

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПРОФ. Д-Р П. СТОЯНОВ“ – гр. ВАРНА  
ПЪРВА КАТЕДРА „ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ“  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

**Д-р Даниела Стоянова Панайотова**

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЕХОКАРДИОГРАФСКИТЕ МЕТОДИ  
ЗА РАЗМИТА СТРАТИФИКАЦИЯ ОПРЕДЕЛЯЩА ОБЕМА  
НА ОПЕРАЦИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧНА  
МИТРАЛНА РЕГУРГИТАЦИЯ**

**ДИ С Е Р Т А Ц И Я**

**За присъждане на образователна и научна степен „Доктор“**

**по научната специалност „Кардиология“**

**Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,  
професионално направление 7.1 Медицина**

**Научен ръководител: проф. д-р Светослав Георгиев, д.м. – Първа катедра  
„Вътрешни болести“, МУ – Варна**

**Научен консултант: проф. д-р Наталия Николова, ВВМУ „Н. Вапцаров“,  
гр. Варна (България) и Университет на Тасмания (Австралия)**

**Варна**

**2023 г.**

# Съдържание

Използвани съкращения.....	5
1. Увод.....	1
2 Литературен обзор.....	3
2.1 Съвременно състояние на проблема с ИБС.....	3
2.2 ИБС усложнена с вторична митрална регургитация.....	8
2.3 Вторична митрална регургитация.....	9
2.3.1 Дефиниция.....	9
2.3.2 Епидемиология.....	10
2.3.3 Патопфизиология.....	12
2.3.4 Класификация на вторичната митрална регургитация (ВМР).....	12
2.3.5 Ишемична вторична МР.....	13
2.3.5.1 Остра ИМР.....	15
2.3.5.2 Хронична ИМР.....	16
2.3.6 Неишемична вторична МР.....	17
2.3.7 Стадии на ВМР.....	17
2.3.8 Нов подход към класификацията на ВМР.....	18
2.4 Механизъм на ИМР.....	20
2.5 Патопфизиология на ИМР.....	20
2.6 Диагностика на ИМР.....	22
2.6.1 Ехокардиография.....	22
2.6.1.1 Стрес Ехокардиография с физическо натоварване.....	25
2.6.1.2 Деформационна (Strain) ехокардиография.....	25
2.6.1.3 Трансезофагеана ЕхоКГ (ТЕЕ) – 2D и 3D.....	26
2.6.2 Ядреномагнитен резонанс (ЯМР).....	26
2.6.3 СКАГ с вентрикулография.....	27
2.7 Място на Ехокардиографията (ЕХОКГ) при периперативната оценка на сърцето при ИБС.....	28
2.7.1 Характеристика на МК платна и пръстен.....	28
2.7.2 Оценка на размери и обеми на ЛК.....	30
2.7.3 Оценка на размери и обеми на ЛП.....	30
2.7.4 Оценка степента на регургитация.....	31
2.8 Алгоритми за лечение на ИМР – неоперативни, транскатетърни и оперативни методи за лечение на ИМР.....	34
2.8.1 Неоперативно лечение при пациенти с ИБС и ИМР.....	34
2.8.1.1 Медикаментозно лечение.....	34

2.8.1.2 Перкутанна ангиопластика (PCI).....	35
2.8.1.3 Ресинхронизираща терапия (CRT) .....	36
2.8.2 Оперативно лечение при пациенти с ИБС и ИМР .....	37
2.8.2.1 Изолирани коронарна реваascularизация (АКБ, САВG).....	37
2.8.2.2 Комбинирани оперативни процедури - реваascularизация и протезиране на МК .....	39
2.8.2.3 Комбинирани оперативни процедури - реваascularизация и реконструкция на МК.....	40
2.8.3 Други подходи и методи на лечение на ИМР .....	46
2.8.4 Спешни оперативни състояния при ИБС със съпътстваща ИМР .....	46
2.8.5 Рецидиви след оперативното лечение на ИМР .....	47
2.8.6 Преживяемост на пациентите с оперативно лекувана хронична ИМР .....	48
2.8.7 Прогностични критерии при ИМР .....	48
2.9 Актуални тенденции в диагностиката и лечението на хроничната ИМР.	
Перкутанна корекция на МР .....	50
2.10 Буутстрап статистически тестове с размити извадки .....	51
2.11 Обобщение и анализ на данните от реалния живот .....	57
2.12 Изводи от литературния обзор .....	61
3 Основна цел и задачи на дисертацията.....	63
4 Материал и методи .....	64
4.1 Информационна база на проучването .....	64
4.1.1 Подбор на пациентите включени в проучването.....	64
4.1.2 Критерии за включване в проучването.....	64
4.1.3 Критерии за изключване от проучването .....	64
4.1.4 База данни на проучването .....	72
4.2 Алгоритми за класификация на пациенти със значима ИМР .....	90
4.2.1 Избор на оперативно лечение.....	90
4.2.2 Информационно класифициране на пациентите от група А .....	95
4.2.3 Информационно класифициране на пациентите от група В .....	100
4.2.4 Изчисляване на степента на принадлежност към подгрупата.....	106
4.2.5 Оценка на качеството на размитите алгоритми.....	108
4.2.6 Алтернативни методи за класификация .....	112
4.2.6.1 Обща постановка.....	112
4.2.6.2 Признаци използвани в класификацията .....	113
4.2.7 Сравнение на класификационните подходи.....	122
5 Резултати и приложения на размитите стратификационни алгоритми.....	129
5.1 Създаване на пълна система от примери .....	129
5.2 Формиране на размити извадки .....	129

5.3 Дедуктивна статистика с размити псевдо-контролни групи.....	132
5.3.1 Псевдо-контролни групи.....	132
5.3.2 MFPCG.....	132
5.3.2.1 Благоприятност на различията между популации от непрекъснат параметър.....	133
5.3.2.2 Статистическа значимост на различията между две популации.....	134
5.3.2.3 Категоризация на различията между две популации .....	136
5.3.2.4 Тип на MFPCG и категоризиране на ефектът от R върху X.....	142
5.3.3 Оценка на ефекта от анулопластиката при значима ИМР с размити псевдо-контролни групи.....	142
6 Заключение.....	149
6.1 Претенции за приноси.....	149
6.2 Изводи и бъдещо развитие .....	150
6.3 Публикации към дисертацията .....	152
Референции.....	153
Приложение П1: Пълна система от примери за всички възможни комбинации от изходи на алгоритмите MA, AAA и AAB .....	П1.1
Приложение П2: Установяване на влиянието на анулопластиката по два параметъра .....	П2.1

## Използвани съкращения

СЪКРАЩЕНИЯ САМО НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК:

БХ – Белодробна хипертенсия

ДКМП – Дилатативна кардиомиопатия

ЕхоКГ – Ехокардиография

ИКМП – Ишемична кардиомиопатия

СКАГ – Селективна коронарна ангиография

ТЕЕ – Трансезофагеална ехокардиография

ТТЕ – Трансторакална ехокардиография

ККХ – Клиника по кардиохирургия към УМБАЛ „Св.Марина“ - Варна

СЪГРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ ЕЗИК:

АКБ (CABG) – Аорто-коронарна байпас операция (Coronary Artery Bypass Grafting)

ВМР (SMR) – Вторична митрална регургитация (Secondary Mitral Regurgitation)

ДКА (RCA) – Дясна коронарна артерия

ЕКК (CPB) – Екстра-корпорална циркулация (Cardio-pulmonary bypass)

ефУО (LVSVeff) – Ефективният УО (effective Left Ventricular Stroke Volume)

ЗМП (PL) – Задно митрално платно (Posterior Leaflet)

ИБС (CAD) – Ишемична болест на сърцето (Coronary Artery Disease)

Индекс на ТДОЛК (LVEDVi) – Индекс на ТДОЛК (Left Ventricle End-Diastolic Volume index)

Индекс на ТСОЛК (LVESVi) – Индекс на ТСОЛК (Left Ventricle End-Systolic Volume index)

ИМР (IMR) – Ишемична митрална регургитация (Ischemic Mitral Regurgitation)

ЛББ (LBBB) – Ляв бедрен блок (Left Bundle Branch Block)

ЛК (LV) – Лява камера на сърцето (Left Ventricle)

ЛКА (LCA) – Лява коронарна артерия

ЛП (LA) – Ляво предсърдие (Left Atrium)

МК (MV) – Митрална клапа (Mitral Valve)

МР (MR) – Митрална регургитация (Mitral Regurgitation)

ОКС (ACS) – Остър коронарен синдром (Acute Coronary Syndrome)

ОМИ (AMI) – Остър миокарден инфаркт (Acute Myocardial Infarction)  
ОМ (OM) – Маргинален клон на ЛКА (Obtuse marginal)  
ПлМК (MVRrepair) – Пластика на митралната клапа (Mitral Valve Repair)  
ПМ (PM) – Папиларен мускул/-и (Papillary Muscle)  
ПМП (AL) – Предно митрално платно (Anterior Leaflet)  
РО (RV) – Регургитационен обем през МК (Regurgitant Volume)  
РРА (RRA) – Рестриктивна ринг анулопластика (Restrictive ring annuloplasty)  
РФ (RF) – Регургитационна фракция през МК (Regurgitant Fraction)  
СН с намалена ФИ (HFrEF) – Heart Failure reduced Ejection Fraction  
СН със запазена ФИ (HFpEF) – Heart Failure preserved Ejection Fraction  
СН (HF) – Сърдечна недостатъчност (Heart Failure)  
СР (SR) – Синусов ритъм (Sinus rhythm)  
ТДОЛК (LVEDV) – Теледиастолен обем на ЛК (Left Ventricle End-Diastolic Volume)  
ТДНЛК (LVEDP) – Теледиастолично налягане в ЛК (Left Ventricular End-diastolic Pressure)  
Тотален УОЛК (LVSVtot) – Тотален ударен обем на ЛК (Left Ventricular Stroke Volume total)  
ФИ (EF) – Фракция на изтласкване (Ejection Fraction)  
ФМР (FMR) – Функционална МР (Functional Mitral Regurgitation)  
ЯМР (MRI) – Ядрено-магнитен резонанс

#### СЪКРАЩЕНИЯ САМО НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК:

AGEs – Продукти на крайно гликиране  
AF – Предсърдно мъждене (Atrial Fibrillation)  
CCNRTP – Correctly Classified Non-Rejected Typical Patients  
CCNROP – Correctly Classified Non-Rejected Outlier Patients  
CDF – cumulative distribution function  
COX – Циклооксигеназа  
CRP – С-реактивен протеин  
CRT – Ресинхронизираща терапия  
COPNROP – Correctly Operated Non-Rejected Outlier Patients  
CSTN – Cardiothoracic Surgical Trials Network study,

CTSN – Cardiothoracic Surgical Trials Network

CW – Непрекъснатата доплерова вълна при ехокардиография

ECDF – емпирична функция на разпределение (empirical distribution function)

E/e' – Съотношение между E вълната на митралния кръвоток спрямо e' вълната на тъканния доплер при TTE

ERO – ефективен регургитационен отвор (Effective Regurgitant Orifice)

HbA1c – Хемоглобин A1C

i.i.d. – independent and identically distributed

IL – Интерлевкин

LAD – Лява предна десцендентна (интервентрикуларна) коронарна артерия и

LDL – Липопротеини с ниска плътност

LPS – Извлечен от Escherichia Coli ендотоксин липополизахарид

MFPCG – Метод на размитата псевдо-контролна група (Method of the Fuzzy Pseudo-Control Group)

MACCE – големите усложнения при сърдечните заболявания (CH, ОМИ, хоспитализации, фатален изход със сърдечна или друга генеза)

NO – Азотен окис

NF- $\kappa$ B – Нуклеарен фактор каппа-лека верига-обуславящ активираните B клетки

NROP – Non-Rejected Outlier Patients

NRP – Non-Rejected Patient

NRTP – Non-Rejected Typical Patients

NSTEMI – инфаркт на миокарда без ST-елевация

NYHA – Функционален клас от NewYork Heart Association

OM – Маргинален клон на ЛКА

OPCAB – Операция без ЕКК (off pump coronary artery bypass grafting),

oxLDL – Окислени липопротеини с ниска плътност

PKC – Протеин киназа C

PISA – Proximal Isovelocity Surface Area

PISAr – Proximal Isovelocity Surface Area radius

PCSK-9 – Пропотеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9

RCx – Циркумфлексна коронарна артерия

RCA – Дясна коронарна артерия

ROCK – Rho-асоциираната протеин киназа

ROS – Реактивни кислородни радикали

r.v. – случайна величина (random value)

SNPs – Единични нуклеотидни полиморфизми

STEMI – Инфаркт на миокарда със ST-елевация

TNF – Тумор некротизиращ фактор

TP – Total Patients

TVI – Интеграла скорост/ време

VC – Vena Contracta [mm]

VSMCs – гладкомускулни клетки в съдовата стена (Vascular smooth muscle cells)

VAR – дисперсии (variations)

2D – Двумерна (ехокардиография)

3D – Триизмерна (ехокардиография)



# 1. Увод

Исхемичната болест на сърцето (ИБС) се счита за едно от най-разпространените сърдечни заболявания в световен мащаб. Когато тя се усложни допълнително с исхемична митрална регургитация (ИМР, IMR), наричана още вторична митрална регургитация (ВМР) в публикациите през последните години, митралната клапа (МК, MV) не функционира добре и част от изпомпваната от лявата камера (ЛК, LV) кръв се връща в лявото предсърдие под формата на регургитационен обем (РО, RV). Проучванията, публикувани в медицинската литература, показват тенденция това медицинско състояние да се среща не само сред възрастните хора, но и сред пациенти в петата и шестата декада на живота им [O'Gara P.T. et al., 2020]. Прогнозата за пациентите с ИМР е по-лоша, отколкото за пациентите с митрална регургитация (MR) по друга причина (напр. първична митрална регургитация – ПМР, при която е засегнат клапния апарат). Това се дължи на факта, че при тези пациенти се касае за увреждане на миокарда на лявата камера на сърцето и като резултат на ремоделиране на камерата и дислокация на единия или и двата папиларни мускула. Този комплексен механизъм е основната причина за ИМР, която има тенденция да прогресира във времето и може да бъде причина за различна по степен изява на сърдечна недостатъчност [Coats A.J.S. et al., 2021; Mazin I. et al., 2022; Vajarey R. et al., 2021]. Пациентите с лека ИМР (наричана още I-ва степен) обикновено се подлагат на изолирана реваскуларизация – коронарна байпас операция (АКБ, CABG). Пациентите с тежка ИМР традиционно се подлагат на комбинирана операция чрез пластика (ПлМК, MVRrepair) или протезиране на митралната клапа, извършвана едноетапно с хирургична реваскуларизация (ПлМК+АКБ). При пациенти с умерена и умерена към тежка ИМР все още се водят дискусии относно оптималния подход. Извършените досега проучвания са със сравнително малки групи, трудно сравними, защото се различават по включени диагностични критерии и оперативни техники.

При някои пациенти със значима ИМР в нашето проучване се избира ПлМК+АКБ (група А), докато при други изборът е само АКБ (група В). Изборът на хирургично лечение в случай на значителна ( $\geq 2$  ст, умерена) ИМР не е тривиален, а също се отнася и за оценката на ефекта от ПлМК. Изборът на подход е свързан с определени трудности: 1) Традиционно класификацията на пациентите се прави количествено и няма конкретна мярка за това колко типичен е даден пациент за дадена група; 2) Групите не са хомогенни и тяхното сравнение е значително усложнено. Една част от пациентите са много подходящи за определена процедура, друга част категорично не са подходящи за нея, но за останалите пациенти решението е неясно, двусмислено. В предишно изследване са представени два стратификационни алгоритъма за разделяне на всяка група на две сравнително по-хомогенни подгрупи в зависимост от предоперативния медицински статус на пациентите: сравнително запазен статус (подгрупи  $A_1$  и  $B_1$ ) или сравнително увреден статус (подгрупи  $A_2$  и  $B_2$ ) [Panayotov P. et al., 2018b]. По този начин е възможно сравнение не само директно между групи А и В, но и между  $A_1$  и  $B_1$ , от една страна, и между  $A_2$  и  $B_2$ , от друга. Така е възможно да се оцени ефектът от ПлМК много по-адекватно. Тези алгоритми обаче разглеждат групите А и В като „чисти множества“ [Panayotov P. et al., 2018b]. Чистите

множества са известни още като „класически множества“, при които обектът или изцяло принадлежи към това множество, или не принадлежи към него. В резултат на това няма мярка за типичността на даден пациент към неговата подгрупа и впоследствие чистите алгоритми не могат да идентифицират аутлайери (от английски, outliers). Това мотивира същността на настоящия труд, която се състои в изграждане на три размити алгоритъма, които в резултат дават степента на принадлежност на всеки пациент към определена размита подгрупа. Така подходът се индивидуализира в значителна степен и намалява риска от некоректни решения. По-прецизно могат да се планират медицинските ресурси за всеки конкретен пациент.

## 2 Литературен обзор

### 2.1 Съвременно състояние на проблема с ИБС

Въпреки, че в последните години стратегиите в клиничната практика се развива, оптимизирайки превенцията и лечението на исхемичната болест на сърцето (ИБС), последиците от това състояние представляват значителна тежест за човешкото здраве по отношение на смъртността и заболяемостта. Понастоящем фундаментални, транслационни и клинични данни са представили огромно количество информация за етиологията на ИБС. Въпреки това, както клиничните, така и ангиографските и патологоанатомичните находки предполагат сложна патофизиология на ИБС, която надхвърля опростената роля на атеросклерозата. По тази причина е необходима да се преодолее схващането, че ИБС винаги е синоним на атеросклеротично заболяване. Важно е да се анализират предложените парадигми на ИБС, за да се проучи по-добре това сложно заболяване и да се осигурят бъдещи перспективи за лечението му.

ИБС включва коронарна артериална болест и болест на микроциркулацията. Като обект на този труд е коронарната артериална болест.

1. Участие на коронарната макроциркулация – В коронарното „дърво“ проксималният участък е представен от епикардни коронарни артерии с диаметър от 250  $\mu\text{m}$  до 2-5 mm [Fedele Francesco et al., 2013]. Тези съдове имат капацитивно функция и само незначителен принос в коронарното съдово съпротивление при нормални условия. Епикардните артерии реагират на зависима от кръвотока дилатация и са подложени на shear стрес, който се променя при всеки сърдечен удар по време на фазите на коронарния кръвоток. Вазодилаторните ефекти на тангенциалното напрежение се меделират от ендотелно-зависима вазодилатация.

Коронарната артериална болест най-често се причинява от атеросклеротична плака, която възпрепятства кръвотока през коронарната артерия и причинява миокардна исхемия. Тази „виновна“ стеноза представлява крайният етап на сложен атеросклеротичен процес. Последният се свързва най-вече със съвременният начин на живот. Въпреки това атеросклерозата е била често срещана и в преиндустриалните популации [Thompson R.C. et al., 2013]. В близкото минало се е наложило понятието „критична“ коронарна стеноза от „хидравлична“ гледна точка. В състояние на покой коронарният кръвоток се поддържа до момента на развитие на критична стеноза, чрез процеса на авторегулация, дефиниран като способност за запазване на потока при промени в перфузионното налягане при постоянни метаболитни нужди. Въпреки, че точните механизми, лежащи в основата на авторегулацията не са категорично доказани, миогенните и метаболитни механизми играят ключова роля. Когато една атеросклеротична плака стенозира над 70% от площта на лумена, тя увеличава значително проксималното съпротивление и намалява дисталното коронарно перфузионно налягане. В тази ситуация авторегулацията може да поддържа базовия коронарен кръвоток, но дилаторният резерв е компрометиран. Това може да доведе до безсимптомно състояние в покой, но недостатъчен кръвоток при високи метаболитни изисквания, например по време на физическо натоварване [Duncker D.J. et al., 2008]. „Хидравлична“ модификация на коронарните артерии е наблюдавана с

напредване на възрастта [Francesco Piccirillo et al., 2019; Shane N. et al., 2018]. Стареенето представлява физиологичен механизъм. То е независим рисков фактор, който може да окаже голямо влияние върху патогенезата и патофизиологията на ИБС, тъй като може да действа заедно с диабета, артериалната хипертония, дислипидемията и тютюневия дим. Стареенето определя редица промени, както в коронарните епикардни артерии, така и в микросъдовата система. Патологичната му роля е силно повлияна от генетичната предразположеност и характеристиките на околната среда. То е отговорно за загубата на целостта на ендотелния слой, за артериалната ригидност, загубата на еластичност на съдовете и намалената адаптивност на коронарните артерии към физическите сили. Тези аспекти улесняват прогресията на ИБС и усложненията ѝ. От хистопатологична гледна точка стареенето е свързано със съдова фиброза, увеличаване на отлагането на колаген и намаляване на еластина, интимално удебеляване и субендотелно отлагане на холестерол и фосфолипиди. Действайки заедно със сърдечносъдовите рискови фактори, стареенето определя прогресията на атеросклеротичните лезии и артериалната ригидност, което нарушава перфузията на миокарда. Освен това стареенето насърчава повишената експресия на циклооксигеназа (COX) 1 и 2, тромбоксан А, фактор на фон Вилебранд и фактор VIII, което повишава агрегацията на тромбоцитите и хиперкоагулацията. Също така възпалителният отговор се засилва с напредването на възрастта и участва в „хидравличната“ модификация на коронарните артерии, като задълбочава артериалната ригидност и прогресията на атеросклеротичните плаки. В този случай макрофагите са основният левкоцитен подтип, участващ в съдовото възпалително увреждане, предизвикано от стареенето [Francesco Piccirillo et al., 2019; Shane N. et al., 2018].

Добре известно е, че ИБС може да бъде причинена от коронарен спазъм. Сега се признава, че спазъм може да се иницира от няколко фактора – вазомоторният тонус в покой, сегментна епикардна коронарна хиперактивност и органична стеноза. Коронарният спазъм често се появява и в места с хемодинамично значима атеросклеротична стеноза. Спазъм в областта на атеросклеротичната плака може да провокира миокардна исхемия, като коронарният вазомоторен отговор е свързан с плаката. Преносител на вазоспазма надолу по коронарната мрежа е Rho- асоциираната протеин киназа (ROCK), малък повсеместно експресиран G протеин, участващ в няколко клетъчни функции като циркулиращи левкоцитни конгломерати, контракция на гладката мускулатура и организация на актиновия цитоскелет [Noma K. et al., 2006; Shimokawa H. et al., 2015]. Освен това ROCK увеличава експресията на молекули свързани с възпалението, тромбозата и фиброзата и участва в патофизиологията на ИБС [Noma K. et al., 2006]. Поради тези причини ROCK може да бъде полезен нов биомаркер за тежестта на заболяването и терапевтичния отговор.

