-Meier само по отношение на ХБЗ, анемичния синдром и язвената болест.

Хронично бъбречно заболяване



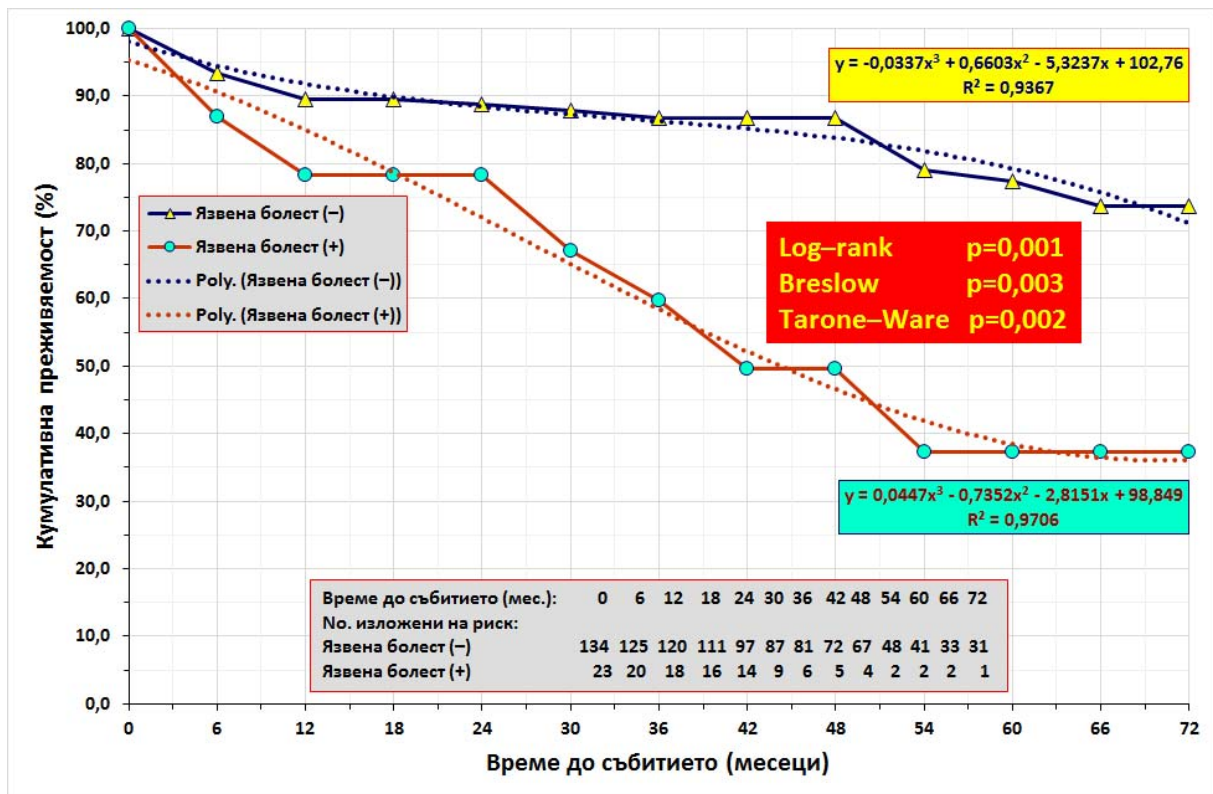
Фигура 46. Хронично бъбречно заболяване и 8-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста Аок. ХБЗ стадий 1-2 vs ХБЗ стадий 3-5.

Анемия



Фигура 47. Предоперативна анемия и 5-годишна кумулативна преживяемост след хирургично АокП при 157 болни с чиста Аок. Анемия (-) vs Анемия (+).

Язвена болест на дуоденума и/или стомаха



Фигура 48. Язвена болест и 6-годишна кумулативна преживяемост след хирургично, първично АокП при 157 болни с чиста АоС. Язвена болест (-) vs Язвена болест (+).