Биологичната парадигма – двупосочната връзка между възпалението и миокардната исхемия.

През последните десетилетия има доказателства, че атеросклерозата се потенцира от възпаление, от началото до тромботичните усложнения. Има хипотеза, че възпалението стимулира иницирането и еволюцията на атеросклерозата. То също така допринася за острите тромботични усложнения на атеросклеротичната плака [Libby P. et al., 2001; Liuzzo G. et al., 1994]. Възпалението, от друга страна, представлява отговор

на исхемията, който първоначално включва миокарда, а по-късно се превръща в системен отговор.

Възпалението като причина за исхемична болест на сърцето.

При физиологични условия левкоцитите не се активират от ендотела. Възпалението обаче променя сериозно взаимодействието между ендотела и левкоцитите, което води до ендотелна експресия на адхезионни молекули, които се свързват с левкоцитите, поддържат и засилват локалния възпалителния отговор. Освен това локалното възпаление произвежда някои протеолитични ензими, които правят „атеросклеротичната капачка“ склонна към разкъсване. Адаптивният имунен отговор играе важна роля в развитието на атеросклеротичните лезии и клиничните му прояви [Ammirati E. et al., 2015]. Освен това изглежда, че те участват в патогенезата на традиционните сърдечносъдови рискови фактори, като артериална хипертония, захарен диабет и метаболитен синдром [Frostegard J., 2013; Paragh G. et al., 2014], които вероятно са с нарушена регулация на генетична основа (единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) на интерлевкин (IL)-6 рецептор) [Collaboration I.R.G.C.E.R.F. et al., 2012]. В някои клинични проучвания се изказва хипотеза за взаимовръзката между възпалението и циркулиращи маркери, като С-реактивен протеин (CRP) и хомоцистеин [Severino P. et al., 2020], с податливостта към ИБС и със свързаната с нея по-лоша прогноза. Прогнозата за ИБС може да се подобри чрез антибиотично лечение, като се използва обстоятелството, че намаляването на количеството на бактериалния ендотоксин, вторичен за инфекцията, ще сведе до минимум възпалението. Освен това, други нововъзникващи нетрадиционни рискови фактори, като повишените плазмени и тъканни нива на окислени липопротеини с ниска плътност (oxLDL), изглежда са също толкова важни. Смята се, че oxLDL играят основна роля в целия процес на атерогенеза - от образуването на плаката до нейното дестабилизиране. OxLDL определят ендотелната дисфункция, стимулират генерирането на реактивни кислородни радикали (ROS), инхибират синтеза на NO и засилват адхезията на моноцитите към активирани ендотелни клетки. Допълнително от LDL може да индуцира миграцията и пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки, които се поглъща от макрофагите и се стига до образуване на пенести клетки. OxLDL може също така да индуцира апоптоза и некроза на съдовите ендотелни клетки и макрофагите [Wu N. et al., 2014; Yap J. et al., 2019]. В това отношение oxLDL и повишените му нива се отнасят към нестабилността на плаката със значителна положителна корелация с тежестта на исхемията при човешки коронарни атеросклеротични лезии. Освен това по-тежките лезии съдържат значително по-висок процент oxLDL и макрофаги. Тези събития се модулират от свръхекспресия на лектиноподобен оксидиран LDL (LOX-1) рецептор за улавяне, който селективно поглъща oxLDL в ендотелните клетки. LOX-1 е силно модулиран от стимули като цитокини, механични сили, ангиотензин II, оксидативен стрес и директно от появата на oxLDL [Mollace V. et al., 2015; Wang X. et al., 2015a]. В края на етапи на атерогенезата, oxLDL допринася за развитието на апоптотоза на ендотелните клетки, вероятно чрез свръхекспресия на LOX-1. Последното изглежда се опосредства от свръхпроизводството на ROS. По-специално, модулирането на LOX-1 от oxLDL води до свръхпроизводство на супероксидни аниони. В присъствието на NO те подпомагат генерирането на перокси-нитрит, който е силно реактивен токсичен оксидант за ендотелните клетки и води до клетъчна апоптоза [Wang X. et al., 2015b]. В

атерогенезата и ИБС, патофизиологичната роля на холестерола и връзката му с възпалението са широко описани. Има възможност да се противодейства с няколко подхода. Например, използването на статини и езетимиб се свързва с намаляване на стойностите на LDL в кръвта и сърдечносъдовите заболявания, свързани с хиперхолестеролемия. Освен това статините намаляват и възпалението, свързано с атеросклерозата. Наскоро са описани нови подходи за намаляване на хиперхолестеролемията [Ray K.K. et al., 2019; Wang X. et al., 2020]. Аденозинтрифосфат (АТФ) цитратлиаза се намира преди хидроксиметилглутарил-КоА редуктазата, ензимът, който се инхибира от статините. Тя участва в биосинтезата на холестерола и се инхибира от бемпедоевата киселина. Доказано е, че бемпедоевата киселина намалява LDL холестерола, когато е свързана със статини [Ray K.K. et al., 2019]. Пропртеин конвертаза субтилизин/хексин тип 9 (PCSK-9) е отговорна за LDL рецептора и потиска миграцията му към клетъчните мембрани. По тази причина инхибирането на PCSK-9 намалява циркулиращия LDL холестерол и свързаните с него големи сърдечносъдови събития [Sabatine M.S., 2019].

Захарният диабет спомага за бързата прогресия и усложненията на атеросклеротичното заболяване. Той засилва съдовите увреждания, предизвикани от други сърдечносъдови рискови фактори, като например дислипидемията. Хипергликемията повишава производството на ROS, които насърчават образуването на oxLDL. Захарният диабет също се свързва с по-чести руптури на плаките и асимптоматична миокардна исхемия [Yahagi K. et al., 2017]. Възпалението на плаките и площта на некрозата са по-изразени при пациенти, засегнати както от тип 1, така и от тип 2 захарен диабет. Освен това възпалителните инфилтрати се състоят главно от Т-клетки и макрофаги. Хипергликемията и нивата на хемоглобин А<sub>1</sub>С (HbA<sub>1</sub>С) са свързани с възпалението и размера на ядрото и калцификацията на атеросклеротичните плаки. При захарния диабет коронарната калцификация се стимулира от ROS, чрез няколко механизма, като например съдовото възпаление, предизвикано от нуклеарен фактор каппа-лека верига-обуславящ активираните В клетки (NF- $\kappa$ B) протеин киназа С (PKC) и образуване на продукти на крайно гликиране (AGEs). Тези механизми насърчават експресията на остеобласт-подобен фенотип за гладкомускулните клетки в съдовата стена (VSMCs) със синтезиране на няколко протеина, които обикновено участват в остеохондрогенезата [Yahagi K. et al., 2017]. Освен това хроничните бъбречни заболявания често засягат пациенти със захарен диабет и сърдечносъдови заболявания. Те се характеризират с хиперфосфатемия, която насърчава експресията на гени, свързани с остеогенезата във VSMCs и улеснява отлагането на калций в съдовете. По тези причини, както посочват същите автори, хиперфосфатемията е тясно свързана с разширяването на калцификацията на плаките. Приема се, че възпалението е отговорно за уязвимостта на плаката и потенциалното ѝ разкъсване, което е причина за остра атеротромботична съдова оклузия и миокарден инфаркт. Всъщност при пациенти с остър коронарен синдром (ОКС) ангиографските проучвания са идентифицирали виновни лезии, които не предизвикват изразена стеноза. Вече е очевидно, че активирането на плаката, а не стенозата, преципитира исхемията и инфаркта. Възпалението играе ключова роля при коронарната болест и други атеросклеротични прояви [Zakynthinos E. et al., 2009]. Имунните клетки доминират в ранните атеросклеротични лезии. Освен това техните молекули ускоряват прогресията на лезиите, а активирането на възпалението може да предизвика АКС. И така, каква е

причината тихата атеросклеротична лезия да се разкъса накрая? Активираните макрофаги, Т-клетки и мастоцити в плаката произвеждат няколко вида молекули - възпалителни цитокини, протеази, коагулационни фактори, радикали и вазоактивни молекули, които могат да дестабилизируют лезиите [Severino P. et al., 2020]. Те инхибират образуването на стабилни фиброзни капачки, атакуват колагена в капачката и инициират образуването на тромби. Всички тези реакции вероятно могат да предизвикат активиране и разкъсване на плаката, тромбоза и исхемия. Балансът между възпалителната и противовъзпалителната активност контролира прогресията на атеросклерозата. Метаболитните фактори могат да повлияят на този процес по няколко начина. Очевидно е, че те допринасят за отлагането на липиди в артериите, което инициира допълнително натрупване на имунни клетки. Освен това мастните тъкан на пациенти с метаболитен синдром и затлъстяване произвежда възпалителни цитокини, особено тумор некротизиращ фактор (TNF) и интерлевкин-6 (IL-6) [Pourafkari L. et al., 2016].

Възпалението като последица от исхемичната болест на сърцето

Острият инфаркт на миокарда (ОИМ) предизвиква значителна локална възпалителна реакция, която започва в миокарда и се разпространява системно чрез кръвния поток. Много възпалителни цитокини, като тумор некротизиращ фактор алфа (TNF) и различни хемокини, които са слабо представени в здрави сърца, достигат високи нива по време на миокарден инфаркт [Severino P. et al., 2020]. По време на острата фаза се наблюдава повишен CRP и увеличен брой на периферните бели кръвни клетки, особено на неутрофилите. Няколко проучвания съобщават за взаимовръзки между повишеният брой на неутрофилите в периферната кръв и ранните усложнения, включително смърт след инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI). Панелът от свързани с възпалението молекули, произведени по време на ОМИ се увеличава: високите нива на разтворимия интерлевкин-6 рецептор (sIL-6R) могат да предскажат бъдещи сърдечносъдови инциденти и смъртност при пациенти със STEMI [Ritschel V.N. et al., 2016]. При биологичната атеротромбоза свързана с провъзпалителния път на IL-6, интерлевкин-1 (IL-1) се стимулира пролиферация и хипертрофия на VSMCs. Това има прокоагулантен ефект и улеснява натрупването на левкоцити към стените на съдовете [Ridker P.M. et al., 2017]. По тази причина човешко моноклонално антитяло, насочено срещу IL-1 наречено Canakinumab, намалява възпалителния отговор, атеротромбозата и сърдечносъдовите събития [Ridker P.M. et al., 2017]. То намалява плазмения CRP и IL-6 при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт, без да повлиява нивата на холестерола. Освен това намаленото серумно ниво на вазостатин-2 е свързано с постисхемична хронична сърдечна недостатъчност и с големи сърдечносъдови събития. Галектин-3 свързващ протеин в плазмата се свързва с дългосрочната смъртност при коронарна болест, независимо от морфологията на плаката [Gleissner C. et al., 2016]. В този контекст лечението със статини изглежда смекчава клетъчния възпалителен отговор след миокарден инфаркт, като намалява броя на левкоцитите и неутрофилните клетки [Pourafkari L. et al., 2016]. Също така перкутанните коронарни интервенции (PCI) може да предизвикат локален възпалителен отговор, който допринася за рестенозата, заедно с други фактори, като например възможното взаимодействие между материалите на стента и пасивните електрически параметри на мембраната на червените кръвни клетки. Възпалението

произлиза от няколко молекулярни сигнали. Увредените кардиомиоцити започват имунен отговор, включващ неутрофили, ROS, toll-like рецептори, миелопероксидаза, интерлевкини [Cermak T. et al., 2016; Huang G.-Y. et al., 2016].

Ключов сценарий е миокардното исхемично-реперфузионно увреждане. Всъщност процесът на миокардна реперфузия може да предизвика парадоксално смърт на кардиомиоцитите. В допълнение, нивата на свободните мастни киселини силно се повишават по време на реперфузията и токсичните им ефекти върху клетъчните мембрани водят до аритмии и намаляване на сърдечната функция [Lavalle C. et al., 2020]. Образуването на тромби в съответствие с нестабилната коронарна плака може да се свърже с ендотоксемия от ниска степен [Carnevale R. et al., 2020]. При пациенти със STEMI са налице по-високи нива на извлечения от Escherichia Coli ендотоксин липополизахарид (LPS) и други възпалителни продукти като CRP, тъканен фактор и няколко цитокина, в сравнение с контролната група и с пациентите със стабилна стенокардия. Нивата на полученият от Escherichia Coli LPS, корелират положително с нивата на зонулин и Р-селектин, което предполага ролята на чревната микробиоза в коронарната тромбоза след транслокацията ѝ в системното кръвообращение [Carnevale R. et al., 2020]. Въпреки това, връзката между LPS, получен от Escherichia Coli, и STEMI не е еднозначна, тъй като по-високите нива на LPS при пациенти със STEMI може да представляват по-скоро последица от възпалението, свързано с инфаркта, отколкото причина за инфаркт на миокарда. В съответствие със сложността на патофизиологията на ИБС, LPS и възпалението могат да дестабилизира атеросклеротичните плаки, допринасяйки за тяхната еволюция, заедно с други фактори, а не да бъде основна причина за ИБС.

## **2.2 ИБС усложнена с вторична митрална регургитация**

ВМР може да бъде неисхемична и исхемична. ИМР е усложнение на исхемичната болест на сърцето. Засягането на митралния клапен апарат може да бъде първично (органично) или вторично (функционално). Първичното в контекста на ИМР, възниква след руптура на митралния подклапен апарат [Lorusso R. et al., 2008; Patrizio Lancellotti<sup>1</sup> T.M., Luc A Pierard<sup>3</sup>, 2007]. Вторично е, когато клапните платна и хордите са структурно нормални и МР е резултат от дисбаланс между силите на затваряне и опъване (тетеринг) на клапата вторично, поради промени в геометрията на лявата камера (ЛК) [Baumgartner H. et al., 2017; Francisco Mil-Homens Luz\* et al., 2022; Lancellotti P. et al., 2013]. И в двата случая ИМР се свързва с критична стеноза (>70%) или обструкция на поне един основен епикарден коронарен съд [Agricola E. et al., 2008]. В новите ръководства не се посочва степента на стенозата, а се набляга на данните за сегментна или дифузна хипокинезия на лявата камера (ЛК) [Otto C.M. et al., 2021]. Тя се наблюдава най-често при исхемични кардиомиопатии [Izquierdo-Gómez et al., 2018]. За изявата на лявокамерната дисфункция може да се наложи прилагане на стрес ехокардиография [Lancellotti P. et al., 2018].



## 2.3 Вторична митрална регургитация

### 2.3.1 Дефиниция

ВМР се дължи или на неисхемична кардиомиопатия, или на ИБС [Coats A.J.S. et al., 2021; Otto C.M. et al., 2021].

Исхемичната митрална регургитация попада в категорията на ВМР, при която патологичния процес засяга миокарда на лявата камера и/или на лявото предсърдие. Някои автори описват това така: „Вторичната митрална регургитация се дефинира, като недостатъчност на митралната клапа, вследствие на абнормна функция на нормалните клапни платна, дължаща се на влошеното състояние на функцията на лявата камера (ЛК) [Agricola E. et al., 2008; Lancellotti P. et al., 2010; Milano C.A. et al., 2008]. Други разглеждат ИМР, като заболяване на камерата с „клапен фенотип“ [Papadopoulou K. et al., 2009].

Една от дефинициите на ВМР е, че тя е следствие на дилатация на клапния пръстен и геометрична деформация на подклапния апарат вторично на ремоделиране и дисинхрония на ЛК. В този контекст ИМР „е вид вторична МР в следствие на коронарна артериална болест“ [Jha A.K. et al., 2019].

По-детайлна е дефиницията на ВМР в ръководството [Vahanian A. et al., 2022]. „При ВМР клапните платна и хордите са структурно нормални, а МР е резултат на дисбаланс между силите на затваряне и силите на тетеринга вторично на измененията в геометрията на ЛК и лявото предсърдие (ЛП)“. [Asgar A.W. et al., 2015; Bertrand P.V. et al., 2017; Deferm S. et al., 2019]. В същото ръководство се посочва, че най-често ВМР се диагностицира при дилатативна (ДКМП) или исхемична кардиомиопатия (ИКМП), като и при двете патологии има значима дилатация и подчертано подтисната функция на ЛК, или предшестваш изолиран долно-базален миокарден инфаркт (МИ), водещ до тетеринг на задното митрално платно (ЗМП), въпреки почти нормалните размери на ЛК и фракция на изтласкване (ФИ).

ВМР може да бъде резултат на дилатация на ЛП и пръстена на митралната клапа при дълготрайно съществуващо предсърдно мъждене (АФ). При това обичайно ФИ на ЛК е нормална и дилатацията на ЛК е по-слабо изразена – т.нар. „предсърдна функционална регургитация“ [Abe Y. et al., 2021; Benussi S. et al., 2018; Deferm S. et al., 2019; Stassen J. et al., 2022]. ВМР може да има и при пациенти с дилатативна кардиомиопатия (ДКМП), с нарушена функция на ЛП при запазен синусов ритъм [Mihaila Baldea S. et al., 2020].

В настоящата работа се обръща внимание основно на хроничната ИМР – развила се при пациенти с ИБС. Най-често е след преживян остър миокарден инфаркт (ОМИ). Една от проявите на механична сърдечна дисфункция е ИМР настъпила остро – синдром на митрална клапна недостатъчност без предшестваща абнормалност на митралните платна и хорди, проявяваща се в условията на ОМИ [Tcheng J.E. et al., 1992]. Това вероятно дава основание на някои автори да приемат съществуването на „същинска ИМР“ или „функционална ИМР“, която е преходна, следствие на тежка миокардна исхемия. Ангинозната болка при тези състояния се съпровожда от прояви на остър преходен белодробен оток [Lancellotti P. et al., 2008].

Когато е след ОМИ, за хронична ИМР приемаме тази, която се развива след 14-я (16-я ден според [Agricola E. et al., 2008]) ден от началото на острия коронарен синдром [Agricola E. et al., 2008; Lancellotti P. et al., 2008; Thomas H Marwick 1 P.L., Luc Pierard, 2009]. Това се налага от факта, че при част от пациентите в първите дни след началото на ОМИ може да има ИМР, която при своевременно и адекватно лечение (реваскуларизация) може да бъде преодоляна и да изчезне частично или напълно [Lancellotti P. et al., 2008].

### **2.3.2 Епидемиология**

В проучване, обхващащо 2500 индивида на възраст  $\geq 65$  години, при които е проведен скрининг за недиагностицирани клапни пороци на сърцето е установено, че такива има при 51% от изследваните (предимно леки форми). Най-често е намирана склероза със стеноза на аортната клапа (34%), следвана от митрална регургитация (22%) и аортна регургитация (15%) [d'Arcy J.L. et al., 2016]. Вероятността за клапен порок е около три пъти по-голяма при пациенти с АФ. Според същите автори на основата на данните в проучването им, се очаква клинично значимите клапни пороци на сърцето да се увеличат двойно преди 2050 година!

В проспективно проучване проведено в периода 2001 – 2011 г. са проследени 79043 пациенти насочени за ехокардиография (ЕхоКГ) с подозрение за сърдечна недостатъчност (СН). Всички те са подложени на трансторакална ехокардиография (ТТЕ) съгласно ръководствата на British Society of Echocardiography. От всички пациенти, 29682 (37.5%) са диагностицирани с нискостепенна клапна патология, 8983 (11.3%) с умерена по тежест клапна патология, а 2134 (2.7%) са имали тежко клапно страдание. От всички изследвани пациенти МР е имало при 12.5%. Това се потвърждава от проучването Euro Heart Survey, което установява, че най-честият „ляв сърдечен порок“ е митралната регургитация, диагностицирана при 12.5% от пациентите включени в проучването [Marciniak A. et al., 2017]. Това проучване показва, че 50% от пациентите оперирани за клапен сърдечен порок са в NYHA функционален клас III или IV – твърде късно в еволюцията на заболяването.

Остро настъпила ИМР се среща при пациенти с ОМИ и се свързва с по-тежко протичане и с по-висока смъртност. Високостепенна (тежка) МР се среща в 0.3 до 3% от случаите с ОМИ и е свързана по-скоро с локализацията на инфаркта (по-често се среща при долен ОМИ – свързан с клоновете на циркумфлексната и/или дясната коронарна артерии), отколкото с неговата тежест [Alajaji W.A. et al., 2015]. В същата публикация се посочва, че ремоделирането на ЛК, тетеринга на митралните клапни платна, апикалното изместване на папиларните мускули (ПМ) и по-рядко руптурата им водят до ИМР. Папиларно мускулна дисфункция на предно-латералния папиларен мускул се среща по-рядко, защото той се кръвоснабдява от клоновете на 2 коронарни артерии – LAD и RCx. Задно-медиалния папиларен мускул се засяга по-често, защото се кръвоснабдява само от постеродесцендентния клон на RCx или RCA [Abdul R.M.K. et al., 2016].

В проучване, основано на данни от електронни досиета от Mayo Clinic и Rochester Epidemiology Project, върху диагностицирането, лечението и изхода от заболяването при пациенти с изолирана митрална регургитация се твърди, че МР е най-честото клапно заболяване [Dziadzko V. et al., 2018]. Проучването е направено за

периода 1 януари 2000 – 31 декември 2010 г. От обхванатите в базата данни жители на района Olmsted County (MN, USA), 1294 са с умерена или високостепенна МР (средната възраст при поставянето на диагнозата е 77 г. [IQR 66-84]) диагностицирана чрез доплер ЕхоКГ. С ФИ под 50% са 42% от пациентите. Тези пациенти имат значимо по малък регургитационен обем в сравнение с тези, които имат ФИ над 50% (mean 39 mL [SD 16] vs 45 mL [21],  $p < 0.0001$ ). Смъртността проследена в 5 годишен период след поставянето на диагнозата при всички пациенти с МР, независимо дали са с ФИ над или под 50% е била значимо по-висока в сравнение с жителите без тази диагноза. По-висока е смъртността при пациентите с ИМР. Особено интересно в това проучване е, че оперативно лечение има при много малък процент от тези пациенти, особено при тези с ФИ под 50% – само при 5% от пациентите с ИМР и при 29% от тези с първична МР! Изводите на авторите са, че въпреки широкото разпространение на МР дори в общества с висок социален статус и възможности за диагностика, своевременното диагностициране и лечение са недостатъчни, а това е свързано с по-голяма честота на сърдечна недостатъчност и смъртност, дори когато няма други сериозни съпътстващи заболявания [Dziadzko V. et al., 2018].

В многоцентровото проучване the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology проведено през 2017 г. е събрана информация за период от 3 месеца, от 222 центъра в 28 държави. Целта е била събирането на информация за пациенти с клапни пороци на сърцето – диагностицирани и вече оперирани, или такива на които предстои лечение. Включени са 7247 пациенти (4483 хоспитализирани, 2764 амбулаторни). Средната възраст е 71 г. (interquartile range 62 до 80 г.), но 26.5% са над 80 годишни. Показанията за интервенция се основават на 2012 European Society of Cardiology и на 2014 American Heart Association/American College of Cardiology VHD guidelines, Class I. На второ място по честота, след аортната клапна стеноза (AoC) идва митралната регургитация – при 1114 пациента (21.3%), първична при 746, вторична при 368 (33% от всички пациенти с МР) [Baumgartner H. et al., 2017; Martin A.C. et al., 2021]. Подобни данни се цитират и в проучване на националната база данни на Швеция, където се установява, че след аортната клапна стеноза (47.2% от клапните пороци на сърцето) следва митралната регургитация (24.2%), като близо половината от пациентите с МР имат и исхемична болест [Andell P. et al., 2017].

Някои автори смятат, че МР като най-честият сърдечен клапен порок е обхващащ около 2% от общата популация и нарастваща с възрастта [Prendergast B.D. et al., 2017]. Митралната регургитация (МР) е вид умерено до тежко клапно заболяване сред възрастното население, което отчасти се дължи на нарастването на честотата на лекуваните кардиомиопатии и СН. Действително, според актуалните статистически данни СН засяга около 23 милиона души по света [Savarese G. et al., 2017]. Данните от проспективния регистър на Европейското кардиологично дружество за сърдечна недостатъчност в дългосрочен план (ESC-HF-LT) сочат, че умерена до тежка вторична МР е налице при 36% от пациентите със СН с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), 28% със СН със средна фракция на изтласкване и 20% със СН със запазена фракция на изтласкване [Chioncel O. et al., 2017]. Наличието на вторична МР при пациенти със сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване (HFrEF) е пряко свързано със симптомите на HF, и е с по-лоша прогноза. Тежката вторична МР е основен фактор за смъртност независимо от клиничните и ехокардиографските

фактори, с увеличаване на смъртността със 76 % в сравнение с липсата на МР [Goliasch G. et al., 2018]. Освен че е показател за напреднало сърдечно заболяване, наличието на МР се счита за утежняващ фактор [Martin A.C. et al., 2021; Obadia J.F. et al., 2018].

### **2.3.3 Патопфизиология**

Връзката между МР и СН е сложна. Хроничната МР може да предизвика СН, а СН може да доведе до прогресираща МР. По време на систола затварянето на митралните платна е резултат от взаимодействието на силите на затваряне (трансмитрален градиент на налягането) и противоположните сили на обтягане (тетеринг), определяни от лявокамерното систолно налягане. При пациенти с хронична СН прогресиращото ремоделирането на ЛК предизвиква промени в геометрията, обема и функцията на ЛК и изместването най-често на предно-латералния папиларния мускул. Често процесите се съпътстват от прогресивна дилатация и загуба на асиметричната триизмерна форма на пръстена. Всички тези промени допринасят за развитието на вторична МР. Освен това, сегментните регионални аномалии в съкращението на ЛК, предизвикани от миокардните исхемия или инфаркт, или развитие на ляв бедрен блок (ЛББ), могат да засилят явлението. В първия случай десинхронията на миокарда около папиларните мускули е причина за прогресия на МР [Grayburn P.A. et al., 2021], докато ЛББ предизвиква забавено съкращение между сегмента, разположен до антеролатералния папиларен мускул и долния сегмент, което води до промени в силите на опъване на МК и увеличаване на МР, което от своя страна води до задълбочаване на ЛК дилатация.

Ремоделирането засяга и лявото предсърдие, както чрез наличието на самата МР, така и на свързаното със СН предсърдно мъждене. Уголемяването на лявото предсърдие води до изместване на задния митрален пръстен и предизвиква опъване на задното митрално платно, и така допълнително повишава степента на МР. Предсърдното мъждене променя пълненето на ЛК чрез загубата на предсърдно съкращение и атриовентрикуларен синхрон, което значително влошава признаците на СН [Chioschini A. et al., 2021]. Като цяло механизмът на MR при хронична СН съчетава типове I и IIIb по Карпентие [Alain Carpentier D.A., Farzan Filsuofi, 2010].

### **2.3.4 Класификация на вторичната митрална регургитация (ВМР)**

Настоящите ръководства препоръчват подробно описание на МР като основна цел на образните изследвания, особено когато се извършва преди интервенциите върху митралната клапа.

Най-използваната класификация на механизмите на МР е Функционалната класификация на Карпентие, която описва МР и определя лезията, отговорна за регургитацията, независимо от етиологията на МР [Alain Carpentier D.A., Farzan Filsuofi, 2010]. В публикуваната през 1983 г. "French correction"[Carpentier A., 1983] класификацията се основава на движението на митралните платна и включва три основни класа МР:

- Тип I дисфункция: Митралната клапа има нормални платна с изолирана МР, дължаща се на дилатация на пръстена или перфорация на платната (ендокардит или травма);

- Тип II: Митралната клапа е с повишено движение на платната, като свободният край на едното или двете платна се намира над равнината на митралния пръстен по време на систола (пролапс на платната към кухината на лявото предсърдие); Това се случва най-вече при удължаване или разкъсване на хорда или папиларен мускул при налична фиброеластозна или миксоматозна дегенерация на платната;

- Тип IIIa: Митралната клапа има ограничено движение на платната по време на диастола. Най-честите лезии са удебеляване и ретракция на хордите и платната, както и комисуралните сраствания, които се появяват при ревматично заболяване;

- Тип IIIb е свързана с ограничено движение на платната по време на систола, дължащо се на левокамерна дилатация и изместване на папиларните мускули латерално и апикално.

Що се отнася до ВМР, всеки клас на Карпентие има специфични характеристики в зависимост от етиологията на МР. Ишемичната МР може да бъде резултат от дисфункция тип I, II или IIIb [Filsoufi F. et al., 2006], докато неисхемичната ВМР обикновено се среща със смесен механизъм на дисфункция от клас I и IIIb [Kagasa O. et al., 2011].

### **2.3.5 Ишемична вторична МР**

Регургитация тип I, характеризираща се с дилатация на митралния клапан пръстен се наблюдава при ИМР [Silbiger J.J., 2011], със или без дилатация на ЛК.

ИМР с дилатация на клапния пръстен обикновено се появява след инферо-базален инфаркт на миокарда и е сравнително рядко срещана форма ВМР, като представлява само 5 % от случаите [Filsoufi F. et al., 2006]. Геометрията и движението на клапния пръстен се променят при ишемична МР, дължаща се на сигнификантно увеличени обиколка, площ [Fattouch K. et al., 2015], предно-заден и интеркомисурален диаметри на МК. Въпреки че е доказано, че при ишемична МР настъпва дилатация на клапния пръстен главно в задната му част, по-новите проучвания намират наличието на глобална дилатация на пръстена. Тези резултати отчасти противоречат на традиционната концепция, въведена от Карпентие, че интеркомисуралната зона на МК пръстен не се разширява, тъй като е свързана с фиброзния скелет на сърцето [Badano L.P. et al., 2015].

#### **Регургитация тип II**

Съществуват две сравнително редки клинични единици, при които ИМР се проявява, като тип II по Карпентие: 1. Частична или пълна руптура на папиларен мускул или руптура на хорди при остър инфаркт на миокарда; 2. Ишемична МР вторично при преходен активен ишемичен епизод, който причинява преходна елонгация на подклапни структури. Това са особени форми на ИМР, при която има органични промени на митралната клапа и се счита, че всъщност е първична МР.

#### **Регургитация тип IIIb**

ИМР с дисфункция тип IIIb се характеризира със систолно ограничаване на движението на митралните платна (по-често задното). Това е най-често срещаната форма на ИМР, която се среща при приблизително 70 % от случаите на МР след

инфаркт на миокарда [Fattouch K. et al., 2015]. ИМР с дисфункция тип IIIb по Карпентие се среща по-често след долен и латерален инфаркт, отколкото след преден такъв, което е свързано с по-тежки геометрични промени в апарата на митралната клапа, дължащи се на локално ремоделиране на базалните сегменти на ЛК с по-голямо изместване на задно-долния папиларен мускул [Kumanohoso T. et al., 2003].

Макар, че класификацията на Карпентие е широко използвана в клиничната практика, в последното десетилетие са предложени и други класификации ВМР в опит да се избере оптимално хирургично лечение и да се намалят рецидивите на МР след интервенция.

Фондаро и сътрудници предлагат нова класификация, която взема предвид три различни характеристики: механизъм на регургитацията, индикации за операция и прогноза. МР се класифицира на тип 1 и 2, въз основа на глобална/регионална камерно - папиларно мускулна дисфункция, и на подтипове А, В и С, въз основа наличието на дилатация на пръстена и/или папиларно-мускулни промени (атрофия, удължаване или изместване). Не се взема предвид наличието на изолирана дилатация на пръстена (тип I Карпентие), считано от автора, че не съществува в клиничната практика. Трябва да се отбележи, че разликата между "глобален" и "регионален" е трудно да се установи (типове 1 и 2), но е полезно поради по-лошата прогноза на тежкото ЛК ремоделиране. Също така съществуват редки чисти подтипове А и В на МР, както двата механизма обикновено съществуват едновременно (подтип С) [Fundaro P. et al., 2002].

Системата за класифициране на [Miller D.C., 2001] изглежда най-опростена, като предполага, че основният механизъм на исхемичната МР, като цяло може да се дължи на:

- (а) разкъсване на папиларния мускул;
- (б) инфаркт и удължаване на папиларния мускул без руптура;
- (в) Функционална исхемичен МР, дължащ се на:
  - Дилатация на митралния клапен пръстен;
  - Тетеринг на митралните клапни платна;
  - Комбинация от тетеринг на платната и дилатация на митралния пръстен.

Една от най-приложимите в практиката е съобразената с ехокардиографските измервания класификация [Varma P.K. et al., 2017]. В зависимост от параметрите на ехокардиографията, като например движението на платната, произхода и характеристиките на регургитационния джет, ИМР се класифицира като такава с асиметричен или симетричен тетеринг.

- ИМР с асиметричен тетеринг: Асиметричният тетеринг обикновено се свързва с инферо-латерални инфаркти, леко- до умерено повишена тетеринг площ, инферо-латерално ремоделиране и МР джет, който е насочен назад поради изместване на предното митрално платно.

- ИМР със симетричен тетеринг: Симетричният тетеринг е свързан с големи предни или множествени инфаркти, по-голямо ексцентрично сферично ремоделиране,

апикален тетеринг на двете платна, вентрикуларизация на коаптацията, по-голяма тентинг площ и централен регургитационен джет. Дилатацията на пръстена допълнително увеличава потенциалната тежест на МР [Ani Anyanwu et al., 2006].

### 2.3.5.1 Остра ИМР

ИМР се среща както в острата, така и в хроничната фаза на МИ и е свързана с лоша прогноза [Nishino S. et al., 2016]. За щастие, честотата на механичните усложнения след ОМИ е намаляла с течение на времето. В по-стари серии честотата на механичните усложнения след ОМИ е вариала от 1 % до 5 % [Elbadawi A. et al., 2019; Hennessey B. et al., 2022]. В проучване включващо над 3.9 милиона пациенти хоспитализирани поради STEMI и близо 5.5 милиона пациенти с NonSTEMI в базата данни на National Inpatient Sample (NIS) в САЩ, изводът е че има съществено намаляване на механичните усложнение на ОМИ (руптура на ПМ, междукамерен дефект, руптура на свободната стена на ЛК) в периода 2005 – 2013 г., като те са под 1 % [Elbadawi A. et al., 2019]. Има рандомизирани проучвания, в които стратегията за реперфузия е била първична PCI и механични усложнения са настъпили едва при 0.91% от пациентите [Hennessey B. et al., 2022]. В ерата на PCI честотата на руптурата на папиларния мускул след ОМИ е приблизително 0.26 % [Bajaj A. et al., 2015]. Въпреки това подобрене има съобщения, че до 50 % от пациентите с остър миокарден инфаркт (ОМИ) имат данни за МР при ехокардиография, извършена в рамките на 30 дни след исхемичния инцидент. Като почти 40 % от пациентите имат лека МР, а 12 % от пациентите са с умерена или тежка МР. Установено е, че пациентите с МР са по-възрастни; имат по-голям брой съпътстващи заболявания, по-вероятно е да са жени, непущачи и да са в по-висок Килип клас (III и IV), освен това имат по-ниска ФИ и по-често са с антеролатерален МИ [Fazlinezhad A. et al., 2014].

Руптурата на папиларния мускул след ОМИ е изключително рядка, както съобщават проучванията, но при пациенти, при които се налага хирургична интервенция за остра руптура на папиларния мускул след остър МИ, едносъдовата коронарна болест е с честота между 23 и 44 %. В сравнение с 90-те години на миналия век, когато смъртността е била 80 % при спешните оперативни интервенции по повод руптура на папиларен мускул, в нашето съвремие смъртността е намаляла до около 10 % [Hennessey B. et al., 2022].

Наличието на остъра МР влияе предимно върху белодробното венозно налягане и води до значителни промени както в преднатоварването, така и в следнатоварването. Белодробната венозна хипертония, дължаща се на ограничения в комплайънса на ЛК, има за резултат ограничено увеличение на крайния диастолен обем [Gaasch W.H. et al., 2008]. Това води до зависещо от преднатоварването повишаване на ригидността на ЛК, което от своя страна също води до повишаване на белодробното венозно налягане. Впоследствие общият удърен обем се увеличава поради резервите на левокамерното преднатоварване и механизма на Франк Старлинг. Освен това ударният обем се влияе и от увеличаване на налягането в лявото предсърдие. Това първоначално увеличение на преднатоварването позволява незначителна степен на компенсация; въпреки това, значителното покачване на крайното диастолично налягане на ЛК и на предсърдното налягане, както и произтичащия от това белодробен оток, са типични за този клиничен

сценарий. Обемите на ЛК са по-малки при остра ИМР в сравнение с тези про хронична ИМР [Nishino S. et al., 2018].

В неотдавнашна статия [Nishino S. et al., 2018] се описват вариации в геометрията на митралната клапа при остра ИМР, за разлика от тази при хронична ИМР. Авторите доказват, че при острата ИМР, дори лекостепенен тетеринг в условията на остра дисфункция на ЛК може да доведе до загуба на коаптация на МК. Последващото намаляване на площта на платната при липса на коаптация и в контекста на по-голямо хемодинамично натоварване в условията на остър МИ, може да бъде свързано с клинично значима ИМР. Установено е също така, че налягането в белодробната артерия е значително по-високо при пациенти с остра ИМР, което води до заключението, че повишеното налягане в ЛП влияе както върху дилатацията на пръстена, така и върху деформацията му и допринася за нарушената коаптация на платната.

Намерена е корелация между локализацията на ОМИ, отразена в ЕКГ и ехокардиографското изследване от една страна, степента и вида на ИМР от друга. Пациентите с умерена и високостепенна ИМР имат по-висок Killip клас СН, по-често при тях ФИ < 30 %, имат инферолатерален STEMI. Имат значимо по-изразена лявокамерна и дяснокамерна диастолна дисфункция, в сравнение с пациентите без ИМР или нискостепенна такава. Механизмът на значимата ИМР е тетеринг на едно платно на МК (88 %), или тетеринг на двете платна на МК (12 %) и дилатация на митралния клапен пръстен (в 62 %). Регургитационния джет в 66 % от случаите е през постеро-медиалната комисура, в 22 % е през антеро-латералната комисура и само в 12 % е централен и през двете комисури [Toufan M. et al., 2018].

### *2.3.5.2 Хронична ИМР*

Хроничната ИМР се определя класически, като регургитация през митралната клапа вследствие на предшестваш инфаркт на миокарда [Nappi F. et al., 2017]. Въз основа на това, последствията от лявокамерното ремоделиране са считат за неразделна част, водеща до развитието й след миокарден инфаркт. Следователно хронична ИМР е усложнение на инфаркта на миокарда, дължащо се на структурната лявокамерна дисфункция при наличие на нормална структура на митралната клапа [Varma P.K. et al., 2017]. Това определение взема предвид както анамнезата за миокарден инфаркт, така и произтичащите от него лявокамерни аномалии. Хроничната ИМР не е заболяване на митралната клапа само по себе си, а е последица от нарушеното съотношение на силите на затваряне и тетеринг, свързани с механиката на папиларните мускули, като резултат на лявокамерното ремоделиране след миокарден инфаркт. Могат да съществуват и други патологии на митралната клапа комбинирани с предшестваща анамнеза за инфаркт на миокарда, като ревматична или миксоматозна болест на митралната клапа. В тези случаи въпреки анамнезата за преживян ифаркт е възможно да отсъстват характеристиките на исхемична митралната регургитация, поради което описанието на регургитацията на митралната клапа зависи от структурата на митралната клапа и от лявокамерната структурната дисфункция.

Хроничната ИМР е значителен клиничен проблем и може да се наблюдава при 10-20 % от пациентите с исхемична болест на сърцето [Acker M.A. et al., 2014; Boyd J.H., 2013]. С въвеждането на новите технологии в настоящата ера на коронарните



интервенции и застаряващото население може да се очаква, че честотата на ИМР ще се увеличи, което доказано има значително отрицателно въздействие върху преживяемостта на пациентите и развитието на сърдечна недостатъчност. Едногодишната преживяемост при пациентите с ВМР е значително намалена – в различните проучвания се съобщава за смъртност до края на първата година между 15 и 40% [Vajarey R. et al., 2021].

При пациенти с Q вълна след миокарден инфаркт е демонстрирано, че нежеланите събития са пряко свързани с наличието, степента и тежест на ИМР. Когато пациентите са съпоставени по основните си характеристики, тези които са имали тежка степен на ИМР са с шест пъти по-голяма вероятност да развият сърдечна недостатъчност в сравнение с пациентите без ИМР, независимо от симптоматиката [Altarabsheh S.E. et al., 2018]. Дори лекостепенната ИМР след NSTEMI повлиява негативно преживяемостта, в комбинация с възрастта, захарния диабет и многосъдовата коронарна болест [Gil I.J.N. et al., 2023; Sharma H. et al., 2021]. Следователно, откриването и количественото определяне на ИМР е изключително важно при планирането на стратегията за лечение след миокарден инфаркт.

### **2.3.6 Неисхемична вторична МР**

Неисхемичните причини за ВМР включват идиопатична дилатативна кардиомиопатия и предсърдно мъждене. Обикновено неисхемичната ВМР се характеризира с дилатация на ЛК и ЛП, дилатация на митралния клапен пръстен, загуба на контракция на митралния пръстен и неадекватна дължина на платната на МК (МР тип I по Карпентие), в резултат на което се получава нарушена коаптация на платната на МК [Jampates S. et al., 2016]. Формата на митралния клапен пръстен при неисхемичната ВМР обикновено е симетрична, поради глобалната левокамерна дисфункция. Дилатацията на митралния пръстен обикновено е най-голяма в септално-латерална посока и корелира с тежестта на левокамерната дисфункция [Bartko P.E. et al., 2019].

Функционална предсърдна митрална регургитация напоследък се признава, като важна причина за ВМР, дължаща се на предсърдно мъждене [Vajarey R. et al., 2021]. Предсърдното мъждене често води до значителна предсърдна дилатация и ремоделиране, и е причина за разширяване на митралния клапен пръстен и намалена коаптация на платната, което води до МР дори без ЛК систолна дисфункция. В допълнение, дилатираното ЛП е доказано, че причинява изравняване на предното митрално платно по протежение на равнината на митралния клапен пръстен, което поставя под напрежение платното огънато към кухината на ЛК, и ограничава движението му [Ito K. et al., 2017].

### **2.3.7 Стадии на ВМР**

Според последните препоръки на American College of Cardiology/American Heart Association [Nishimura R.A. et al., 2017; Patel M.R. et al., 2017], вторичната митрална регургитация се класифицира в няколко стадия, определени посредством анатомичните особености на платната и подклапните структури (вид на движение на платната, дилатация и ремоделиране на пръстена, ниво на коаптация, тентинг площ и тентинг височина); хемодинамичните характеристики (ефективен регургитационен отвор,

регургитационен обем, регургитационна фракция); допълнителни характеристики свързани с регургитацията (наличие на дилатация на ЛК, промени в кинетиката на ЛК стени, наличие на дилатация на ЛП); наличие и тежест на симптоматиката. На базата на горните характеристики тези препоръки разделят вторичната митрална регургитация на четири стадия:

A – риск от митрална регургитация;

B – прогресираща митрална регургитация;

C – асимптоматична, тежка МР;

D – симптоматична тежка МР.

### 2.3.8 Нов подход към класификацията на ВМР

Поради несигурността при характеризирането на пациентите с ВМР, по-подробна ехокардиографска оценка по отношение на основната патофизиология би била полезна. Четири типа ФМР могат да бъдат разграничени и анализирани в зависимост от стадия на заболяването [Nagendorff A. et al., 2019].

*Тип 1 ВМР* – предизвикана от неischemично ЛК ремоделиране, дължащо се на застойна сърдечна недостатъчност при хипертонична болест на сърцето. Ехокардиографска характеристика на етапа на заболяването при ВМР тип 1 поради хипертония е сравнително лесно. Например ехокардиографската оценка при пациент с нелекувана хипертонично сърдечно заболяване е описана накратко с акцент върху параметрите LVEF, LVEDV (и двете определени чрез LV планиметрия) и крайното диастолно налягане в лявата камера (LVEDP), определено чрез съотношението E/e'.

Първият стадий с лека МР се характеризира с регургитационен джет в лявото предсърдие при нормални стойности на LVEF, LVEDV и E/e', определени чрез ехокардиография. Нарастващото количество регургитация, водещо до лека към умерена МР се компенсира само с увеличаване на LVEF до граници > 55%, за да се поддържа сърдечният дебит. По този начин, LVSVtot (Left Ventricular Stroke Volume total) се увеличава поради увеличаването на RV, а LVSVeff (Left Ventricular Stroke Volume effective) остава постоянна при наличието на нормални стойности на LVEDV и E/e'. По-нататъшното увеличаване на регургитацията води до дилатация и ексцентрична хипертрофия на ЛК, описана от ехокардиографията чрез увеличаване на LVEF и нарастване на LVEDV при наличие на нормални стойности на E/e'. При по-нататъшно увеличаване на МР, E-скоростта ще се увеличи значително. Това ще доведе до увеличение на E/e', което е паралелно документирано чрез повишаване на систолното пулмонално артериално налягане.

Освен медикаментозна терапия, интервенционално или хирургично лечение може да бъде опция, като се предполага, че тя е най-ефективна при увеличен LVEDV. Последният стадий на ФМР тип 1 се характеризира с контрактилна недостатъчност, която води до намаляване на LVEF в присъствието на увеличен LVEDV и увеличен E/e'. Деформация на лявата камера и митралната клапа при ФМР тип 1 се характеризира наред с други параметри с голяма тентинг площ и феномен „крила на чайка“ [Lancellotti P. et al., 2013].