По задача № 6

Докато методът на Kaplan-Meier заедно с Log-rank теста е полезен за сравняване на кривите на преживяемост между две или повече групи от пациенти, Cox регресионния модел за пропорционалност на рисковете позволява анализиране на ефекта на няколко рискови фактора върху преживяемостта.

В дисертационния труд са изследвани общо 18 променливи, за които се обсъжда потенциален ефект върху преживяемостта след АокП при оперираните пациенти с клапна АоС. Тези променливи са разпределени в 3 подгрупи – демографско-антропометрични (възраст, пол и ВМІ), сърдечна коморбидност (предоперативно ПМ, ФИ%,

ФИ%+SV_{INDEX}+TVG_{MEAN}, NYHA клас \geq III, САН, СрАН, иЛКММ и ЕКГ-ЛКХ) и *несърдечна коморбидност* (ХБЗ \geq 3 степен, ЗД, ИМИ/КАБ, анемия, ЕКАП, ХОББ и улкус). За всяка една от изброените 18 променливи се построиха кривите на преживяемост по метода на Kaplan-Meier. По методологични съображения, от статистическия анализ се изключиха случаите, при които рискът от летален изход (Hazard) не остава постоянен, а се променя динамично във времето, и то по специфично различен начин, за всяка от сравняваните групи т.е. липсва пропорционалност на риска. Тук се отнасят (1) случаите на „cross-over“ и (2) случаите с дивергентно-конвергентен ход на Kaplan-Meier'овите криви. При тези случаи липсват показания за сравнителен анализ на кривите на преживяемостта посредством Log-rank статистика (пол, ВМІ, ФИ%+SV_{INDEX}+TVG_{MEAN}, NYHA клас \geq III, иЛКММ, ЕКГ-ЛКХ, ЗД, ИМИ/КАБ, ЕКАП и ХОББ). По-нататък се направи сравнителен анализ на преживяемостта по отношение на всеки един от останалите показатели (възраст, предоперативно ПМ, ФИ%, САН, СрАН, ХБЗ \geq 3 степен, анемия и улкус) с помощта на Log-rank тест и алтернативните статистически тестове – на Breslow (generalised Wilcoxon) и на Tarone-Ware. От всички изследвани показатели, избрахме само онези, за които се установи, че дивергентният ход на Kaplan-Meier'овите криви се различава статистически достоверно (Log-rank, $p < 0.05$). Въз основа на тези аргументи селектирахме 8 показателя. Разпределихме ги, както беше направено по-горе, отново в същите 3 подгрупи – *демографски* (възраст), *сърдечна коморбидност* (ПМ, ФИ%, САН и СрАН) и *несърдечна коморбидност* (ХБЗ \geq 3 степен, анемия и улкус). Селектираните 8 променливи включихме в Cox регресионния модел. От общия брой на болните в проучването ($n=157$), предварително извадихме случаите, загинали интра- и периперативно, т. е. вътреболничната смъртност ($n=9$). По-нататък, анализирахме оставащите 148 пациента ($n=148$). Извърши се компютърна обработка на въведените

данни със SPSS. Резултатите от компютърния анализ са представени в специфичния за програмата SPSS табличен вид (Таблица 1).

Таблица 1. Анализ на ефекта на някои от променливите върху преживяемостта с помощта на Cox регресионен модел.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Възраст	.028	.028	1.052	1	.305	1.029	.974	1.086
ХБЗ 3+	-.575	.507	1.285	1	.257	.563	.208	1.521
Анемия	1.007	.472	4.550	1	.033	2.736	1.085	6.899
Улкус	.728	.504	2.087	1	.149	2.071	.771	5.562
ПМ	.754	.450	2.803	1	.094	2.125	.879	5.137
ФИ %	-.041	.022	3.523	1	.061	.960	.919	1.002
САН	.018	.031	.332	1	.564	1.018	.958	1.081
СрАН	.020	.056	.125	1	.724	1.020	.914	1.138