*Тип 2 ВМР* – при дилатативна или токсична кардиомиопатия. Тя също се дължи на ремоделиране на ЛК, което води до ретракция и тетеринг на митралните платна с последаща ВМР. За разлика от хипертоничната сърдечна болест, намаляването на LVEF ще се наблюдава паралелно с увеличение на LVEDV. По този начин последствията от увеличаването на LVEDV и LVEDP могат да варират.

*Тип 3 ВМР* – исхемична ВМР. Сценарият при исхемична ВМР варира между различните състояния в зависимост от локализацията и площта на миокардната исхемия. Ехокардиографската оценка е по-сложна. Например, при пациент с лека регургитация може да се наблюдава RV от 25 ml и LVSVtot от 100 mL при нормална ЛК преди инфаркта. В този случай РФ е 25 %. Ако настъпи остър миокарден инфаркт, контрактилната функция обикновено остро намалява. Да приемем, че LVSVtot е намален до 50 ml. Тъй като в острия стадий, размерите на ЛК са нормални, ТДНЛК е увеличено, РО е непроменена и е 25 mL, в резултат RF е 50%, което представлява тежка МР според настоящите дефиниции. В зависимост от успеха на реваскуларизацията, ремоделирането на ЛК, съпътстващата медикаментозна терапия и силите на тетеринг към митралната клапа, могат да настъпят различни последици. При наличието на оптимални обстоятелства с преобладаващи затварящи сили към митралната клапа, исхемичният миокард се възстановява и ремоделирането на ЛК може да бъде почти напълно избегнато, което води до изчезването на леката МР. Ако миокардният инфаркт и формирането на цикатрикс се случва без тетеринг на митралната клапа, при оптимална терапия, ЛК ремоделиране в рамките на поне гранични увеличения на размера на ЛК ще предизвика леко увеличение на LVEDV и E/e' при наличие на намалена LVEF и лека до умерена или умерена MR. Ако образуването на цикатрикс засегне папиларните мускули, интегритета на платната и хордите и ремоделирането на ЛК, както и образуването на аневризма, тежестта на МР ще се увеличава и се наблюдава констелация от намалена LVEF, повишен LVEDV и повишена E/e' [De Bonis M. et al., 2016b]. Деформацията на митралната клапа на този етап на ВМР тип 3 също се характеризира, наред с други параметри, с голяма тентинг зона, увеличена вена контракта и най-вече с ексцентричен джет [Gelsomino S. et al., 2011].

*Тип 4 ВМР* – Предизвикана от ремоделиране на лявото предсърдие (ЛП). Ехокардиографският сценарий при ВМР тип 4 може отново да бъде различен – най-вече по отношение на разликите в размера на ЛК, дължащи се на съпътстващи миокардната исхемия и стари инфарцирани зони, както и поради индуцираната от аритмия кардиомиопатия. Ако функцията на ЛК е нормална, митралният пръстен е разширен поради ремоделирането на ЛП, което води до недостатъчна коаптация на митралните платна. Деформацията на митралния клапен пръстен при ВМР тип 4 се характеризира с почти нулева тентинг зона. При пациентите с ВМР тип 4 ехокардиографската оценка на МР чрез полуколичествени и количествени параметри е силно податлива на грешки. Vena contracta и определяне на РО чрез метода PISA са подвеждащо поради вариабилността на ЛК контракция при предсърдно мъждене. Анализът на площта на джета и връзката му с ЛП обикновено също са подвеждащи и не трябва да се използват, а реверзионната вълна в белодробните вени е неточен критерий поради големите ЛП размери. Количествената оценка на РФ може да бъде използвана – разбира се, с оглед на всички нейни ограничения. Ехокардиографските

констелации на съответната ВМР (ФМР) тип 4 варират между нормална и намалена LVEF поради съпътстващи заболявания, нормален или леко увеличен LVEDV при наличие на значително увеличен обем на ЛП, и увеличен  $E/e'$ , който обаче обикновено е повишен при пациенти с предсърдно мъждене.

## 2.4 Механизъм на ИМР

### ➤ Намалени сили на затваряне

Ишемичната МР (ИМР) е резултат от дисбаланса между тетеринга (повишеното опъване на платната на МК към кухината на ЛК) и намалените сили на затваряне на МК, като последното включва намаляване на контрактилитета на ЛК, променена систолна контракция на пръстена, намалена синхронност между двата папиларни мускула и глобална диссинхронност на ЛК, особено в базалните сегменти [Baez-Ferrer N. et al., 2018].

### ➤ Сили на обтягане (тетеринг)

Неадекватното затваряне на митралните платна е следствие от повишени сили на обтягане (тетеринг) [Dudzinski David M et al., 2014]. Най-честият модел на ИМР съответства на заден инфаркт, обикновено трансмурален, който води до локално патологично ремоделиране и деформация на ЛК, което допринася за апикално, задно и латерално изместване на задния папиларен мускул. Изместеният заедно със стената на ЛК папиларен мускул допринася за „неразтегливост“ на изхождащите от него хорди към двете платна (ПМП и ЗМП). Изместването му (латерално и дорзално), води до по-апикално положение на точката (линията) на коаптация между платната, както и характерна деформация на предното платно (ПМП), описвана като "призрак крила на на чайка". Процесът на обтягане на платната към кухината на ЛК създава формата на палатка („тентинг“) между равнината на пръстена на МК и изместените платна. Обемът на тентинга е тясно свързан с площта на регургитантния отвор [Huang A.L. et al., 2022]. В случай на задно-долен инфаркт и регионално ремоделиране, формата (площта) на тентинга е асиметрична, доминира върху задното платно в близост до долномедиалната комисура и се придружава от намалена подвижност на задното платно – ограничена подвижност в систола по Карпентие. При други пациенти дилатацията на ЛК е по-глобална; ЛК е по-сферична; и двата папиларни мускула са изместени; зоната на опъване (тентинг) е симетрична; регургитантният джет е централен; приносът на дилатацията и приплескването на пръстена е по-важен. Тази ситуация възниква при пациенти с предишни предни или комбинирани предни и задно-долни инфаркти.

## 2.5 Патофизиология на ИМР

Патофизиологията на ИМР е много по-сложна от тази на първичната МР, тъй като увреждането на миокарда и ЛК дисфункцията са причините, които предшестват МР. Последиците от МР зависят от тежестта на регургитацията, движещата сила и остротата на лезията и от комплайънса на ЛП. Съществуват две относително рядко срещани клинични единици, при които МР настъпва остро с енергия генерирана от

регургитацията, която се трансформира в потенциална енергия: руптура на папиларен мускул при остър миокарден инфаркт и истинска исхемична МР, вторична на преходен активен исхемичен епизод. Руптурата на ПМ, (обикновено глава) е драматично механично усложнение с висока смъртност, ако не се извърши незабавно операция [Lopes F.M.-H.L., 2016]. Острите исхемични епизоди, свързани с тежка стеноза на коронарна артерия (RCx и/или RCA) могат да предизвикат "внезапен белодробен оток".

При по-голямата част от пациентите, при които ИМР е хронична, тя усложнява ЛК дисфункция и най-често води до сърдечна недостатъчност. ЛП е уголемено, протегливо и движещата сила е сравнително ниска. Обемното претоварване, дължащо се на МР, допринася за порочен кръг: колкото по-ремоделирана е ЛК, толкова по-тежка е МР, която поражда още по-голяма дилатация на ЛК и по този начин още по-голяма МР. Този цикъл има важно отражение върху геометрията на ЛК, като води до по-изразена сферичност. Въпреки че МР намалява съпротивлението и има разтоварващ ефект, дилатацията на ЛК увеличава напрежението на камерната стена, което води до влошаване на работата на ЛК [Smith P.K. et al., 2014]. Последствията нагоре по веригата са високо налягане в ЛП и белодробна артериална хипертония.

Важна характеристика на ИМР е нейният динамичен компонент [Lancellotti P. et al., 2015]. Степента на МР се определя най-добре от ефективния регургитантен отвор (ERO) и изчисления на тази база регургитационен обем (RV) [Varma P.K. et al., 2017]. Площта на ERO може да се променя по време на систола: в средата на систолатата тя е по-малко значима в сравнение с ранната и късна систола. Тези промени се определят от динамичните промени в трансмитралното налягане, които допринасят за затварянето на клапата. Друг аспект на динамичните характеристики на исхемичната МР е възможното намаляване на регургитантния обем, свързано с обратното ЛК ремоделиране, постигнато чрез подходящо медикаментозно лечение [Benfari G. et al., 2021]. При пациенти с хронична ИМР площта на ERO също може да се промени динамично в ежедневието, в отговор на промените в условията на натоварване, което води до преходни епизоди на увеличен регургитантен обем. Динамичните характеристики на ИМР могат да бъдат оценени по време на доплер ехокардиография с физическо натоварване [Vahanian A. et al., 2022]. Степента на ИМР в покой не е свързана с предизвиканите от физическото натоварване промени в площта на ERO или РО. При някои пациенти предизвиканите от физическо натоварване промени са слаби. При други пациенти с умерена или дори тежка ИМР при покой, може да се наблюдава намаляване на площта на ERO при физическо натоварване, това обикновено е резултат от контрактилният резерв на ЛК, по-специално на постеро-базалния сегмент и/или намаляване на интра-левокамерната дисинхрония. При 30% от пациентите се наблюдава значимо увеличение на МР и на систолното налягане в белодробната артерия по време на физическо натоварване. Степента на индуцираното от упражненията увеличение или намаление на МР е свързана с промените в ремоделирането на ЛК и деформацията на клапите, а също и с промените в синхронността на ЛК и папиларните мускули [Goliash G. et al., 2018].

## 2.6 Диагностика на ИМР

ИМР може да се подозира от анамнезата и физикалния преглед. Диспнеята е преобладаващият симптом, свързан с МР. При повечето пациенти с вторична МР обаче, преобладават симптомите, свързани с основното заболяване; диспнеята и умората могат да бъдат резултат от исхемия или от неисхемична кардиомиопатия, а не от МР като такава. В допълнение, типичният холосистоличен шум може да липсва. При остра МР, свързана с исхемия или инфаркт, шумът често е рано систолен и може да бъде високочестотен, или да е с качество на "кукуригане". Дори при умерена до тежка МР само при две трети от пациентите има значим шум. Когато МР е насочена назад, както се получава при аномалия на движението на долната стена и обтягане на задното платно, шумът може да се излъчва към гърба и да бъде пропуснат при рутинното прекордиално изследване. Хроничната МР, свързана с намалена функция на ЛК, може да не може да бъде открита при физикално изследване. Когато налягането в ЛП е силно повишено, продължителността на МР е кратка и шумът завършва в средата на систолата, имитирайки шум при изтласкване. Резултатите от рентгенографията на гръдния кош са неспецифични и могат да включват кардиомегалия с данни за увеличение на ЛК и ЛП, както и белодробна съдова конгестия [Otto С.М. et al., 2014].

Основният риск при пациенти с функционална ИМР е свързан с неправилно диагностициране или подценяване на МР. При пациенти с органична МР, интензивността на сърдечния шум обикновено е добре свързана с регургитантния обем, но при тежка функционална ИМР, сърдечният шум е с ниска интензивност поради ниския дебит. Ето защо е необходимо внимателно ехокардиографско изследване, като средство за правилна оценка на механизма и обема на регургитацията [Lancellotti P. et al., 2010]. Най-често Ехокордиографията е достатъчна за прецизна оценка на тези състояния. Има, обаче случаи, при които е необходимо включване и на други диагностични методи [Varma P.K. et al., 2017].

### 2.6.1 Ехокардиография

Най-често използваният метод за изследване на МР в клиничната практика е "гледането на око" на площта на цветния джет за разграничаване на леката и тежка МР. Тази практика се обяснява преди всичко с нейната лекота на използване. Въпреки това изглежда неадекватно да се използва този качествен диагностичен параметър за разграничаване между лека, умерена и тежка МР. Както е споменато в в скорошни препоръки, "гледането на око" на площта на джета на МР е подвеждащо. Това се дължи на нейните вариации в зависимост от настройките на ултразвука, различното изобразяване на площта на джета в отделните проекции, и хемодинамичните вариации, влияещи върху динамиката на МР [Zoghbi W.A. et al., 2017].

В резултат на това в последните статии този метод беше премахнат в съответните таблици с основното твърдение, че цветната площ на регургитантния джет не се препоръчва за количествено определяне на тежестта на МР. Цветният поток трябва да се използва само за диагностициране на МР. Повече количествени подходи са необходими, когато се регистрира по-голям джет [Bonow R.O. et al., 2020].

В същото време полуколичествените и/или количествените параметри, като 2D-PISA (проксимална повърхност на изовелумната площ), се използват от малка част от специалистите кардиолози в първичната медицинска помощ, докато в клиничните изпитвания, той е най-често използваният метод за количествено определяне на МР [Asch F.M. et al., 2019].

Според последните насоки "радиусът на PISA (PISAr) се измерва от точката на изравнените алайзинг скорости до VC (vena contracta)", докато в описание на метода и в няколко други препратки, измерването се извършва от проксималната зона на конвергенция до остиума на регургитационния отвор [Grayburn P.A. et al., 2012]. Това несъответствие все още не е ясно анализирано в литературата. Също така не е съвсем уточнено и влиянието на ориентацията на джета на МР, когато се използва 2D-PISA метод. Докато някои препоръки съветват използването на 2D-PISA, както при централни, така и при ексцентрични регургитационни струи, други препоръчват предпазливост. Тези два основно използвани диагностични признака – площта на цветния регургитационен джет и методът 2D-PISA – се допълват с други полуколичествени параметри, което води до интегриран подход в количествената оценка на МР. Всички тези полуколичествени параметри обаче имат своите ограничения и могат да се използват само при определени обстоятелства [Uretsky S. et al., 2020]. Може да се направи обобщение на силните страни на измерванията за оценка на тежестта на МР и условията, при които да се прилагат или да не се прилагат съответните параметри. Като се имат предвид методологичните предизвикателства на интегрирания подход, няколко проблема свързани с полуколичественото оценяване на тежестта на МР, трябва да се имат предвид, за да се намали вариабилността между отделните изследователи. Така може да се характеризира по-точно, а и обективно да се определи тежестта на МР. Трябва да се обърне внимание, че динамичният характер на МР, особено по отношение на условията на натоварване, причинява променливост на количественото определяне на МР в клиничната практика. По тази причина, препоръките са в полза на интегрирания подход за оценка на МР особено при вторичната МР. Оценка на МР и степенуването на нейната тежест остава предизвикателство и днес. За да се подобри диагностичната убедителност, при количественият подход за оценка на МР се набляга на определяне на общия и ефективния ударен обем на лявата камера (ЛК) ( $LVS_{Vtot}$ ,  $LVS_{Veff}$ ), регургитантния обем през митралната клапа ( $MV_{RegVol}$ ) и регургитантната фракция (RF).

Необходим е стандартизиран работен процес по време на ехокардиографското изследване, за да се осигури възпроизводима и проверима оценка на МР, както и документиране на ефектите от лечението при пациенти с МР. Трябва да се вземат предвид определени характеристики на пациента, както и клинични параметри при вземането на терапевтични решения. Важна роля играе индексирването на няколко ехокардиографски параметъра съобразно височина, телесното тегло, и телесна повърхност на пациента. Системното артериално налягане позволява оценка на следнатоварването на ЛК. Клинични симптоми и тяхната прогресия, както и промените в ехокардиографските параметри с прогресията на заболяването са важни за вземане на решение за необходимостта от терапевтични интервенции. Накрая, възрастта и съпътстващите заболявания не оказват влияние върху тежестта на МР, но са важни за

оценка на риска за отделните пациенти. Множество фактори причиняват различия в тежестта на МР при един и същ пациент в различно време.

Ехокардиографското изследване трябва да отчита и интерпретира клиничните симптоми и индивидуалните особености на пациента, свързани с предполагаемия клапен проблем. След качествен анализ на МР чрез доплерови техники, следващите диагностични ехокардиографски стъпки трябва да бъдат оценка на морфологията на МК, дебелината на стената на ЛК, обемите на ЛП и ЛК, както и формата и ремоделирането на ЛК, преди да се определи степента на МР. След това се препоръчва полуколичествена оценка на степента на МР, която трябва да бъде последвана от количествена оценка на тежестта на МР, ако се подозира умерена или тежка степен на МР, или ако тежестта на МР остава неясна. Всяка промяна в тежестта на МР, документирана чрез повтаряща се стандартизирана ехокардиография трябва да бъде отбелязана, за да може да се направят надеждни заключения за съответните ефекти от лечението.

Патофизиологично разбиране на сърдечните промени при МР изисква морфологична характеристика на сърдечните кухини [Kron I.L. et al., 2016]. Съществено е обемото натоварване на лявата камера и лявото предсърдие. Левокамерната дилатация увеличава силите на тетеринг към МК, докато дисфункцията на ЛК намалява силите на затваряне на МК, като и двата фактора са движещи за ВМР. ВМР в резултат на преобладаваща дилатация на митралния пръстен все повече се признава като ВМР, предизвикана от предсърдно ремоделиране [Deferm S. et al., 2019]. Обемото натоварване при хроничната ВМР допълнително влошава дилатацията на ЛК, за да се вмести РО и едновременно да поддържа ефективния ударен обем (LVSVeff). Функцията на ЛК при митрална регургитация се запазва в компенсирано състояние, но намалява при сърдечна декомпенсация. В декомпенсирано състояние РО сам по себе си е патофизиологичен фактор, който допринася за прогресирането на болестта със съпътстващо увеличаване на крайното диастолично налягане на ЛК (LVEDP) и вторична белодробна хипертония (БХ). ФИ на ЛК (LVEF) надценява функцията на ЛК при МР. По тази причина се въвежда Forward LVEF:

$$\text{Forward LVEF} = (\text{LVSVeff}) / (\text{LVEDV}) \times 100 [\%]$$

където LVSVeff е ефективният ударен обем, а LVEDV е крайният диастолен обем на ЛК. Forward LVEF изглежда да представя по-достоверно функцията на ЛК, отколкото глобалната LVEF [Kamperidis V. et al., 2016].

При пациенти с ИМР е от първостепенно значение ехографски да се характеризира сърдечното ремоделиране, дължащо се на ефектите на регургитацията [El Sabbagh A. et al., 2018]. Въпреки последните технически подобрения в ехокардиографията и автоматизираните функции за анализ на обемите и функцията на ЛП и ЛК, конвенционалната 2D ехокардиография остава настоящият стандарт и позволява оценка на съответните сърдечни параметри. Линеини 2D измервания на диаметъра на ЛК и дебелината на стените ѝ, както и измервания на обема на ЛК чрез 2D планиметриране, все още се използват в клиничната практика – особено за изчисляване на масата на ЛК, макар че 3D подходите са по-препоръчителни [Kron I.L. et al., 2016].



Индексът на сферичност, разстоянието между ПМ, предно-задното и медиално-латералното изместване на ПМ, и разстоянието между главата на ПМ и съответната контралатерална част на пръстена на МК трябва да се вземат предвид за характеризиране на ремоделирането на ЛК. Освен това левокамерно ремоделиране при прогресия на заболяването или обратно ремоделиране по време на лечението може да бъде оценено чрез проследяването на ЛК геометрия. Необходимо е и измерване на обема на ЛП чрез 2D планиметрия на максималната площ на ЛП в 2- и 4-кухинен срез (2-ChV, 4-ChV) или с помощта на 3D ехокардиография. Прогресиращото увеличаване на обема на ЛП и ЛК и намаляването на ФИ по време на контролните прегледи са полезни за определяне на хемодинамично значимото влошаване, дори при пациенти с МР, класифицирана като клинично нетежка [Hagendorff A. et al., 2021].

### *2.6.1.1 Стрес Ехокардиография с физическо натоварване*

ИМР е динамична валвулопатия. Много пациенти имат епизоди на сърдечна недостатъчност поради преходно увеличаване на РО и EROA [Kron I.L. et al., 2016]. Европейските насоки препоръчват използването на стрес ехография за количествено определяне на промените, предизвикани от физическо натоварване при МР, белодробното артериално налягане и функцията на ЛК. Тя е особено полезна, когато има несъответствие между симптомите и тежестта на клапното заболяване. Тя може да идентифицира симптомите на субклинична исхемична камерна дисфункция при пациенти с асимптомна ИМР. При симптоматични пациенти тя може да помогне за обективно количествено определяне на симптомите, потвърждаване или изключване на исхемичната етиология и да оцени жизнеспособността на миокарда, за да се вземе решение за подходящо лечение [Zeng X. et al., 2011]. Този метод има и прогностично значение, като се има предвид, че увеличаването на EROA  $\geq 13 \text{ mm}^2$  при физическо натоварване се свързва с по-голяма заболеваемост, смъртност и големи сърдечно-съдови събития. Увеличаването на трансстрикуспидалния градиент на налягането при физическо натоварване се свързва също с повишен риск от сърдечна недостатъчност и смърт. Gentry и сътр. установяват серия от критерии за висок риск във връзка с находките при ехографията с физическо натоварване основани на MR класификация (умерена или тежка, първична или вторична) [Baez-Ferrer N. et al., 2018; Gentry Iii J.L. et al., 2017].

### *2.6.1.2 Деформационна (Strain) ехокардиография*

Ролята на техниките за оценка на камерната деформация, тъканен доплер и спекъл тракинг в еволюцията на клапните заболявания все още се проучва. Надлъжната деформация може да бъде полезна за откриване на субклинична левокамерна систолна дисфункция [Morgan A.E. et al., 2018]. Влошаването на камерната функция при пациенти с тежка хронична МР може да остане незабелязано при традиционната 2D-ехокардиография поради условията на натоварване на ЛК. Ниското следнатоварване на тези пациенти позволява нормални или дори повишени индекси на систолната функция. Идентифицирането на ранната контрактилна дисфункция и последващата хирургична корекция на МР може да предотврати развитието на необратима камерна дисфункция в следоперативния период, която би влошила краткосрочната и дългосрочната прогноза [Abou R. et al., 2020; Medvedofsky D. et al., 2021].

### 2.6.1.3 Трансезофагеана ЕхоКГ (ТЕЕ) – 2D и 3D

Когато образната диагностика на трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) не е оптимална за характеризиране на клапната проблем на сърцето и установяване на хирургична стратегия, ТЕЕ е много полезна и може да я допълни. ТЕЕ помага за изключване на органична етиология при оценка на пациента с МР от исхемичен произход и осигурява високо качество на изображението поради близостта на трансдюсера до клапата, подклапния апарат и регургитационния джет [Dudzinski David M et al., 2014].