Относно коефициента на риска “Exp(B)” (т. нар. Hazard Ratio [HR]), ако стойността му е равна на 1, това означава, че *няма разлика* по отношение на риска от смърт, респективно интервала от време до настъпване на събитието при двете групи – кодираната с 1 и кодираната с 0 (референтната категория). Ако коефициентът “Exp(B)” е по-голям от 1, това означава, че рискът от летален изход *нараства* при групата, кодирана с 1 в сравнение с групата, кодирана с 0 (референтната категория). Ако коефициентът “Exp(B)” е по-малък от 1, това означава, че рискът от летален изход *намалява* за групата, кодирана с 1 в сравнение с групата, кодирана с 0. Коефициентът на риска “Exp(B)” показва каква е *посоката* на промяна на даден параметър. Освен посоката на промяна, той показва и каква е *величината (магнитудът)* на промяна на този параметър.

По данните от нашия материал, изчислената с помощта на Cox регресионния модел стойност на “Exp(B)” за анемичния синдром е “2,736” (т.е. >1). В конкретния случай, HR е 2.736, което показва, че степента на риска от летален изход в групата, кодирана с 1 (болните с анемия) нараства

и е около 2,7 пъти по-голяма спрямо степента на риска в групата, кодирана с 0 (болните без анемия), като в случая, този показател достига статистическа достоверност ($p=0,033$). Аналогични са разсъжденията за другите категорийни променливи, изследвани в Cox регресионния модел – улкус [(Exp(B)=2.071, $p=NS$)] и ПМ [(Exp(B)=2.125, $p=NS$)], като при тях не се достига статистическа достоверност. По отношение на останалите показатели – възраст, ФИ%, САН и СрАН, стойността на HR е неутрална, около 1,0.

Интерес представлява фактът, че за пациентите с ХБЗ в ≥ 3 -ти стадий (ХБЗ 3+), Exp(B) β -коефициентът, има негативна стойност (0,563), което би следвало да се интерпретира като по-нисък риск от летален изход при пациентите, кодирани с 1 (ХБЗ 3+) в сравнение с пациентите, кодирани с 0 (ХБЗ в < 3 -ти стадий). На пръв поглед, такава теза е лишена от логика и изглежда парадоксална. Отговорът би следвало да потърсим в структурирането на изследваните подгрупи от болни по отношение на тежестта на ХБЗ. Двете подгрупи от пациенти, разделени на категориен принцип (и кодирани съответно с 1 и 0), всъщност, се *припокриват* в значителна степен по отношение на тежестта и стадия на бъбречната патология. Второ, въпреки, че кривите на Kaplan-Meier, построени за двете подгрупи от болни [ХБЗ в ≥ 3 -ти стадий (код 1) vs ХБЗ в < 3 -ти стадий (код 0)] видимо следват дивергентен ход с тенденция към по-добра преживяемост при болните с по-ранен стадий на ХБЗ и, съответно, лоша прогноза при пациентите с авансирало ХБЗ, Log-rank статистиката сочи, че достигнатата статистическа достоверност при разделянето на кривите е само гранична ($p=0.037$). Резултатите от Cox регресионния анализ следва да се интерпретират с внимание поради неголемия брой на пациенти и наблюдавани събития в общата група и в изследваните подгрупи.. Независимо от това ограничение, изглежда че анемичният

синдром, има съществено значение за следоперативната прогноза при болните с AoC, индицирани за AoКП. Това подлежи на допълнително изследване и уточняване в отделно клинично проучване.

ИЗВОДИ

1. Смъртността след AoКП по повод на чиста AoC през ранния следоперативен период се характеризира с: (1) Основният дял от случаите на летален изход се наблюдава в началото на ранния следоперативен период – през първата седмица, (2) Смъртността в значителна степен – 70%, е асоциирана с имплантираната клапна протеза на аортна позиция, (3) Значителен по степен (50%) остава относителният дял на оперираните пациенти завършили летално във връзка с ексцесивна периперативна хеморагия, (4) Около 90% от случаите на летален изход в ранния следоперативен период настъпват преди дехоспитализацията от клиниката по сърдечна хирургия (вътреболнична смъртност).
2. От анализа на смъртността след AoКП по повод на чиста AoC през ранния следоперативен период има основания да се направи извода, че превенцията на ранната следоперативна смъртност следва да започне с поставянето на индикациите за AoКП и диагнозата и диференциалната диагноза на сърдечната и несърдечна коморбидност, далеч преди влизането на пациента в операционната зала.
3. От анализа на смъртността през късния период след AoКП по повод на чиста AoC, могат да се направят следните обобщения: (1) През късния следоперативен период, в рамките на 5-годишно проследяване след AoКП, се очертават 3 фази на динамична промяна на смъртността: а) Кресчендо фаза; б) Фаза на относително стационариране на показателите на смъртността и в) Фаза на рекрудесценция, (2) Относителният дял на

причините за летален изход, асоциирани с КП, през късния следоперативен период е значително по-малък в сравнение с ранния следоперативен период, (3) Относителният дял на хеморагиите, довели до екзитус в късния следоперативен период е сравнително по-малък – около 16% от всички случаи, за разлика от ранния следоперативен период, (4) Преобладава относителният дял (64%) от случаите на летален изход, които настъпват в болнично заведение, в отделения с некардиохирургичен профил, след рехоспитализация.

4. В интермедиерния период, след АоКП по повод на чиста АоС, като причини за летален изход са диагностицирани хронични заболявания, авансирани до терминален стадий в хода на естествената им еволюция, което стои в очевидна диспропорция със сравнително ранните срокове на следоперативното наблюдение – неопластична болест, СН и ОМИ.
5. Построената по данните на леталитета крива на смъртността след АоКП по повод на АоС, се отделя от абсцисата сравнително късно – едва през третия месец от операцията, след което, до края на 1-ва година, кривата на смъртността върви кресчендо, като на практика следва линеарен ход.
6. Предоперативната анемия оказва статистически значимо негативно влияние по отношение на преживяемостта след хирургично АоКП при болните с калцификационна, чиста АоС – късната преживяемост при пациентите с анемия е значително по-неблагоприятна в сравнение с пациентите, при които не е установен анемичен синдром и то с висока степен на статистическа достоверност (Log-rank, $p < 0,0001$).
7. Оказва се, че анемичният синдром има самостоятелно предиктивно значение, по отношение на преживяемостта след хирургично АоКП при оперираните болни с калцификационна, чиста АоС.
8. Дългосрочната преживяемост след АоКП по повод на калцификационна, чиста АоС при пациентите от VII възрастова декада

не се различава статистически значимо от преживяемостта при пациентите от VIII-IX възрастова декада (Log-rank, $p=0,274$; Breslow, $p=0.414$; Tarone-Ware, $p=0.361$). Това може да се окаже от значение за преосмисляне на оптималния срок за извършване на АокП при поставяне на индикациите за сърдечна операция.

9. Предоперативното ПМ при пациентите с АоС е свързано със сигнификантно по лоша преживяемост след АокП в късния следоперативен период. Разликата в преживяемостта достига статистическа достоверност на 5-та година след АокП (Log-rank, $p=0,048$), и се задържа до 8-ма година с тенденция към нарастване (Log-rank, $p=0,022$).
10. Анализът на структурата на извънболничната смъртност след хирургично АокП по повод на чиста АоС показва, че при 6 от изследваните 7 случая, основната причина за леталния изход след АокП е асоциирана патогенетично с предоперативно ПМ.
11. Установена е статистически достоверна разлика между кривите на смъртността, респективно – преживяемостта след хирургично АокП по повод на чиста АоС, за онези подгрупи от пациенти със СН и запазена ФИ (HFpEF), разделителната граница между които, по отношение на ФИ, е 60% (а не 50% или 40%!).
12. Всички починали болни след хирургично АокП по повод на чиста АоС ($n=25$) приживе са имали СН със запазена ФИ (HFpEF), но само при 5 (20%) от тези болни сърдечната декомпенсация е била идентифицирана, като основна причина за летален изход в рамките на 5-годишното проследяване след операцията. При останалите 20 (80%) от починалите болни със СН и запазена ФИ, основната причина за летален изход е била друга болест, а не сърдечната декомпенсация.
13. Анализът на следоперативната коморбидност с висок риск от летален изход при оперираните пациенти с чиста АоС, показва че тромбозата и

хеморагиите, като две страни на единен съдово-тромботичен континуум, с тясно преплитане на про- и антикоагулантни взаимодействия, имат отношение към леталния изход при около половината (n=12; 48%) от всички 25 случая на екзитус.