Методите за количествена оценка, използвани при ТЕЕ са вече валидирани, но излизат и нови параметри за оценка на тежестта на регургитацията с помощта на ТЕЕ [Meucci M.C. et al., 2022]. ТЕЕ позволява по-точна количествена оценка на митралния клапен пръстен, тентинг зоната, силата на опъване и намаляването на повърхността на коаптация в сравнение с ТТЕ. Що се отнася до 3D ТЕЕ, доказано е, че тя превъзхожда 2D техниките за измерване на площта на VC, площта на PISA в случаите, когато тя не прилича на полусфера и при получаване на EROA чрез директна планиметрия. ИМР е чувствителна към хемодинамичните промени. По време на провеждането на ТЕЕ интраоперативно, анестезията може да промени данните за РО, което води до подценяване на нейната тежест [Wijdh-den Hamer I.J. et al., 2016]. Прилагането на вазоконстриктивни медикаменти или инфузия на обеми може да възстанови базисната хемодинамика, което позволява оценка на реалната регургитация [Oxorn D.C. et al., 2016].

### 2.6.2 Ядреномагнитен резонанс (ЯМР)

Изследване на сърдечната патология с помощта на магнитен резонанс (ЯМР, MRI) предоставя ценна информация. Въпреки това оценката на ИМР е подходяща само когато ехокардиографията не потвърждава етиологичната диагноза на МР [Assadi H. et al., 2022; Zoghbi W.A. et al., 2017]. Той се представя с по-ниска специална и времева разделителна способност, както и по-лоша морфоанатомична оценка на клапния и подклапния апарат [Pavon A.G. et al., 2022]. Използвайки ЯМР, камерните обеми, контрактилитетът, дебелината на миокарда и жизнеспособността на миокарда могат да се определят количествено чрез анализ на късното усилване с гадолиний. Освен това той позволява да се открие исхемия, да се анализира контрактилният резерв чрез добутамин и по-сложни техники, като например маркиране или картографиране с T<sub>1</sub> и неговите производни за изследване на извънклетъчния обем [Kramer C.M. et al., 2020]. Приложението е по-голямо при тежка вторична хронична МР, която е трудно да се оцени хемодинамично и където изследването на кардиомиопатията е крайъгълен камък на терапевтичния и прогностичния подход.

Ехо градиентни последователности се използват за получаване на сърдечни функционални изследвания. Основната им характеристика е високата темпорална разделителна способност, която позволява да се анализират в режим на магнитно-резонансна кинематография, като се изобразят камерната функция и обеми. Впоследствие, след инфузия на гадолиний се използват ехо градиентни последователности, подобрени с модифициран T<sub>1</sub> чрез прилагане на предишен 180° инверсионен импулс. Изследва се жизнеспособността на миокарда. В случай на ИМР, може да се анализира жизнеспособността на сегментите, свързани с МК. Високата

пространствена разделителна способност на ЯМР разграничава некротичните сегменти на миокарда от здравите. Също така оценява трансмуралното разширение на инфаркта, което увеличава диагностичната точност на техниката за изследване на жизнеспособността на миокарда. В класическото проучване за жизнеспособността на миокарда [Kim H.M. et al., 2018], авторите откриват обратна зависимост между дела на сегментите, които са се подобрили след реваскуларизация или трансмуралното разширяване чрез късното гадолиниевево усилване [Lee J. et al., 2022].

Тежестта на МР може да се определи чрез изчисляване на потока през митралния клапен пръстен и сравняването му с този през корена на аортата. За тази цел се използват ехо градиентни последователности, които кодират скоростта чрез количествено определяне на кръвния поток, така че РО е разликата между обема на кръвотока в пръстена на МК и обема на кръвотока в аортата. По метода на Симпсън се изчислява РО, като се сравняват систолните обеми на ЛК и на дясната камера, при липса на данни за други значителни регургитации или значителен шънт. И накрая, ЯМР може да играе значителна роля в изследването на подлежащата кардиомиопатия, отговорна за ВМР, а не толкова морфоанатомичната оценка на МР [Pavon A.G. et al., 2022].

Дали количественото определяне на ИМР чрез ЯМР може да се използва за по-нататъшна стратификация на риска при пациенти с напреднала исхемична кардиомиопатия, освен с клиничните и други образни параметри, свързани с неблагоприятна прогноза, остава за сега неизвестно [Cavalcante J.L. et al., 2020].

### 2.6.3 СКАГ с вентрикулография

Левокамерната вентрикулография и хемодинамичната оценка чрез сърдечна катетеризация могат да се използват за оценка на митралната регургитация, когато резултатите от неинвазивните изследвания са неубедителни. Сърдечна катетеризация трябва да се обмисли и при липса на съответствие между клиничните находки и резултатите от неинвазивните изследвания, за да се изключат други сърдечни етиологии или белодробна хипертония като причина за симптомите на пациента.

По време на лявата вентрикулография могат да се използват различни коси и краниални проекции, за да се установи значителна митрална регургитация. Оценяването на степента на регургитация се основава на степента на „помътняване“ (контрастиране) на ЛП в сравнение с ЛК, размера на предсърдието и броя на циклите, необходими за максимално контрастиране, впоследствие за изчистването на ЛП от контраста. Повишаването на налягането в лявото предсърдие при остра регургитация и разширяването на лявото предсърдие при хронична регургитация могат да попречат на използването на тази система за оценка. Класификацията на митралната регургитация въз основа на резултатите от лявата вентрикулография е следната:

+1: Налице е краткотрайно и непълно предсърдно контрастиране в продължение на няколко цикъла. Багрилото се изчиства бързо. Няма разширение на предсърдията.

+2: Налице е умерено контрастиране на лявото предсърдие при всеки цикъл. Потъмняването никога не е по-голямо от това на лявата камера. Няма значително разширение на лявото предсърдие.

+3: Има помътняване на предсърдията, равно на помътняването на камерите. Наблюдава се забавено изчистване на предсърдията в продължение на няколко цикъла. Налице е значително увеличение на лявото предсърдие.

+4: Налице е ляво предсърдно помътняване, което е незабавно и е по-голямо от това на лявата камера. Налице е значително увеличение на лявото предсърдие. Налице е помътняване на белодробните вени. Контрастната материя се изчиства бавно – в продължение на повече от 3-4 сърдечни цикъла. [Nishimura R.A. et al., 2012; Nishimura R.A. et al., 2014].

## **2.7 Място на Ехокардиографията (ЕХОКГ) при периперативната оценка на сърцето при ИБС.**

При започване на ехокардиографската оценка е необходимо съобразяване с няколко фактора, като налична клинична симптоматика и ЕхоКГ находки, които могат да са свързани с нея; тегло, височина и телесна повърхност на пациента; артериална налягане и сърдечна честота [Zoghbi W.A. et al., 2017].

Изследването започва с оценка на МК – наличие на рестрикция в движението на някое от платната, наличие на тетеринг (симетричен или асиметричен), измерване на тентиг плащ и тентинг височина, степен на коаптация на платната, размери на митралния клапен пръстен (предно-заден и интеркомисурален). Доплерово изследване на клапата – оценка с цветен доплер (размери на регургитационния отвор, посока на регургитационния джет, конвергенция на кръвотока, вена контракта, площ на регургитационния джет,); непрекъснат доплер (плътност и максимална скорост на регургитационния джет, време-скорост интеграл); пулсов доплер (реверзионен кръвоток в пулмоналните вени, динамикана пълнене на ЛК). Количествени измервания (PISA, RV, ERO) и при необходимост прецизиране на ЛК характеристика с контраст [Chew P.G. et al., 2018; Garg P. et al., 2020]. 3D ЕхоКГ – прецизиране локализацията на МК дисфункция (основно с TEE); калкулиране на ЛК обем и форма; директно измерване на ERO; автоматична оценка на РО. Допълнителни измервания – лявопредсърдни и лявокамерни обеми, размери и функция; наличие на съпътстващи клапни регургитации, изчисляване на пулмонално налягане.

### **2.7.1 Характеристика на МК платна и пръстен**

*Промени в митралния клапен пръстен.*

Пръстенът на митралната клапа се отнася до съединителната зона, разделяща лявото предсърдие от лявата камера. Той не е твърд фиброзен пръстен, а по-скоро еластична структура, която се характеризира с динамични промени във формата по време на сърдечния цикъл. Пръстенът, който служи като точка на закрепване на митралната клапа и по този начин очертава линията на шарнира на митралната клапа, е с овална форма, като комисуралният диаметър е по-голям от предно-задния диаметър. Предната част на пръстена на митралната клапа участва във фиброзна област на

свързване между корена на аортата и предното митрално платно (митро-аортен континуитет), където граничи с десния и ляв „фиброзни триъгълници“. Те са разделени от твърд участък от фиброза известна като междутригонална област, наричана още митро-аортен континуитет. Тъй като предната част на митралният пръстен е фиброзна, тя е по-малко податлива на дилатация. Останалите две трети от пръстена са предимно мускулни. Задната част на пръстена получава някои мускулни влакна от от проксималния сектор на задното платно, което може да допринесе за гъвкавостта на пръстена, който е отделен от лявата камера чрез колагенни елементи [Lang R.M. et al., 2011]. При пациенти със значителна МР задният пръстен често е разширен и е по-склонен към калциране. За да функционира правилно, пръстенът на митралната клапа се нуждае от триизмерна деформация на обиколката, формата, движението и размера. Всички тези характеристики също са уязвими към промени при левокамерното remodelиране. Като пример – при пациенти с дилатирана лява камера, площта и обиколката на митралния клапен пръстен са значително увеличени. Това се съпровожда от сплескване (загуба на триизмерната асиметрична форма) заедно с намаляване на съкращението в областта на митралния клапен пръстен по време на сърдечния цикъл. Тези геометрични промени водят до неблагоприятно remodelиране на платната на МК, увеличаване на стреса върху платната и увеличаване на тежестта на МР [Karagodin I. et al., 2020]. Интеркомисуралния и предно-задния диаметър на пръстена могат да се измерят със стандартна 2D ехоКГ. Нормално интеркомисуралния размер е по-голям от предно задния в съотношение 4:3. При исхемична митрална регургитация има умерена дилатация на двата размера, или изравняване на дължината им с тенденция на загуба на седловидната форма и окръгляне на диаметъра [Kim D.H. et al., 2019]. Площта и обиколката на пръстена, както и промени във формата му, се измерват автоматично на базата на 3D изображения. При наличие на ИМР се увеличават площта и диаметъра на пръстена на МК, предимно при високостепенна регургитация, докато при умерена – остават близки до нормалните стойности [Morbach S. et al., 2018].

### *Промени в МК платна*

Анатомията на митралните платна може да бъде характеризирана чрез стандартни двуизмерни изображения. В парастернална проекция по дълга ос при двуизмерната TTE се виждат сегментите  $A_2$  и  $P_2$ . По къса ос сегментите  $A_1$  и  $P_1$  се намират в непосредствена близост до лявопредсърдното ухо, (което е от дясната страна на изображението) и по този начин е възможно да се визуализират и трите предни и задни сегмента. При 2D трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ), в четирикухинна позиция при 0 градуса, с предното платно на митралната клапа разположено вляво от задното платно, е възможно да се локализируют лезиите в едно (или в двете) платна. В интеркомисурална позиция при приблизително 60 градуса, като  $P_3$  сегмента е разположен в лявата страна на изображението и  $P_1$ , разположен в непосредствена близост до лявото предсърдие, е възможно да се определи кой сегмент е засегнат от различни патологии. Използвайки тези критерии, е възможно патологията да бъде локализирана в съответния сегмент на предната или задната част на платната на митралната клапа [Uretsky S. et al., 2020].

Асиметричният начин на затваряне на МК при ИМР има формата на "хокиен стик" или крила на чайка на ехокардиографията. Предното платно в систола е под

задното платно, което променя коаптацията. Ексцентричен джет на регургитация се появява ипсилатерално от задното платно и се насочва към задната част на ЛП. Тази картина е типична за долния или долно-латералния инфаркт. При тези случаи се говори за асиметричен тетеринг.

Симетричното затваряне при ИМР се дължи на глобално ремоделиране на ЛК, която е със сфероидна форма и по-изразена дисфункция. Налице е апикално изместване на двете платна и коаптационната точка, с по-голяма дилатация и сплескване на митралния клапен пръстен. Площта и обемът на тентинга са по-големи, отколкото при асиметричния модел, като основата и посоката на централния регургитационен джет при симетричния тетеринг са белег на засягане на двете платна. Той е по-характерен и обичайно свързан с преден инфаркт или множество инфаркти.

Измерването на тентинг площта, тентинг височината и дължината на коаптационната линия има важно значение при избора на лечебен подход при ИМР.

Триизмерната ехокардиография позволява измерване на обема на тентинга и по-добро определяне на геометрията и динамиката на пръстена [Pierard L.A. et al., 2010].

### **2.7.2 Оценка на размери и обеми на ЛК**

При случаи на ИМР се наблюдава локално или глобално ремоделиране на лявата камера. Намалването на камерната функция и механичната координация нарушава баланса между силите на затваряне и силите на опъване. Намалената камерна функция води до намалена сила на затваряне и изместване на прилежащия папиларния мускул, което от своя страна е причина за увеличаване на силите на опъване.

Крайните диастолни и крайните систолни размери и обеми на ЛК, фракцията на изтласкване и  $dP/dT$  на митралната регургитация дават представа за камерната функция. Индексът на сферичност е важен показател, който се увеличава с дилатацията на ЛК и с ЛК ремоделиране. Индексът на сферичност е съотношението между крайния диастолен обем на ЛК и обема на въображаема сфера с диаметър, простиращ се от средната точка на равнината на митралния клапен пръстен до върха на ЛК.  $TDR_{LK} > 65 \text{ mm}$ ,  $TSR_{LK} > 51 \text{ mm}$  и систолен индекс на сферичност  $> 0.7$  предвещават неблагоприятен изход след хирургично възстановяване на МК при вторична МР.

### **2.7.3 Оценка на размери и обеми на ЛП**

Обемното обременяване при ИМР води до поява на лявопредсърдна дилатация. ЛП може да се визуализира в няколко ехокардиографски позиции, включително парастерналните по дълга и къса ос и апикалните четири- и двукухинни срезове. Максималните и минимални размери, площта и обемите се измерват от всяка от тези перспективи. Поради факта, че нито една проекция не дава пълна информация за триизмерната структура на ЛП, за тези цели се препоръчва комбинация от две или повече изобразителни равнини. Във всяка равнина могат да се измерят един или повече линейни размери и площта на лявото предсърдие може да се очертае. На базата на тези измервания са установени няколко начина за определяне на лявопредсърдния обем. След като бъде изчислен, обемът се индексира спрямо телесната повърхност, като  $35 \text{ ml/m}^2$  се приема за горна граница на нормата. Триизмерната ехокардиография също се използва все по-често за тази цел и вероятно ще се превърне в предпочитана техника

в бъдеще. Последните проучвания, използващи тази методика потвърждават мощната прогностична стойност на обема на лявото предсърдие при различни ситуации, включително при ИМП [Armstrong W.F. et al., 2019].

#### 2.7.4 Оценка степента на регургитация

Препоръките на Американското дружество по ехокардиография (ASE) за класифициране на тежестта на МР не правят разграничение между функционална и органична МР [Ponikowski P. et al., 2016]. Все повече доказателства обаче сочат, че има съществени разлики между тези две категории МР, което предполага, че праговете за тежестта на МР трябва да са специфични за механизма на МР. Затова от практическа гледна точка препоръчаните прагове продължават да са различни:  $ROA \geq 40 \text{ mm}^2$  или  $PO \geq 60 \text{ mL}$  показва тежка органична МР. При исхемична МР  $ROA \geq 20 \text{ mm}^2$  или  $PO \geq 30 \text{ mL}$  идентифицира подгрупа пациенти с повишен риск от сърдечносъдови инциденти [Jimmy M. et al., 2014]. Основанието за адаптиране се определя от разликите във физиологичното въздействие на даден митрален РО в зависимост от функцията и общия УО на ЛК, както и от факторите влияещи върху специфичните количествени показатели. Много фактори влияят върху точността на количествените показатели за тежестта на МР, включително посоката на джета, времето на възникване на МР, движещото налягане и формата на регургитантните отвори [Uretsky S. et al., 2020].

ТТЕ е отличен метод за оценка на механизма и тежестта на ИМП, въпреки че има някои ограничения. Няколко ехокардиографски методи се използват за оценка тежестта на МР [Lancellotti P. et al., 2013].

##### *Цветен доплер*

Това е най-използваният и прост метод за оценка на ИМП. При него се приема, че колкото по-голяма е тежестта на МР, толкова по-голям е размерът и площта на джета в ЛП. Въпреки това той е неточен, тъй като връзката между площта на джета и тежестта на регургитацията не е директна и зависи от много технически и хемодинамични фактори. Ексцентричните джетове, свързани с асиметричния тетеринг, обливат предсърдната стена (ефект на Коанда) и обикновено изглеждат с по-малка обща площ и представляват по-малък процент от общата площ на ЛП. Докато централните джетове увеличат потока по пътя си и предизвикват завишаване на оценката. Голям ексцентричен поток, който е разпределен към задната стена на ЛП, говори в полза на тежка ИМП. Обратно, малки потоци, които се появяват точно зад митралните платна са индикация за лека инсуфициенция.

Както вече беше споменато, характеристиките на джета, оценен чрез цветното доплерово изображение, се променят в зависимост от степента и модела на опъване (тетеринг) [Otto S.M. et al., 2014]. Когато МР е остра, като например тази, която възниква по време на активна исхемия, високото налягане в ЛП ще доведе до бърза еквилибрация и цветната струя ще бъде кратка и с относително ниска скорост. Съответната доплерова ехокардиография с непрекъсната вълна (CW) ще покаже бързо късно систолно забавяне, т.нар. доплерова V-вълна или знак за прекъсване. Освен това цветната струя може да бъде сравнително невпечатляваща при пациенти с хронична тежка ЛК дисфункция и с ниско систолно артериално налягане и високо ЛП налягане. Ниското движещо налягане води до по-ниска скорост на цветния джет.

Този метод не се препоръчва като самостоятелен за оценка на тежестта на ИМР, а само като ориентация, че има такава. Когато се регистрира цветно изображение по-голямо от малък централен регургитационен джет, е необходима по-детайлна оценка.

#### *Вена контракта (VC)*

VC е широчината на регургитационния джет непосредствено след преминаване през регургитационния отвор, така че е отражение на неговата площ. Тя трябва да се измерва в две перпендикулярни проекции към линията на комисурите (парастернална по дълга ос или апикалната четирикухинна ос). Измерва се най-малката VC, непосредствено дистално от регургитационния отвор и перпендикулярно на потока [Armstrong W.F. et al., 2019].  $VC < 3 \text{ mm}$  показва лека МР, а  $\geq 7 \text{ mm}$  я определя като тежка. При ИМР, регургитационният отвор не е кръгъл, а по-скоро е по-разширен по линията на коаптация. Освен това доплеровото изображение не дава подходяща ориентация за получаване на точен изглед на напречното сечение на VC. Среден диаметър на VC от 8 mm в 2D се отчита като тежка МР, с каквато и да е етиология, включително ИМР. Но изглежда, че VC се влияе в по-малка степен от условията на натоваване и следователно е по-възпроизводим от цветното изображение на площта на регургитацията.

Междинните стойности на VC (3 до 7 mm) изискват потвърждение чрез количествени методи. В много случаи VC се получава в ексцентрични джетове. В случай на многобройни джетове, съответните стойности на VC не са адитивни. Оценката на VC чрез 3D ехокардиография все още подлежи на допълнителни изследвания.

#### *Доплеров обем метод*

Доплеровият обем метод е метод, който се използва, когато проксималната изоскоростна повърхност (PISA) и VC не могат да бъдат точно приложени. Обемът на МР се получава чрез изчисляване на разликата между общия ударен обем (произведение на площта на митралния пръстен по интеграла скорост/ време (TVI) на потока във входния тракт на ЛК) и системния ударен обем (произведение на площта на изходния тракт ЛК по интеграла скорост/ време (TVI) на изходящия тракт).

Методът отнема много време, така че не се препоръчва като първи избор за количествено определяне на МР. Изчисляването му е неточно при наличие на значителна аортна регургитация.

#### *PISA Метод*

Това е най-препоръчваният количествен метод. Той се осъществява чрез: четири-кухинин апикален срез за определяне на PISA, след това да се подравни потокът с ултразвуковия лъч, да се регулира усилването, да се намали пристенния филтър, да се намали дълбочината и да се намали размерът на сектора, за да се увеличи пространствено-времевата разделителната способност. Трябва да се намали скоростта на изравняване, премествайки изходната линия по посока на МР поток, до скорост от 20-40 cm/s за да се създаде по-дълъга PISA [Armstrong W.F. et al., 2019].



Измерването на PISA радиус (PISAr) се извършва в мезосистола, като морфологията на потока трябва да е близка до полусфера, при първото изравняване. Определя се TVI и пиковата скорост на потока на МР с непрекъснат Доплер. След което на базата на тези данни се изчислява ефективната площ на регургитантния отвор (EROA). Това позволява интегрирането на различните степени на тежест и класифициране на МР в лека, умерена или тежка [Lancellotti P. et al., 2013]. Първичната МР се счита за тежка, ако  $EROA \geq 40 \text{ mm}^2$  и  $PO \geq 60 \text{ mL}$ . При вторичната МР прагът на тежест е по-нисък,  $EROA \geq 20 \text{ mm}^2$  и съответно  $PO \geq 30 \text{ mL}$ , което определя подгрупа на пациенти с повишен риск от сърдечносъдови събития. EROA е най-стабилният параметър за определяне на тежестта на МР, като е в състояние да определи PISA, както при централен, така и при ексцентричен МР джет и оттам да се изчисли регургитационния обем.

При ИМРсе наблюдава динамична промяна на регургитационния отвор с ранни и късни систолни пикове и мезосистолно понижаване. Не-хемисферична PISA, получена от ексцентрични джетове, многобройни или сложни елиптични отвори, може да бъде подценена. Оттам и степента на МР може да бъде подценена, затова при определяне на тежестта на МР се използва по-нисък праг при функционалната MR.

#### *Регургитационна фракция (РФ, RF)*

Регургитационната фракция се изчислява като съотношение между PO и УО на ЛК [Bartko P.E. et al., 2019]. Тъй като ударният обем зависи от ТСОЛК и ТДОЛК, следователно, за разлика от другите количествени критерии, РФ отразява размера и функцията на ЛК и по-комплексно оценява степента на МР [Goliasch G. et al., 2021].

#### *Антероградна скорост на митралния кръвоток*

При липса на митрална стеноза, пикова скорост на вълната на ранно диастолно пълнене  $E > 1.5 \text{ m/s}$  предполага тежка МР, докато доминиращата вълна А (предсърдно съкращение) я изключва. Това е приложимо при пациенти над 50 години. Съотношението на TVI, между митралния доплеров сигнал и аортния кръвоток на нивото на пръстените в четирикухинен срез, е допълнителен информативен параметър при оценката на тежестта на МР. Съотношение от 1.4 предполага тежест на МР.

#### *Кръвоток през белодробни вени*

При увеличаване на тежестта на МР се наблюдава намаляване на скоростта на S-вълната в кръвотока на белодробните вени. Това се определя чрез пулсов доплер, и е чувствителен, но не много специфичен параметър на тежестта, тъй като може да се появи и при AF, камерна дисфункция и повишена ЛП налягане. При най-тежките форми S-вълната може да бъде да се обърне, което е специфичен параметър за тежка МР [Armstrong W.F. et al., 2019].

#### *Непрекъснат доплеров сигнал на МР*

Скоростта сама по себе си не е параметър на тежката МР. Въпреки това, когато интензитетът на сигнала е плътен, прекъснат ("назъбен"), триъгълен и с ранен пик на скоростта, е показател за по-голяма тежест на МР. Всичко това показва повишено ЛП налягане или ясно изразена регургитантна вълна на налягането в ЛП вследствие на тежка МР. При ексцентричната МР може да е трудно да се получи пълен запис,

въпреки че интензивността на сигналът е плътен. Непрекъснатият доплеров сигнал на МР е качествен параметър на тежестта на МР [Armstrong W.F. et al., 2019].

## **2.8 Алгоритми за лечение на ИМР – неоперативни, транскатетърни и оперативни методи за лечение на ИМР**

Проучванията, публикувани в медицинската литература доказват [Sharma H. et al., 2020], че наличието на вторична МР при пациенти с ИБС води до по-ниска преживяемост спрямо тези, които имат ИБС но нямат МР [Jha A.K. et al., 2019; Mazin I. et al., 2022; Sannino A. et al., 2017]. Целта на лечението, независимо дали е неоперативно или оперативно, е да намали риска за „сърдечна смърт“, изявиите на сърдечна недостатъчност, да предотврати или забави „порочния кръг“ на ремоделирането на ЛК и ЛП, които задълбочават промените в митралния клапен апарат и митралната регургитация. Оперативно лечение при хронична вторична, исхемична МР може да бъде чрез самостоятелна коронарна байпас операция, или комбинирана сърдечна операция – реваскуларизация на миокарда и пластика на МК. Стремещт е да се подобри функцията на ЛК, средносрочните и дългосрочни резултати [Gaasch W.H. et al., 2018; Harmel E. et al., 2019; Inciardi R.M. et al., 2018]. В редица проучвания се посочва, че корекцията на ИМР не води до по-голяма продължителност на живота [Fiore A. et al., 2022; Pausch J. et al., 2021], но пациентите с коригирана ИМР имат по-малко рехоспитализации по повод сърдечна недостатъчност [Deja M.A. et al., 2012]. Не на последно място трябва да се включи и стремеща към подобряване на функционалния капацитет (NYHA клас) и качеството на живот на пациентите, за каквото има противоречиви данни в различните публикации [Deja M.A. et al., 2012].

### **2.8.1 Неоперативно лечение при пациенти с ИБС и ИМР**

#### *2.8.1.1 Медикаментозно лечение*

От публикуваните резултати на проучването Euro Heart Survey (396 пациенти с високостепенна МР), прави впечатление, че на 56% от пациентите с дегенеративна МР и 32% от тези с вторична МР не е приложено оперативно лечение – лекувани са само медикаментозно [Sachin S. Goel M. et al., 2014]. Най-често това са пациенти с ниска ФИ и висок оперативен риск.

В проучване на базата данни на Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic Foundation, са включени пациенти с високостепенна ( $\geq 3$  степен) вторична МР (814 от 1.095 [74%]) и дегенеративна МР (226 от 1.095 [21%]). Оперативно лечение е приложено само при 47% (518 от 1095) от пациентите. Само медикаментозно лечение е прилагано при останалите 53% (515 от 1095) от включените в проучването. От всички пациенти с вторична МР 36% са оперирани за митралната регургитация, а останалите 64% са лекувани само медикаментозно. Средната 1-годишна и 5-годишна смъртност при неоперирани пациенти е съответно 20% и 50%. При групата на преживялите пациенти, 41% са били хоспитализирани по повод сърдечна недостатъчност до края на първата, а 90% до края на петата година [Sachin S. Goel M. et al., 2014]. Всичко това дава представа за влиянието на МР при пациентите лекувани само медикаментозно.

Неоперативното лечение включва медикаментозното лечение на ИБС, придружена или не с изявена в различна степен сърдечна недостатъчност. Това е „първата линия на лечението“ при болни със сърдечна недостатъчност и ниска ФИ (HFrEF), когато Heart Team включващ и пациента със семейството му обсъжда оптималното лечение [Robert J Henning\*, 2, 2021]. Оперативно лечение следва да бъде предприето, едва след като провеждането на съобразена с ръководствата на Европейската асоциация по кардиология приети и в България оптимална медикаментозна терапия (ОМТ) [Crestanello J.A., 2018]. Целта е да бъдат оптимизирани пред- и следнатоварването на ЛК чрез диуретици, бетаблокери, ангиотензин рецепторни блокери, антагонисти на алдостерона и ресинхронизираща терапия (ако има показания за такава) [Crestanello J.A., 2018; Vajapey R. et al., 2021]. По литературни данни медикаментозното лечение на ИБС с ИМР от всяка степен е свързано с по-лоши средносрочни [Carabello B.A., 2007] и отдалечени резултати в сравнение с оперативното. Едногодишната и пет- шест-годишната преживяемост при лекуваните само медикаментозно пациенти с ИМР и според други автори са значимо по-ниски в сравнение с тези при пациентите с ИБС без ИМР [Mallidi H.R. et al., 2004; Sachin S. Goel M. et al., 2014]. В една от публикациите се посочва, че лекуваните само медикаментозно пациенти с умерена и високостепенна ИМР имат смъртност на четвъртата година съответно 43 % и 45 %, докато пациентите с нискостепенна ИМР смъртността е само 6% [Asgar A.W. et al., 2015]. Вероятността за развитие на сърдечна недостатъчност е по-висока при пациентите с исхемична ЛК и по-високостепенна МР, според същите автори. Когато след преживян ОМИ е налице ИМР, има много по-голяма вероятност да се развие сърдечна недостатъчност в рамките на средносрочен и дългосрочен период на проследяване [De la Espriella R. et al., 2017; Sannino A. et al., 2017; Toufan M. et al., 2018]. При всички случаи оперативното лечение се съпътства, а най-често и предшества от медикаментозно лечение. Наред с антиисхемичните медикаменти се предписват и АСЕ инхибитори, които да намалят следнатоварването на ЛК. Това може да намали МР преди корекцията ѝ, или ако такава корекция не се предприеме едноетапно с реваскуларизацията. При пациенти със сърдечна недостатъчност към лечението с АСЕ инхибитор се добавят карведилол и спиронолактон в подходящи дози.

С широкото навлизане на перкутанната реваскуларизация при острите коронарни синдроми, трудно се намират данни при какъв процент от пациентите лекувани чрез фибринолиза при ОМИ се развива ИМР.

Проучването PRIME Study дава обнадеждаващи резултати за медикаментозно лечение на неоперирани пациенти с вторична МР с комбиниран препарат sacubitril /valsartan (receptor-neprilysin inhibitor), който дава по-добри резултати в сравнение с лечението само с валсартан по отношение на редуцията на митралната регургитация при пациенти със сърдечна недостатъчност [Kang D.H. et al., 2019].

### *2.8.1.2 Перкутанна ангиопластика (PCI)*

При ОМИ, дори когато е третиран с PCI, исхемична митрална регургитация е диагностицирана при 294 (29%) от 1000 включени в проучването пациенти с NSTEMI [Sharma H. et al., 2021]. Авторите наблюдават нискостепенна МР при 224 от тях (76%), умерена при 61 (21%) и високостепенна при 9 (3%). Установяват, че когато

реваскуларизацията чрез PCI е 72 ч или повече след началото на симптомите, вероятността за развитие на ИМП е значително по-висока. При проследяване от около 3 години 56 от 288 пациенти (19%) са починали. Заключение на авторите е, че дори третирани с перкутанна реваскуларизация по повод NSTEMI, пациентите имащи ИМП имат по-лоша прогноза по отношение на преживяемостта, което се наблюдава дори при нискостепенната МР [Vajarey R. et al., 2021]. Авторите на това проучване считат, че въпреки че около 50% от пациентите с ИМП са с промени в дясната и/или циркумфлексната артерии, няма пряка връзка между коронарната патология и степента на ИМП. Такова твърдение не се приема от други автори, които намират връзка между локализацията и вида на ОМИ и ИМП [Nappi F. et al., 2015; Toufan M. et al., 2018]. Становището на последните, че ИМП се развива по-често след долен STEMI дори след успешна PCI, подкрепя данните и от други публикации [Nazario Carrabba et al., 2008; Valuckiene Z. et al., 2016]. Пациентите, които развият ИМП от всяка степен имат по-лоша прогноза – по-голям процент развиват сърдечна недостатъчност при проследяване от 2 години [Nazario Carrabba et al., 2008], имат по-ниска преживяемост в сравнение с тези, които не развиват ИМП след инфаркта [Kim T.H. et al., 2016]. В друго проучване при пациенти с ОМИ третиран с PCI се прави ехокардиография (ТТЕ) до 48-я час от хоспитализацията и резултатите се проследяват след 12 месеца. Авторите намират, че въпреки перкутанната реваскуларизация, в рамките на проследяването има тенденция за прогресиране на МР с една или повече степени при 20% от пациентите, МР остава относително стабилно непроменена при около 60% и се подобрява намалявайки с една или повече степени при други 20%. Възрастта, LVESV и степента на ИМП при първоначалното изследване намират за сигнификантни предиктори на по-висока сърдечна и от всички причини смъртност при допълнително проследяване – средно 50 месеца [Abate E. et al., 2016].

Има автори, които твърдят, че многоклоновата PCI с лекарства-отделящи стентове при налична умерена ИМП е приемлива алтернатива, така че към оперативна корекция на МР, като част от хибридна процедура, следва да се пристъпи само ако няма подобрение в степента на МР [Paul C. Ho et al., 2008]. Проучването на тези автори обаче включва твърде малко пациенти за да бъде прието сериозно. Според други автори, медикаментозното лечение, PCI и АКБ без корекция на МР водят до по-лоши резултати за пациентите с ИМП [Hung J.W., 2013].

Едно от нещата, които вероятно следва да бъдат обсъждани от Heart Team, когато се решава какъв вид терапия е най-подходяща при даден пациент е, че при данни за пристъпно предсърдно мъждене в комбинация с ИБС и МР, следва да се мисли за такава лечебна стратегия, която да осигури реваскуларизация, но и максимален шанс за възстановяване и задържане на синусов ритъм (SR), дори ако има лека до умерена ИМП и не се налага корективна процедура върху самата митрална клапа. Подобно е заключението на Deferm и колегите му в публикация, отделяща специално внимание на възстановяването и поддържането на SR [Deferm S. et al., 2019].

### *2.8.1.3 Ресинхронизираща терапия (CRT)*

Механизмите, водещи до развитие на исхемична митрална регургитация се свързват с исхемичните промени в миокарда, включително предсърдния, следствие

най-често, но не задължително, на инфаркт на миокарда. Може да бъде трансмурален или нетрансмурален (STEMI или NSTEMI), в болшинството от случаите с ангажиране на басейна на циркумфлексната и/или дясната коронарна артерии. Слединфарктното ремоделиране на лявата камера води не само до дилатация на ЛК, с латерално и дорзално изместване на постеро-медиалния папиларен мускул, но и до дисинхрония на лявокамерния миокард и папиларните мускули [Vajareu R. et al., 2021]. В кардиологичната практика се е наложило становището, че при пациенти с ИМР, лекувани съгласно препоръките на съвременните ръководства (гайдлайни), към оптималната медикаментозна терапия следва да се добави ресинхронизираща терапия (CRT) [Jain P. et al., 2019; Otto C.M. et al., 2021]. При пациенти с високостепенна МР (3 – 4 степен), ФИ  $\leq$  35%, III – IV NYHA функционален клас, синусов ритъм, QRS комплекс  $\geq$  150 msec и ляв бедрен блок (ЛББ) CRT може да подобри функционалния клас и да намали степента на МР бързо след започването ѝ при близо половината от пациентите (респондери). При останалите, около 37% остават в непроменено състояние, а останалите се влошават [Asgar A.W. et al., 2015]. В други проучвания също се докладват подобни резултати при „респондери“ на тази терапия. Незабавното подобрене в състоянието им след началото на ресинхронизацията, най-вероятно е свързано с намаляването на ИМР и подобрена синхронност в контракциите на сегментите на лявата камера [Breithardt O.A. et al., 2003; Cipriani M. et al., 2016]. Разработени са алгоритми за изчисляване на риска и очакваната полза от прилагането на тази изискваща финансови и кадрови ресурси техника – CRT-SCORE [Hoke U. et al., 2017]. За съжаление в проучването на този автор не е обърнато особено внимание върху промените в МР в различните периоди след имплантацията и началото на CRT.

Има данни, че ресинхронизиращата терапия е по-малко ефективна по отношение на МР при пациенти, които са с предсърдно мъждене [Deferm S. et al., 2019]. Вероятно има връзка между редуцията на обема на ляво предсърдие (ЛП), успеваемостта от опитите за възстановяването на синусов ритъм и ефективността на CRT по отношение на МР, според същите автори.

## **2.8.2 Оперативно лечение при пациенти с ИБС и ИМР**

### *2.8.2.1 Изолирани коронарна реваскуларизация (АКБ, САВГ)*

Има две основни ситуации, при които изолираната миокардна реваскуларизация чрез коронарна байпас операция (АКБ) е вероятно най-доброто решение при пациенти с ИМР:

- а.) При пациенти в увредено общо състояние, напреднала възраст или друго състояние, при което комбинирана операция с екстракорпорална циркулация (ЕКК) е абсолютно или относително противопоказано;
- б.) Пациенти с лека или лека до умерена ИМР и витален миокард, при които след АКБ може да се очаква подобрене във функцията на сърцето и намаляване на ИМР.

За а.) Избягване на операция с ЕКК – напреднала възраст, мозъчно съдова болест (състояние след исхемичен или хеморагичен мозъчен инсулт, независимо дали има отпадна неврологична симптоматика), периферна съдова болест, белодробни заболявания с влошени показатели при функционално изследване на дишането (ФИД), бъбречна недостатъчност, коагулопатии, ограничена подвижност (ставни и гръбначни

проблеми) с очаквани затруднения във възстановителния период [Sachin S. Goel M. et al., 2014]. Не на последно място е и подтиснатата функция на ЛК с ФИ  $\leq 35\%$  с хронична или обострена сърдечна недостатъчност. В тези случаи преценяваме кое натежава повече – непосредствения периоперативен риск за пациента, или очакваната вероятна продължителност на живота и неговото здравословно качество (по нисък функционален клас по NYHA, по-малка необходимост от повторни хоспитализации за сърдечна недостатъчност, смъртен изход). В много от изброените ситуации се прибегва към оперативна реваскуларизация на работещо сърце – ОРСАВ (off pump coronary artery bypass grafting), за което е необходимо да има подготвен сърдечен екип.

За б.) Пациенти с лека до умерена [LaPar D.J. et al., 2011], или дори високостепенна (3 степен при скала 0 до 4) ИМР и витален миокард, при които след АКБ може да се очаква подобрение във функцията на сърцето и намаляване на ИМР. Това идва в съображение, когато исхемичният миокард е само хиберниран, има вероятност за възстановяване на контрактилитета в исхемичните зони след реваскуларизация и намаляване на ТСОЛК [Michler R.E., 2019], а оттам и голяма вероятност за намаляване на съпътстващата лека до умерена по степен ИМР след изолирана АКБ-операция [Bouchard D. et al., 2014; Fiore A. et al., 2022; Mihaljevic T. et al., 2009; Penicka M. et al., 2009]. Дали има витален миокард може да бъде определено чрез трансторакална ехокардиография (ТТЕ), включително стрес ТТЕ с натоварване или ниски дози добутамин. Промените в „деформациите“ на МК могат да бъдат използвани с цел определяне на вероятния риск от рецидив на МР 12 месеца след изолирана реваскуларизация [Piatkowski R. et al., 2021]. За най-значими предиктивни показатели в това отношение авторите посочват промените в тентинг площта и коаптацияната височина. Другите неинвазивни методи за оценка на виталността на миокарда са сърдечния ядрено-магнитен резонанс (ЯМР, cardiac MRI), мулти-детекторна компютърна томография (multi-detector-computed tomography - MDCT), нуклеарни изследвания (positron emission tomography – PET, single-photon emission-computed tomography – SPECT). Тези методики могат да осигурят полезна информация за морфологията и функцията на лявата камера и папиларните мускули, включително за степента на ИМР и виталния миокард [Bax J.J. et al., 2015]. Изследването чрез сърдечен ядрено-магнитен резонанс (cardiac MRI с гадолиний) има прогностично значение при вземане на решение за обема на оперативната интервенция [Vajapey R. et al., 2021].

Другият сериозен аргумент на редица автори, въз основа на който избират изолираната реваскуларизация е разликата в непосредствените резултати – периоперативната смъртност при изолирана АКБ операция е около 2%, а при комбинирана АКБ и пластика на МК – около 12%, а 5-годишната преживяемост и при двата типа операция е без значима разлика – около  $87 \pm 5\%$  [Bouchard D. et al., 2014; Kang D.-H. et al., 2006; Sameer M.A. et al., 2023]. Kang и екипът му дават добри данни за намаляването на ИМР при пациентите с ИМР лекувани само с АКБ от тях – 67%. Без да се опират на данните за витален миокард, Gürbüz и съавтори проследяват средно 22 месеца резултатите при пациенти с ИМР 3 степен (от скала 0 до 4), при които е приложена само изолирана оперативна реваскуларизация. Те намират това за добра стратегия, защото периоперативната смъртност е 2.1%, а при проследяването при 56.9% от пациентите МР е намаляла до лекостепенна [Gürbüz A. et al., 2006].

Според [Calafiore A.M. et al., 2008] изолираната оперативна реваскуларизация без корекция на ИМР има значение за дълготрайната преживяемост само при ФИ между 30 и 40% и не повлиява прогнозата при ФИ над 41%. Влиянието на обема на оперативната интервенция при пациенти с ИМР и ФИ < 40% се посочва и от други [Fattouch K. et al., 2010]. Подобни констатации правят и автори, които съобщават за периоперативна смъртност от изолираната АКБ-операция от около 2% и намаляване на умерената ИМР при над 50% от случаите [Gürbüz A. et al., 2006]. Изолирана коронарна байпас операция може да има добър ефект не само при лека и лека до умерена ИМР [Milano S.A. et al., 2008], но и при умерена към високостепенна ИМР [Gürbüz A. et al., 2006]. Едно от рандомизираните проучвания не намира предимства по отношение на обратното ремоделиране на ЛК, отчитано чрез промените в LVESVi, когато към реваскуларизацията се добави рестриктивна ринг анулопластика [Smith P.K. et al., 2014].

Когато оперативната интервенция е високорискова, а има възможност да се реваскуларизира оперативно без ЕКК – OPCAB реваскуларизация [Yanase Y. et al., 2009] или дори с ЕКК [Kang D.-H. et al., 2006], вероятно е оправдано да се игнорира ИМР с цел по-нисък оперативен риск, особено ако ФИ е над 40% и има жизнен миокард [Mihaljevic T. et al., 2009; Penicka M. et al., 2009]. При по-големи групи от пациенти има недвусмислени доказателства, че умерената ИМР води до по-голям процент на свързаната със сърцето смъртност, намален физически капацитет (по-висок функционален клас по NYHA и по-лош 6 минутен тест), респ. влошено качество на живот [Asgar A.W. et al., 2015; Grigioni F. et al., 2005; Nazario Carrabba et al., 2008] и отдалечената преживяемост е значимо по-ниска при некоригираната ИМР [LaPar D.J. et al., 2011]. Това дава основание да се предлага провеждането на рандомизирани проучвания за стратегията при ИМР: кога да се извършва изолирана оперативна реваскуларизация и кога - комбинирана операция с корекция на ИМР [Lam B.K. et al., 2005; Peter K. Smith M., a Robert E. Michler, MD,c Y. Joseph Woo, MD,d John H. Alexander, MD, MHS,b et al., 2012].

Резултати от изолираната АКБ операция – редица автори посочват в своите проучвания, че изолираната АКБ може да е достатъчна за намаляването на степента на регургитацията в над 50 % от случаите с умерена, или дори високостепенна ИМР [LaPar D.J. et al., 2011]. Има проучвания, които дават приблизително еднаква, около 50% преживяемост при 10 годишно проследяване при пациенти с изолирана АКБ и такива с пластика на МК. В същото време се отчита, че при около 30 % от пациентите има влошаване с прогресия на ИМР до умерена или тежка степен [Fattouch K. et al., 2014b; Mallidi H.R. et al., 2004]. Противоречива са данните от различни публикации относно влиянието на остатъчната (резидуална) лека и лека до умерена ИМР върху честотата на сърдечно-съдовите инциденти и преживяемостта след изолирана реваскуларизация [Fattouch K. et al., 2014b; LaPar D.J. et al., 2011].