14. Съпътстващата АХ при болните с калцификационна клапна АоС, води до сигнификантно по-лоши резултати по отношение на дългосрочната преживяемост след хирургично АоКП ((Log-rank, $p < 0.001$).
15. Диагностично-лечебният подход при болните с АоС следва да бъде комплексен – освен към ранна диагноза на клапната АоС и своевременно хирургично АоКП, лекарят трябва да се стреми и към ранна диагноза, своевременно започнато и ефективно провеждано лечение на съпътстващата АХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемите за прогнозата и прогностичните фактори при оперираното сърце и, в частност калцификационната клапна аортна стеноза, продължават да са изключително актуални и днес. От въвеждането на аортната клапна хирургия като стандарт за лечение на болните с калцификационна АоС измина повече от половин век. През това време се направи изключително много за живота и здравето на тези пациенти. Извлякоха се и много поуки. Въведоха се много нови хирургични методи и нови инструментални техники. Забележителен е напредъкът на биотехнологичната индустрия, който допринесе съществено и направи възможно съвременното хирургично лечение на болните с калцификационна АоС. В началото на милениума се въведе алтернативен метод за лечение на АоС – TAVI, без съмнение авангарден, но без перспективи да измести и подмени класическото хирургично лечение на пациентите с клапна АоС. Познанието за клапната аортна патология, в това

число и клапната AoC, се разшири. Независимо от изброените съвременни постижения в лечението на болните с калцификационна AoC, очевидно останаха неразработени много полета, откриването, на които е предизвикателство и разработването им може да се превърне в лост за допълнително подобряване на резултатите от класическото хирургично лечение при тези пациенти. В смисъла на казаното, разработките в настоящия дисертационен труд по отношение на прогнозата и прогностичните фактори, могат да бъдат полезни за изграждане и развиване на мултидисциплинарен лечебен подход при пациентите с калцификационна аортна клапна стеноза.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научни приноси с оригинален характер

1. За първи път у нас е извършено проучване върху прогнозата на болните с калцификационна АоС след хирургично АоКП, като проспективното проследяване на оперираните пациенти е с продължителност 10 години.
2. Анализът и интерпретацията на клиничните данни са направени върху „чист“ от хемодинамична и клинична гледна точка модел. Касае се за клиничен модел на изолирано пресорно (тензионно) обременяване на ЛК поради обструкция на камерното изтласкване (клапна АоС) с патологично висок насрещен товар (afterload mismatch) и хипертрофия на ЛК. Изграждането на този модел се осъществи посредством специфичен подбор на включващите и изключващи критерии, направен така, че да се елиминира максимално влиянието на КБС и на придружаващата клапна сърдечна патология, върху краткосрочната и отдалечена прогноза след хирургично АоКП при болните с калцификационна, чиста АоС.
3. Анализът и познаването на основните причини за смърт след хирургично АоКП по повод на чиста АоС дава основание за: (1) Редефиниране на понятието „основна причина за смърт“ (което е удобно за анализ и документиране на терминални събития, post factum) с въвеждане на термина „следоперативна коморбидност с висок риск от летален изход“ (което ще даде възможност за диагноза, лечение, стратифициране на риска и превенция преди настъпването на терминалното събитие, ante factum); (2) Класифициране на следоперативната коморбидност с висок риск от летален изход по нозологични категории.

4. Анализът на причините за смърт след АоКП, през интермедиерния следоперативен период дава основание да се предложи „пилотна“ промяна в протокола за следоперативно наблюдение с въвеждане на допълнителни контролни прегледи на 1-ви, 3-ти и 6-ти месец след АоКП, вместо извършваните на сегашния етап рутинно два прегледа в рамките само на първия месец след АоКП.