### *2.8.2.2 Комбинирани оперативни процедури - реваскуларизация и протезиране на МК*

При пациенти с високостепенна ИМР има относителна яснота в препоръките – следва да бъде извършена реваскуларизация комбинирана с корекция на ИМР. Категорична препоръка за комбинирана операция с корекция на ИМР правят и автори,

провели проучване при пациенти с ФИ > 30% [Chan K.M. et al., 2012]. Не така ясен е въпросът при пациенти с умерена или умерена към високостепенна ИМР. След въвеждането и превръщането в общоприета практика на РРА (рестриктивна ринг анулопластика – имплантиране на ринг с 2 размера по-малък от измерения интраоперативно) през 1995 – 1996 г. са водени много дискусии и спорове дали това е оптималната хирургична техника. Основният проблем, който се обсъжда е, че има висок процент на рецидивирание на ИМР от няколко месеца до няколко години след операцията. В различните проучвания се цитират различно високи проценти на случаи с рецидив на МР след РРА – до 58.8% 2 г. след операцията в сравнение със само 3.8% след протезиране на МК [Acker M.A. et al., 2014; Bouchard D. et al., 2014; Goldstein D.J. et al., 2016; Wang Y. et al., 2016]. Данните се потвърждават от мета-анализи на тематична медицинска литература [Takagi H. et al., 2016]. Поддържащите протезирането на МК изтъкват факта, че това предотвратява рецидивиранието на МР. Още повече, че според авторите на рандомизирано проучвания, няма разлика в 12-месечната преживяемост, степента на намаляване на индекса на телесистолния обем на ЛК (LVESVi) и големите сърдечно-съдови инциденти между пациентите с пластика и протезиране на МК [Acker M.A. et al., 2014; Goldstein D.J. et al., 2016]. Има проучвания, които показват, че периоперативната смъртност при протезиране на МК е значително по-висока в сравнение с тази при пластика на МК [Acker M.A. et al., 2014; Andalib A. et al., 2016; Dayan V. et al., 2014]. Периоперативната смъртност при пациенти с ФИ < 40% може да бъде близо 4 пъти по-висока при протезиране на МК, отколкото при пластика на МК. Въпреки това, при високорискови пациенти протезирането на МК може да бъде предпочитаната техника [LaPar D.J. et al., 2011]. При сравнение на периоперативните резултати и средносрочната преживяемост при пациенти с подтисната функция на ЛК с ФИ < 40%, авторите констатираат, че пластиката на МК няма съществени предимства пред протезирането, въпреки че последното има по-висока смъртност, която не достига статистическа значимост, ако се направи оценка на рисковите фактори при двете групи пациенти [Liu A. et al., 2014]. Подобни резултати докладват и други автори, проследяващи резултатите от комбинирана операция – реваскуларизация с протезиране или пластика на МК при пациенти с ИМР  $\geq 2$  ст. и ФИ  $\leq 45\%$  [Maltais S. et al., 2011].

### *2.8.2.3 Комбинирани оперативни процедури - реваскуларизация и реконструкция на МК*

Пластиката на митралната клапа се основава на 3 фундаментални принципа: 1) запазване и възстановяване на нормалната подвижност на митралните клапни платна; 2) създаване на широка коаптационна повърхност между ПМП и ЗМП; 3) стабилизиране на митралния клапен пръстен с възстановяване на неговата триизмерна форма [Carpentier A. et al., 2010].

В отделни случаи може да се извърши само ринг анулопластика без реваскуларизация, но резултатите от такава операция не са добри [Asgar A.W. et al., 2015; Jones R.H., 2007; Mihaljevic T. et al., 2009]. Въпреки проучванията и дискусиите през последните 20 години, няма пълна яснота, дали да се интервенира върху МК едновременно с коронарната операция [Benedetto U. et al., 2009; Fattouch K. et al., 2009]. Мнозина приемат положителния ефект от корекцията на ИМР, комбинирана с АКБ [Altarabsheh S.E. et al., 2017; LaPar D.J. et al., 2011]. Проучването RIME Trial е спряно в края на първата година, защото се приема за неетично да се продължава



рандомизацията на пациенти с умерена ИМР за изолирана АКБ срещу комбинирана АКБ + ПЛМК – при втората група има значимо подобрене във функционалния капацитет, обратното ремоделиране на ЛК, степента на МР и нивата на натриуретичния пептид тип-В спрямо тези показатели при пациентите с изолирана АКБ [Chan K.M. et al., 2012]. Подобни резултати има и при пациентите с ИМР и ФИ  $\leq$  35% включени в Ischemic Heart Failure Trial [Deja M.A. et al., 2012].

Едноетапната АКБ + ПЛМК за корекция на ИМР има по-добър ефект [Teng Z. et al., 2017], особено в случаите, когато има възможност за ревакуларизирането на витален миокард [Fiore A. et al., 2022]. От много автори се приема, че комбинирана операция с корекция на ИМР следва да бъде извършена винаги при високостепенна ИМР [Fattouch K. et al., 2014b]. Очакваният положителният ефект е както по отношение на функционалния клас и липсата на прогресия на МР, така и по отношение на признаците на обратното ремоделиране на ЛК [Agricola E. et al., 2008; Fattouch K. et al., 2009]. Като критерий за обратното ремоделиране на левите сърдечни кухини се приема намаляването на размерите им – ТСРЛК (LVESD), ТДРЛК (LVEDD) и размера на ЛП. Според някои автори по-подходящо е за обратното ремоделиране да се съди по съответните обеми – ТСОЛК (LVESV), ТДОЛК (LVEDV), тъй като те са по-малко зависими от моментното хемодинамично състояние на пациента. В публикацията на D. R. Wong се твърди, че добавянето на пластика на МК води до намаляване на степента на МР, но не повлиява преживяемостта. Високостепенната ИМР следва да се коригира, а за умерената и нискостепенната трябва да се търси оптимизиран подход, както интраоперативно, така и чрез следоперативното лечение според [Milano S.A. et al., 2008]. Изолираната ревакуларизация не намалява умерената или по-тежка ИМР, която съпътства исхемична кардиомиопатия, и персистирането на ИМР влошава едногодишната прогноза, като предизвиква ремоделиране на ЛК. Комбинирането на АКБ с коригираща МР-процедура не води до по-висока смъртност (около 9% в групата), а до по-добри резултати по отношение на прогресирането на МР [Altarabsheh S.E. et al., 2017] [Nappi F. et al., 2017]. Остатъчна МР (пациентът напуска операционната зала с МР  $\geq$  2 ст.) има при само 2% от пациентите с комбинирана АКБ + ПЛМК-операция, и при 47% от тези с изолирана ревакуларизация. При сравнението между медикаментозната терапия, изолираната АКБ и комбинираната операция АКБ + ПЛМК, се установява, че оперативната ревакуларизация води до по-малка честота на сърдечна недостатъчност и смърт, но само комбинираната операция намалява смъртността при 7-годишно проследяване. След изолирана АКБ операция подобряване на състоянието и намаляване на степента на ИМР, когато предоперативно тя е лека или умерена, може да се наблюдава само при пациенти с витален миокард (повече от 5 сегмента) и липса на изразена дисинхрония между папиларните мускули (под 60 msec.) според [Penicka M. et al., 2009]. Повечето автори са единодушни, че за да има ясно дефинирана концепция за оперативното лечение на болните с ИБС, усложнена с ИМР, са необходими рандомизирани многоцентрови проучвания [Chan K.M. et al., 2012], вероятно като тези, които се провеждат през последните години [Fattouch K. et al., 2009].

Според някои автори, целта на оперативното лечение на ИБС съпътствана от ИМР е обратното ремоделиране на ЛК [Gelsomino S.S. et al., 2009]. Обратното ремоделиране на ЛК и на ЛП могат да бъдат използвани като показател за ефекта на

комбинираната операция – доказателства за това се цитират в [Вах J.J. et al., 2004] при пациенти с исхемична кардиомиопатия и умерена и високостепенна ИМР, които показват значимо подобрене във функционалния клас, размера на ЛК и ЛП, което се споделя и от други автори [Panayotov P. et al., 2016]. Като основен предиктор на вероятността за обратно ремоделиране на ЛК се посочва ТДРЛК [Braun J. et al., 2005]. При умерена по степен ИМР и ТДРЛК под 65 мм се очаква комбинираната АКБ + РРА да имат лечебен ефект със задържане на добрият ефект от пластиката на МК (ИМР  $\leq$  2 ст. при проследяване над 4 години) и обратно ремоделиране на ЛК отразяващо се върху подобрения NYHA функционален клас [Sameer M.A. et al., 2023]. Когато като критерий за обратно ремоделиране на ЛК се приеме намаляване на индекса на ТСОЛК (LVESVi) с 15% или повече, обратно ремоделиране Gelsomino и съавтори са наблюдавали при 41% от пациентите си. Предиктори за такова развитие са били по-малките размери и обеми на ЛК предоперативно и при проследяването, с индекс на сферичност на ЛК под 0.72, myocardial performance index под 0.9 и wall motion score index под 1.59 [Lorusso R. et al., 2008]. При по-късно проучване същата група изследователи добавя като важен критерий за малка вероятност за обратно ремоделиране на ЛК и наличието на симетричен тетъринг предоперативно [Gelsomino S.S. et al., 2009]. Като предиктор за по-ранно обратно ремоделиране на ЛК, наред с виталния миокард и кинетиката на стените на ЛК, както и индекс на ТСОЛК, се добавя и използването на ригиден ринг за анулопластиката на умерената ИМР в [Pocar M. et al., 2009].

Установено е, че хирурзи извършващи повече от 20 митрални пластики годишно е по-вероятно да съхранят МК [Bolling S.F. et al., 2010; LaPar D.J. et al., 2014].

Пластиката за корекцията на ИМР, може да бъде върху пръстена на МК, платната, хордите и/или ЛК, или да бъде комбинация от такива намеси.

**A. Оперативни процедури върху пръстена на митралната клапа:**

След въвеждането на концепцията за рестриктивна митрална анулопластика с флексибилен ринг от Bolling и съавтори [Bolling S.F. et al., 1995], този тип ринг анулопластика става общоприет метод на избор в оперативното лечение на ИМР [Wagner C.E. et al., 2014]. В по-късни публикации се уточнява, че за рестриктивната анулопластика следва да се използва ринг с 2 размера по-малък от реално измерения [Braun J. et al., 2005; Jouan J., 2015]. Приема се, че комбинираната операция не увеличава статистически значимо оперативната смъртност в сравнение с изолираната реваскуларизация. Разбира се, има и противоположни становища. Само ригидните и полуригидните пълни рингове осигуряват възстановяването на съотношението 3:4 между септо-латералния и интер-комисуралния размери на митралния клапен пръстен. За да се възстанови в максимална степен триизмерната, седловидна форма на пръстена на МК, като се противодейства на силите на тетеринга на МК и се коригира тип IIIb по Карпентие МР, са създадени цяла гама от асиметрични или с много специфична форма рингове [Manabe S. et al., 2013]. Целта на тези рингове е да намали силите на тетеринга в зоната на P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>, която се засяга най-много при типичната тип IIIb ИМР. Хирурзите са почти единодушни за прилагането на рингове с един или два размера по-малки от измерените интраоперативно, методика предложена от Bolling и колектив през 1995 година, за която се е наложил терминът "рестриктивна ринг анулопластика" (РРА)

[Bolling S.F. et al., 1995; Starck C.T.S., Felix; Scherman, Jacques; Caliskan, Etem; Falk, Volkmar 2013]. Очаква се прилагането на този метод да осигури по-добра коаптация между предното и задното платна на митралната клапа, да коригира повече или по-малко загубата на триизмерната асиметрична форма на клапния пръстен, а от там – да намали или премахне регургитацията. Ефективността на рестриктивната анулопластика не се приема от всички автори за достатъчно и еднозначно средство за корекция на ИМР [Fattouch K. et al., 2014a]. Този скептицизъм се дължи на описаната от различните автори честота на рецидивите на ИМР между 20 и 33 % няколко месеца или години след успешна анулопластика [Wagner C.E. et al., 2014].

В някои случаи рестриктивната анулопластика с два размера по-малък от измерения пръстен на МК може да причини функционална митрална стеноза (МС) и пулмонална хипертензия (PH). Налага се становището, че ако има PH след анулопластиката, то тя е по-скоро резултат на лявокамерната дисфункция, а не на функционалната МС [Kainuma S. et al., 2011].

#### Б. Оперативни процедури върху платната на митралната клапа

Аугментационна пластика с перикарден пач на предно [Hines M.H. et al., 2011; Kincaid E.H. et al., 2004; Rabbah J.P. et al., 2014; Starck C.T.S., Felix; Scherman, Jacques; Caliskan, Etem; Falk, Volkmar 2013] или задно [Dion R.A. et al., 2012; Jassar A.S. et al., 2012; Robb J.D. et al., 2011] митрално клапно платно има за цел намаляване на ефекта от придърпването на платната към върха на ЛК (намалява силите на тетеринга). Чрез тази пластика се подобрява подвижността на съответното платно, което осигурява коаптация между платната на по-голяма площ. Това намира израз в увеличаване на измерваната коаптационна линия и намаляване на тентинг височината. Най-добри резултати се получава, когато се използва голям пач на ПМП [Rabbah J.P. et al., 2014]. За този вид пластика може да се използва автоложен перикарден пач обработен с глутаралдехид, или заплатка от екстрацелуларен матрикс (CorMatrix Cardiovascular, Inc, Roswell, Ga)[Gerdisch M.W. et al., 2014].

Друга техника, която се прилага при операция на открито сърце или перкутанно е техниката на Алфиери – фиксиране на свободните ръбове на платната на МК в зоната на  $A_2$  и  $P_2$  на протежение 0.5 – 1.0 cm. Това е т.нар. техника на „двоен отвор на МК“ (double orifice mitral valve). Мнозина хирурзи не приемат тази техника – нарушава се фундаменталния принцип за запазване на подвижността на митралните клапни платна. Перкутанното приложение на MitraClip се основава на техниката на Алфиери.

#### В. Оперативни процедури върху подклапния апарат

- В немалко случаи при пациенти с ИМР при ТЕЕ се установява, че има ограничена подвижност на „тялото“ (между залавното място към клапния пръстен и средните сегменти) на ПМП, феномен описван с термина "крило на чайка" ("seagull wing phenomenon"). Резултат е придърпване на предно митрално платно (ПМП) към кухината на ЛК от прилежаща към него вторична хорда, или група от хорди. Латералното изместване на стената на ЛК с прилежащия към нея папиларен мускул, съответно на тетеринга на митралната клапа са в основата на това придърпване на ПМП. Това не е толкова изразено при апикално придърпване на платната от апикална дилатация на ЛК [Frater R.W., 2014]. Прерязването на такава хорда или хорди от втори

порядък намалява тетеринга на МК, подобрява подвижността на ПМП и коаптацията между платната [Fattouch K. et al., 2014a; Starck C.T.S., Felix; Scherman, Jacques; Caliskan, Etem; Falk, Volkmar 2013; Wagner C.E. et al., 2014].

- Корективни процедури върху папиларните мускули (ПМ). При пациенти с ИМР и сърдечна недостатъчност с намалена (HFrEF) или запазена ФИ (HFpEF) част от механизма на МР е изместването на папиларните мускули заедно с прилежащия миокард на ЛК [Ennezat P.V. et al., 2013]. Чрез компютърно 3D изследване на здрави хора и пациенти с вторична МР е установено, че разстоянието от главата на папиларния /папиларните мускули до митралния клапен пръстен и разстоянието между папиларните мускули имат най-голямо значение за МР [Kim K. et al., 2014]. Повишеният стрес върху платната и хордите води до промяна и в структурата на тъканта на МК, което от своя страна прави платната по-ригидни и задълбочава МР [Frater R.W., 2014]. Апроксимиране („Слинг“) на десния папиларен мускул в комбинация с митрална анулопластика е приложено в експериментален модел [Al-Attar N. et al., 2013], а впоследствие и в клиничната практика. Репозиционирането на папиларните мускули се извършва чрез две основни техники: "Ring plus String" [Fattouch K. et al., 2014a; Kron I.L. et al., 2002] – това е техника, при която прекараният през главата на папиларния мускул шев с GoreTex 4/0 се фиксира върху ринга на митралната клапа [Wagner C.E. et al., 2014]. Когато задният папиларен мускул (ЗПМ) има 2 глави, следва да се направи репозиция и на двете към съответната част на пръстена на МК. Необходимостта за това се диктува от факта, че едната глава на ЗПМ дава хорди към А<sub>3</sub> сегмента на ПМП, а втората – към Р<sub>3</sub> на ЗМП [Fattouch K. et al., 2014a].

За хирургичните техники, коригиращи позицията на папиларните мускули се използват различни термини – "*papillary muscles repositioning*", "*papillary muscles reapproximation*", "*papillary muscle sling*" [Frater R.W., 2014; Kim D.H. et al., 2014; Kim K. et al., 2014]. Тези автори намират, че постеро-медиалното и антеро-латералното изместване на ПМ в следствие на ремоделирането на ЛК води до тетеринг на двете митрални платна (симетричен тетеринг). Свободните им ръбове – залавно място на хордите от първи порядък и „грапава зона“ на залавяне на вторичните хорди биват придърпани към кухнята на ЛК и/или дорзално и латерално, поради което не могат да коаптират. Този механизъм на ВМР не е толкова изразен или липсва, когато ПМ са изместени предимно апикално [Kaji S. et al., 2014].

Има няколко начина да се постигне апроксимиране на папиларните мускули. Едната техника е чрез използва се 4-mm съдова протеза от polytetrafluoroethylene (GoreTex), чрез която се приближават двата папиларни мускула с цел корекция на тяхното изместване латерално и дорзо-каудално. Алтернативна техника насочена към намаляване на разстоянието между папиларните мускули е чрез шев с GoreTex 4/0 с филцови подложки прекаран през главата на задно-медиалния и предно-латералния папиларен мускул [Wagner C.E. et al., 2014]. Апроксимирането може да бъде пълно – по цялото протежение на папиларните мускули, или частично – от главата до средата на двата ПМ [Wakasa S. et al., 2014a]. Целта е разстоянието между тях да бъде значително под 20 mm. По-добри резултати (по-нисък процент на рецидив на МР  $\geq 2$  ст.) се получават, когато папиларните мускули са напълно фиксирани един към друг [Wakasa S. et al., 2014b]. Тези интервенции върху папиларните мускули влизат в

категорията на т.нар. „пластика на две нива“ (“double level repair”). Както се вижда от нерандомизирани и рандомизирани проучвания [Mihos C.G. et al., 2016b; Nappi F. et al., 2016a; Nappi F. et al., 2017], добавянето на подклапна корекция води до по-ниска честота на рецидивите на ИМР при следоперативното проследяване в средносрочен и дългосрочен период. Прилагането на методите с комбинирана операция – АКБ + ПЛМК на „две нива“ има значително по-добри резултати в сравнение с тези при пациентите само с РРА при проследяване в период до 5 години [Fiore A. et al., 2022; Wakasa S. et al., 2014b]. Още повече, че при оперираните по този начин пациенти се използва реално измереният размер ринг за МК, а не ринг с 1 или 2 размера по-малък.

- Артифициални хорди към "пролабиращи" сегменти на ПМП или ЗМП, резултат на елонгация на хорди; Най-прецизна оценка на подклапния апарат може да се получи чрез ТЕЕ и ЯМР.

- Прерязване на секундерни хорди към ПМП (по-често) или към ЗМП (рядко) [V B.M. et al., 2009]. В някои случаи може да се приложи транспозиция на хорди (cut-and-transfer technique) – прерязаните вторични хорди се пришиват към свободния ръб най-често на ПМП [Wagner C.E. et al., 2014]. Това обичайно се комбинира с други процедури – репозиция на папиларен мускул или апроксимиране на ПМ за да се преодолее тетеринга на МК [Esposito G. et al., 2015]. Най-често в тези случаи не се прилага РРА, а се използва ринг с реално измерените размери.

#### Г. Оперативни процедури върху ЛК:

Съгласно дефиницията, ИМР е включена в групата на хроничната ВМР, т.е. промените, водещи до МР, са в ЛК – най-често хипо- или акинезия с дорзо-латерално изместване на свободната стена на ЛК, заедно с прилежащия ѝ задно-медиален папиларен мускул. По-рядко този процес ангажира зоната на прикрепване на предно-латералния папиларен мускул.

- Преформиране на ЛК чрез пликация в областта засегната от инфаркт и имаща изразена повече или по-малко обширна дилатация, или чрез резекция при операцията по метода на Dog. Така възстановяването на по-близка до нормалната елиптична форма на ЛК, води до намаляване на разстоянието между папиларните мускули, от там и намаляване на тетеринга на МК.

- Ограничаващ дилатацията на ЛК външна за нея CorCap cardiac support device (Acorn Cardiovascular, Inc., St.Paul, MN). Има положителни резултати, когато се прилага в случаи на авансирала дилатация на ЛК, когато се очаква ремоделирането да продължи дори след реваскуларизацията и пластиката на МК.

#### Д. Комбинирани процедури:

В болшинството от случаите, когато се прилага корективна процедура върху клапни платна или подклапни структури - пач-пластика на ПМП [Kincaid E.H. et al., 2004] или ЗМП, прерязване на секундерни хорди, артифициални хорди, реапроксимиране на папиларните мускули, пластика на ЛК стена), операцията се завършва с рестриктивна или нерестриктивна (с реално измерения размер анулопластичен ринг) митрална анулопластиката.

Когато при пациент с ИМР има данни за АФ, следва да се прецени възможността да бъде възстановен синусов ритъм, или да се предотврати бъдеща загуба на предсърдната контракция чрез крио- или радиочестотна (РФ) аблация [Mesana TG et al., 2006]. Cox-Maze IV операция може да бъде много успешна при пристъпно, персистиращо или дълготрайно персистиращо ПМ при спазването на показанията и противопоказанията за прилагането ѝ [Ad N. et al., 2013; Damiano R.J., Jr. et al., 2011]. Такъв подход се потвърждава и от факта, че при немалко пациенти в следоперативния период възниква ПМ, което може да удължи периода на хоспитализацията. Комбинираната операция с обратно ремоделиране на ЛП е предпоставка за намаляване на епизодите с ПМ при проследяването [Panayotov P. et al., 2016]. Когато има вторична, вкл. ИМР, контролът над аритмията и възстановяването на синусовия ритъм може да доведе до намаляване на степента на МР [Gertz Z.M. et al., 2011].

### **2.8.3 Други подходи и методи на лечение на ИМР**

Подходът към корекцията на ИМР следва да бъде индивидуален при всеки пациент, тъй като при всеки има индивидуално съчетание от зони на исхемия и нарушена кинетика на ЛК, общо състояние и съпътстващи заболявания. През всичките години от въвеждането на пластика на митралната клапа при ИМР, винаги е стоял въпросът кое е по-добре – да се направи пластика на МК, или тя да се протезира. Смъртността остава по-висока след реваскуларизация комбинирана с протезиране на МК в сравнение с комбиниране с пластика на МК. Има данни, че запазването на подклапния апарат подобрява резултатите от протезирането на МК – запазва се континуитета между митралния клапен апарат и ЛК, което съхранява по-добре функцията на ЛК в сравнение с пълната ексцизия на клапата и подклапния апарат. Добри резултати се публикуват от кардиохирургични центрове, в които има разработени ехокардиографски и клинични критерии за избора на оперативната техника – пластика или протезиране на митралната клапа.

### **2.8.4 Спешни оперативни състояния при ИБС със съпътстваща ИМР**

Можем да разделим показанията за операция по спешност или отложена спешност на две групи – такива, които се диктуват от коронарната патология и клиниката на ИБС, и такива, които се диктуват от структурни увреждания на митралната клапа вследствие на ОМИ.

*А. Коронарната патология* като индикация за спешна или с отложена спешност операция съгласно препоръките на Европейската асоциация по кардиология и Европейската асоциация по гръдна и сърдечно-съдова хирургия. Такава операция се налага при пациенти с критична стволова стеноза на ЛКА, или с клиника на НАП при триклонова болест. При тази категория пациенти стои въпросът дали едновременно с реваскуларизацията да се направи и ПЛМК, или да се оперира по най-щадящият възможен начин. Такава операция би била ОРСАВ реваскуларизацията.