Научни приноси с потвърдително значение

1. Поставя на обсъждане хипотезата за прогностичната стойност на систолната функция, респективно дисфункция, при пациентите с чиста АоС и диастолна СН. Този въпрос насочва към преосмисляне на прилагания днес модел за класификация на пациентите със СН. Възможно е, диагностичните категории, използвани днес – HFpEF и HFrEF, да не отразяват съвсем точно подлежащия патофизиологичен механизъм на СН при отделния пациент.
2. Обособяването на клиничната констелация [АоС+ХБ], като високорискова за възникване на неблагоприятни събития след АоКП дава основание да се изведат, като приоритет грижите за ранна диагноза и ефективното медикаментозно лечение на ХБ при пациентите с калцификационна АоС. Този подход следва да намери място в ежедневната клинична практика на общопрактикуващите лекари и кардиолозите и да стане интегрална част от алгоритъма за поведение при болните с калцификационна АоС.
3. Въведени в практиката са съвременните специфични категории и свързаните с тях нозологични единици, формулирани в препоръките на STS, за докладване на интра- и следоперативни клинични събития, свързани със сърдечните клапни операции/интервенции – смъртност (mortality), болестност (morbidity) и последици от болестни събития (consequences of morbid events).

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Доклади и научни съобщения, публикувани в пълен текст:

1. **Пейчев Я**, Данов В, Пенков Н. Перикардни изливи след сърдечни операции. *Сърце-Бял Дроб* 2006;12(1):3-20.
2. **Пейчев Я**, Данов В, Пенев А, Пенков Н. Новопоявило се предсърдно мъждене при сърдечно оперирани болни. *Сърце-Бял Дроб* 2007;13(1-2):3-28.
3. **Пейчев Я**, Георгиев С, Панайотов П, Мутафова Е, Панайотова Д, Цветков Тр, Монеv С. Предоперативно перманентно предсърдно мъждене и късна преживяемост след хирургично първично аортно клапно протезиране при болни с изолирана хемодинамично значима калцификационна чиста аортна стеноза без исхемична болест на сърцето. *Българска кардиология* 2015;21(3):25-32.
4. **Пейчев Я**, Георгиев С, Панайотов П, Мутафова Е, Панайотова Д, Цветков Т, Монеv С. Предоперативно перманентно предсърдно мъждене и ранна преживяемост след хирургично първично аортно клапно протезиране при болни с изолирана хемодинамично значима калцификационна чиста аортна стеноза без исхемична болест на сърцето. *Наука кардиология* 2015;16(4):159-168.
5. **Пейчев Я**. Прогноза и прогностични фактори при аортно клапно протезиране по повод на аортна стеноза. *Наука кардиология* 2016;17(3):117-130.

Книги и монографии:

1. **Пейчев Я.** Внезапна сърдечна смърт при оперирано сърце. В: Гочева Н., Балабански Т., ред. Внезапна сърдечна смърт. Първо издание. София, България. Издателство Арбилис ООД;2011:189-227.

Доклади и научни съобщения на национални научни форуми, публикувани като резюмета:

1. **Пейчев Я,** Георгиев С, Панайотов П, Славов М, Панайотова Д, Богданов Б, Монеv С., Пеева К., Насковска Г. Има ли връзка между периперативното предсърдно мъждене/трептене при болни, оперирани по повод на изолирана аортна стеноза и следоперативните рехоспитализации? XV Национален конгрес по кардиология с международно участие, София, 6 – 9 октомври, 2016. *Българска кардиология* 2016;22(Suppl 6):27.
2. **Peuchev Y,** Georgiev S, Panayotov P, Krasnaliev Y, Bogdanov B, Kornovski V, Panayotova D. Boshnakova L. Prevalence of comorbidities in a cohort of patients with hemodynamically significant, pure aortic stenosis and sinus rhythm, admitted to cardiosurgery for a primary, isolated aortic valve replacement. XX Annual meeting of the Association “Heart–Lung” and II „Varna–Augsburg” conference, 30-31 May, 2014. *Scripta Scientifica Medica* 2014;46(Suppl 1):30.