*Б. Структурни увреждания на митралната клапа усложняващи ОМИ:* Когато ИМР е резултат на руптура на подклапни структури (в 0.3 до 3% от случаите с остър инфаркт на миокарда) [Alajaji W.A. et al., 2015] – хорди или папиларни мускули, често протичането и клиничната картина са драматични, с бързо настъпила сърдечна недостатъчност, или дори белодробен оток [Lorusso R. et al., 2008]. При по-малки

пролабиращи зони – например част от P<sub>2</sub> или P<sub>3</sub> в следствие скъсване на една или две първични маргинални хорди, остро настъпилата ИМР се толерира по-добре. Когато има скъсани повече хорди или папиларен мускул, медикаментозното лечение без операция на митралната клапа има висока смъртност – около 80% [Alajaji W.A. et al., 2015]. Най-често наред със симптомите на миокардния инфаркт се извяват и симптомите на остра сърдечна недостатъчност – аускултация за МР, белодробен застои или оток, ЕКГ данни за долен или латерален ОМИ. ТТЕ показва пролапс на свързаните с руптуриралата подклапна структура сегменти от клапно платно, най-често ЗМП. Възможно е чрез ТТЕ или ТЕЕ да се види и прикрепена към митралното клапно платно силно подвижна структура – голяма хорда или глава на прилежащия руптуриран папиларен мускул. Понякога остро настъпилата сърдечна недостатъчност, с или без белодробен оток, може да се овладее само с интра-аортна балонна контрапулсация или друга подпомагаща сърцето система (ЕСМО, Impella 5 и др.).

## **2.8.5 Рецидиви след оперативното лечение на ИМР**

*А. Добър резултат от пластиката на МК.* През последните поне 10 години е прието, че интраоперативната оценка на митралния клапен апарат чрез ТЕЕ е задължителна, когато се обсъжда обема и вида на оперативната интервенция. Още по-добра оценка би могло да се получи при използването на 3D ТЕЕ [Tsang W. et al., 2013]. При този вид ТЕЕ се получава по-прецизна информация за: 1) локализацията на лезиите; 2) определяне на механизма, на който се дължи МР; 3) определяне на тежестта (степената на МР); 4) избор на оптималната хирургична техника за всеки конкретен пациент; 5) избор на хирурга, чийто опит най-добре съответства на необходимите оперативни процедури; 6) може да бъде използвана ТЕЕ за интрапроцедурен контрол при перкутанни интервенции; 7) оценка на следоперативния (след процедурен) резултат по отношение суфициентността на МК и функционирането на сърдечните структури. В много случаи има повече от един механизъм, по който настъпва МР – лявокамерно ремоделиране с изместване на папиларен (папиларни) мускул, тетеринг (симетричен или асиметричен), увеличено разстояние между папиларните мускули, промени в размерите и триизмерната форма на митралния клапен пръстен. 3D ТЕЕ направи възможно да се разкрие, че самите клапни платна и хордите към тях претърпяват промени при ИМР [Tsang W. et al., 2013]. Трябва да се има предвид, че дори в ръцете на най-опитните експерти ТЕЕ може да даде подвеждащи резултати под влиянието на общата анестезия и често по-ниското артериално налягане на пациента по време на операция.

Другият важен аспект, цитиран в публикацията на Tsang и колектив е, че опитните хирурзи могат да достигнат около 90% успеваемост при пластиката на МК, докато при хирурзи извършващи по-малко от 25 процедури годишно успеваемостта е около 50%. Важността на личния хирургичен и институционален опит се подчертава и в други публикации [LaPar D.J. et al., 2014]

Счита се, че оперативната корекция на ИМР е успешна, когато пациентът напуска операционната зала с остатъчна МР не по-висока от 1-ва степен. Контролната ТЕЕ в края на операцията следва да установи има ли остатъчна МР и ако има – какви са степента и механизма ѝ. Важно за прогнозата е измерването на VC – следва да няма

такава или ако има, тя да бъде под 3 мм. Коаптацията на платната при добре осъществена и успешна пластика на МК трябва да бъде поне 8 mm.

*Б. Остатъчна ИМР.* Когато критериите от т. 2.8.5.А. не са изпълнени при извеждането на пациента от операционната, и когато при дехоспитализацията на пациента ИМР е от 2-ра или по-висока степен, приема се, че се касае за остатъчна ИМР. Според някои автори пациентите с остатъчна МР имат по-лоша прогноза в сравнение с тези, при които има рецидив на МР.

При сравняване на средносрочните резултати при комбинирана АКБ + ПЛМК с резултатите от изолирана АКБ, данните от метаанализ на 4 рандомизирани проучвания показват, че в ранния и интермедиерния период има много по-малка вероятност за остатъчна МР  $\geq 2$  степен, но няма съществена разлика в средносрочните резултати между двете групи по отношение на преживяемостта, ФИ, функционалния клас и LVESVi [Zhang Y. et al., 2015].

*В. Рецидив на ИМР.* Въпреки успешното оперативно лечение с реваскуларизация и пластика на МК (без остатъчна МР, или остатъчна МР  $\leq 1$  ст.), при не малка част от пациентите при проследяването се открива рецидив на ИМР, водещ до по-лоша прогноза спрямо пациентите без рецидив [Kron I.L. et al., 2015]. Има 2 основни групи предиктори за рецидив на МР – ехокардиографски параметри и степента на ремоделиране на ЛК [Kron I.L. et al., 2015]. Причината според повечето автори е продължаващото въпреки оперативното лечение ремоделиране на ЛК с персистираща регионална дилатация и деформация на ЛК. Приема се, че се касае за рецидив на МР, когато при дехоспитализацията на пациента МР е от 0 до 1 степен, а при проследяването степента ѝ нараства до 2 или по-висока степен. Това е свързано с факта, че ИМР е заболяване на миокарда на ЛК, а не на самия митрален клапен апарат. Така въпреки реваскуларизацията и корекцията на ИМР при оперативното лечение, ако ремоделирането на ЛК продължи, вероятността за рецидив на ИМР достига 30% и повече при различните автори [Shiota M. et al., 2011]. Не е установена връзка между размера на анулопластичния ринг и вероятността за рецидив на МР [Kron I.L. et al., 2015].

## **2.8.6 Преживяемост на пациентите с оперативно лекувана хронична ИМР**

При наличие на хронична ИМР, по-често според [Nogi M. et al., 2020] пациентите са по-възрастни, с по-ниска лявокамерна ФИ, има статистически значима по-ниска преживяемост без сърдечна недостатъчност и сърдечно обусловена смърт в сравнение с пациентите с ИБС, но без ИМР. Същото важи и за пациентите с първи ОМИ развили значима ИМР. Само при пациенти с лявокамерна ФИ между 31 и 40% подложени на първа оперативна реваскуларизация, оставената некоригираната лека или умерена ИМР влошава преживяемостта без развитие на големи сърдечни инциденти според [Calafiore A.M. et al., 2008].

## **2.8.7 Прогностични критерии при ИМР**

Стойността на ФИ след ОМИ може да се вземе предвид, като прогностичен фактор, само в комбинация със степента на ИМР. При обработка на данни от



ехокардиографията на 15097 пациенти с ОМИ, проследени 1 година се установява, че прогнозата за преживяемост и сърдечно съдови усложнения се определя от степента на МР, без значение дали имат  $ФИ > 40\%$  или  $ФИ < 40\%$  [Cho J.S. et al., 2015].

Негативните предоперативни прогностични фактори, както за развитие на рецидив на ИМР, така и за развитие на сърдечна недостатъчност и влошен функционален клас са ТДРЛК равен на, или по-голям от 65 mm. Неблагоприятна е прогнозата и когато при изписването след оперативна реваскуларизация и корекция на ИМР тентинг височината е по-голяма или равна на 5 mm, остатъчната МР е равна на, или е по-висока от 2-ра степен. Пациенти с прекаран преден и заден МИ също имат лоша прогноза. Напредналото ремоделиране на ЛК с увеличени ТДОЛК и ТСОЛК, заедно с ниската ФИ предоперативно са свързани с по-голяма вероятност за рецидив на ИМР и липса на обратно ремоделиране на ЛК.

- ❖ Като предиктори за вероятен рецидив на МР се посочват измерените *предоперативно* чрез трансторакална двуизмерна ехокардиография:
  - Тентинг височина по-голяма или равна на 11 mm, дори 10 mm;
  - Тентинг площ на МК по-голяма или равна на 2.5 – 3.0 cm<sup>2</sup>;
  - Ъгъл между ЗМП и равнината на МК пръстен по-голям или равен на 45°;
  - Ъгъл между ПМП и равнината на МК > 25° (Distal anterior mitral leaflet angle);
  - ТДРЛК по-голям или равен на 65 mm, или по-голям от 70 mm;
  - ТСРЛК по-голям или равен на 51 mm;
  - ТСОЛК по-голям или равен на 140 ml;
  - "Индекс на сферичност" по-голям от 0.7;
  - Голям централен, и/или комплексен (композитен) регургитационен джет изхождащ от централната и/или постеро-медиалната зона на МК.

Според някои автори по-голямо значение имат обемите на ЛК (LVEDV, LVESV), респективно индексирани спрямо телесната повърхност на пациентите обеми (LVEDVi, LVESVi), които се влияят по-малко от моментното хемодинамично състояние на пациентите.

- ❖ Като предиктори за вероятен рецидив на МР се посочват и измерените следоперативно чрез трансторакална двуизмерна ехокардиография:
  - Коаптационна линия под 5 mm (по-точно се измерва с ТЕЕ);
  - Персистиране на тетеринг към ЗМП, още повече ако има симетричен тетеринг, т.е. персистира тетеринга и към предното митрално платно.

Когато вероятността за остатъчна МР, или за рецидив на МР е много висока, в съображение трябва да влезе митрално клапно протезиране. Предимството на този подход е, че не се губи време за реконструкция на МК, а директно се преминава към клапно протезиране. Недостатък е значително по-високата ранна следоперативна смъртност. При комбиниране на АКБ операция с митрално клапно протезиране, тя достига 15 - 17% според някои автори. Това налага да продължи проучването на прогностичната стойност на отделните ехокардиографски параметри и комбинациите от тях, като могат да бъдат включени и нови показатели – например споменатите myocardial performance index и wall motion score index.

## **2.9 Актуални тенденции в диагностиката и лечението на хроничната ИМР. Перкутанна корекция на МР .**

### **А. MitraClip**

При пациенти с вторична, вкл. исхемична МР, при които има противопоказания за оперативно лечение, или то носи много висок оперативен риск, възможна алтернатива може да бъде перкутанната корекция на МР чрез имплантиране на MitraClip. Проучване на STS показва, че процедурната успеваемост в центрове с опит е 91.8%, 30 дневната и 1-годишната смъртност съответно е 5.2% и 25.8%. Хоспитализации поради сърдечна недостатъчност е имало в 20.2% от случаите [Sorajja P. et al., 2017]. Има данни, че прилагането на MitraClip не води до по-добри резултати в сравнение с медикаментозното лечение [Obadia J.F. et al., 2018; Sachin S. Goel M. et al., 2014].

### **Б. Перкутанно протезиране на МК**

След въвеждането и вече широкото разпространение на перкутанното имплантиране на аортна клапна протеза, в практиката през последните години навлиза и перкутанно протезиране на митралната клапа [Fiorilli P.N. et al., 2021].

През 2020 г бяха публикувани нови ръководства на Американските дружества по кардиология и по кардиохирургия [Otto C.M. et al., 2021]. Препоръката е при значима ИМР и необходимост от комбинирана реваскуларизация и корекция на МР, да се предпочете протезирането на МК. Това се мотивира от рандомизираните проучвания, показващи много висок процент на рецидивите на МР след РРА. В известните ни публикации касаещи умерената и умерена към високостепенна ИМР няма единодушно становище за набор от диагностични тестове и лечебни алгоритми за ИМР. Повечето автори предлагат свой алгоритъм за диагностика и лечение, доверявайки се на различни прогностични критерии, както за успеха на оперативната корекция на ИМР, така и за отдалечените резултати. През последните 10 години бяха въведени по-комплексни оперативни техники („корекция на две нива“) при ИМР, за да се повлияят патогенетичните механизми на ИМР. Към реваскуларизацията се добавят ринг анулопластика, аугментационна пластика на ПМП или ЗПМ, транспозиция и /или апроксимиране на папиларните мускули, хирургично ремоделиране на ЛК или пликация на инфарктната стена на ЛК. Тези техники водят до по-добри средносрочни и отдалечени резултати, но все още е трудно да се посочат ясни алгоритми за определяне на обема на оперативната корекция при конкретните пациенти.

Основният проблем при избора на необходимите оперативни техники за корекция на ИМР според нас е, че липсват ясно дефинирани критерии за приложението им. Неразделна част от това са диагностичните и прогностични алгоритми, които да помогнат за вземането на решение дали да се интервенира върху митралния клапен апарат, и ако се интервенира – по какъв начин. Дали да се прави пластика, или да се премине директно към митрално клапно протезиране в случай, че очакваният резултат не удовлетворява критериите за успешна реконструкция на МК.

## 2.10 Буутстрап статистически тестове с размити извадки

Обзорът на изчислителни процедури в т. 2.10, както и статистическите процедури и математически алгоритми в точки 4.2.6, 4.2.7, 5.3 и в Приложение П2 са създадени при разработка на дисертационен труд на маг. Снежана Иванова.

Буутстрап тестовете показват своите възможности за статистическа обработка на размити множества, което е особено ценно в медицинската наука. В този раздел са дадени основните принципи и референциите, на които се базира обработката на данните в настоящата работа.

Нека са налице две едномерни (1D) извадки на непрекъснат параметър  $Z$ , които имат наблюдения съответно  $n_1$  и  $n_2$  на брой. Наблюденията  $z_k^1$  и  $z_k^2$  съответно на първата и втората извадка принадлежат съответно на Популация 1 и Популация 2 със степени на принадлежност  $\mu_k^1$  и  $\mu_k^2$ . В резултат може да формираме Размита извадка 1 (означена със  $Z^1$ ) и Размита извадка 2 (означена със  $Z^2$ ):

$$Z^1 = \left\{ \left( z_1^1 - \mu_1^1 \right), \left( z_2^1 - \mu_2^1 \right), \dots, \left( z_{n_1}^1 - \mu_{n_1}^1 \right) \right\} \quad (2.1)$$

$$Z^2 = \left\{ \left( z_1^2 - \mu_1^2 \right), \left( z_2^2 - \mu_2^2 \right), \dots, \left( z_{n_2}^2 - \mu_{n_2}^2 \right) \right\} \quad (2.2)$$

Ще изследваме как различните условия на формиране на размитите извадки влияят върху стойностите на непрекъснатия 1D параметър  $Z$ . В нашата постановка, която размитите извадки са формирани от две различни популации, за които трябва да тестваме дали  $Z$  от Популация 1 има същото разпределение като  $Z$  от Популация 2.

От всяка неразмита извадка, описваща дадена случайна величина (random variable, r.v.), можем да апроксимираме функцията на разпределение (cumulative distribution function, CDF) на r.v. чрез *емпирична функция на разпределение* (empirical distribution function, ECDF) [Faugeras O.P., 2015]. Единственото условие да се построи ECDF е измерванията в извадката да са независими и еднакво разпределени (independent and identically distributed, i.i.d.).

$$CDF_j(z) \approx ECDF_j(z) = \sum_{\substack{k=1 \\ z_k^j \leq z}}^{n_j} 1 / n_j, \text{ за } z \in (-\infty; +\infty) \text{ и } j=1,2 \quad (2.3)$$

ECDF третира наблюденията в  $Z^1$  и в  $Z^2$  като неразмити и пренебрегва информацията в степените на принадлежност на отделните наблюдения. Формула (2.3) предполага, че се строи дискретна масова функция на разпределение, която апроксимира плътността на разпределение на непрекъснатата r.v.  $Z$ . При тази масова функция, вероятността за случване на произволна стойност на r.v. е нейната относителна честота в извадката.

Възможни са и други апроксимации на CDF при различни допускания за наблюденията в извадката (например, непрекъснато линейно, функционално непрекъснато линейно, и гранулирано непрекъснато линейно) [Tenekedjiev K. et al., 2002].

Използвайки информацията в степените на принадлежност от Размита извадка  $Z^1$  и Размита извадка  $Z^2$ , можем да получим размита емпирична извадкова апроксимация на CDF на г.в. под формата на *размита емпирична функция на разпределение* (*fuzzy empirical distribution function*, FECDF). Последната е генерализация на ECDF [Gao S. et al., 2013]:

$$CDF_j(z) \approx FECDF_j(z) = \frac{\sum_{\substack{k=1 \\ z_k^j \leq z}}^{n_j} \mu_k^j}{\sum_{k=1}^{n_j} \mu_k^j}, \text{ за } z \in (-\infty; +\infty) \text{ и } j=1,2 \quad (2.4)$$

В неявна форма [L. P.G. et al., 2005], FECDF отново използва масовата функция на разпределение, но тук вероятността за случване на произволна стойност на г.в. е относителната тежест на степените на принадлежност на стойността в размитата извадка.

За размити извадки липсват аналитични генерализации за изчисляване на  $p_{value}$  на повечето тестови статистики (за разлика от неразмитите). Алтернативен подход е да се използва размита Буутстрап (Bootstrap) симулация за изчисляване на условните разпределения на дадена статистика при вярна  $H_0$  [Wasserman L., 2006]. Буутстрап е компютърно-интензивен метод, който използва множество итерации [Henderson R., 2005] и е с доказана ефективност при тестване на хипотези с размити данни [González-Rodríguez G. et al., 2006; Politis D., 1998]. Размития Буутстрап единствено изисква наблюденията в емпиричните размити извадки да са i.i.d.

Размитите Буутстрап процедури дискутирани по-долу в тази точка имат четири модификации. Според това как са формирани синтетичните извадки, е налице генерация с „квази-еднакво-информационна генерация“ (т.е. синтетични извадки с почти еднакво количество информация с оригиналната) и с „еднакво-размерна генерация“ (т.е. синтетични извадки със същия брой размити наблюдения като оригиналната). Относно типа на апроксимираната извадкова CDFs може да се използва ECDF или FECDF. В резултат се формират четири типа размити Bootstrap процедури:

- a) Размит Буутстрап с квази-еднакво-информационна генерация използвайки Емпирична Функция на Разпределение (ECDF);
- b) Размит Буутстрап с квази-еднакво-информационна генерация използвайки Размита Емпирична Функция на Разпределение (FECDF);
- c) Размит Буутстрап с еднакво-размерна генерация използвайки Емпирична Функция на Разпределение (ECDF);
- d) Размит Буутстрап с еднакво-размерна генерация използвайки Размита Емпирична Функция на Разпределение (FECDF).

В някои източници [Tenekedjiev K. et al., 2021], тези процедури са допълнително разширени според типа на теста (едностранен или двустранен). Тогава се говори за осем модификации на всяка размита Буутстрап процедура.

При тестване за еднаквост на две популационни разпределения, тестовата статистика измерва разликата между две извадкови разпределения на CDF. Това предполага двете популации да имат еднакви прилежащи непрекъснати разпределения.

При тестването на еднаквостта на две непрекъснати разпределения са налице три групи статистики. Типични представители на квадратичния клас са квадратичната Андерсон-Дарлинг статистика и Крамер-фон Мисес статистиката [Chernobai A. et al., 2014]. Ранговия клас използва метрики като Ман-Уитни  $U$  статистика и Уилкъксон  $T$  статистика [Groebner D.F. et al., 2011]. От сюпремум класа най-често се използва статистиката Колмогоров-Смирнов [Böhm W. et al., 2010] и нейната подобрена версия – Куипер статистиката ( $Ku$ ) [Lemeshko V. et al., 2013].  $Ku$  е сума на сюпремум на положителните разлики и сюпремум на отрицателните разлики между две апроксимации на CDF по наличните извадки:

$$Ku = \sup_z (CDF_1(z) - CDF_2(z)) + \sup_z (CDF_2(z) - CDF_1(z)) \quad (2.5)$$

Статистиката (2.5) има еднаква чувствителност към отклонения за всички стойности на  $Z$ .

При непрекъснати CDF, оценката на сюпремум изисква сложна и времеемка оптимизация и често в (2.5) сюпремумът се заменя с максимум, както се предлага в [Press W.H. et al., 2007]. В случай на размити извадки и използване на FECDF апроксимация на  $CDF_1$  и  $CDF_2$ , то (2.5) може да се представи като:

$$Ku = \max_{k=1,2,\dots,n_1} (FECDF_1(z_k^1) - FECDF_2(z_k^1)) + \max_{k=1,2,\dots,n_2} (FECDF_2(z_k^2) - FECDF_1(z_k^2)) \quad (2.6)$$

Работата на [Nikolova N. et al., 2017] доказва, че при FECDF изчислено по формула (2.4) до (2.6), може да изчислим  $Ku$  директно от извадковите наблюдения без нужда да се строи FECDF:

$$Ku_r = \max_{i=1,2,\dots,n_1} \left( \frac{\sum_{k=1}^{n_1} \mu_k^1}{z_k^1 \leq z_i^1} - \frac{\sum_{k=1}^{n_2} \mu_k^2}{z_k^2 \leq z_i^1} \right) + \max_{i=1,2,\dots,n_2} \left( \frac{\sum_{k=1}^{n_2} \mu_k^2}{z_k^2 \leq z_i^2} - \frac{\sum_{k=1}^{n_1} \mu_k^1}{z_k^1 \leq z_i^2} \right) \quad (2.7)$$

Зависимост (2.7) свежда изчислението на  $Ku$  до краен брой изчисления на FECDF за дадени точки. Наблюденията в извадките  $Z^1$  и  $Z^2$  са случайни, затова  $Ku$  е г.в., а  $Ku_r$  е възможна реализация. Допълнително, в [Nikolova N. et al., 2017] се доказва теорема за изчисление на Куипер статистика при размити извадки, така че: а) статистиката винаги съществува; б) критерия попада в интервала  $[0; 1]$ ; в) сюпремум в (2.6) е максимум; г) критерия може да се изчисли чрез (2.7) с не повече от  $(n_1 + n_2)$  изчисления на FECDF.

Неразмитата Буутстрап процедура строи условните разпределения на Куипер статистиката когато всяко наблюдение в извадките (2.1) и (2.2) принадлежи със сигурност към техните съответни Популации при вярна  $H_0$  [Nikolova N. et al., 2015a]. В труда [Nikolova N. et al., 2015b] тези процедури се разширяват и представят числов симулационен алгоритъм за определяне на  $p_{value}$  на статистически тест за еднаквост на

1D непрекъснати разпределения на две популации, представени като размити извадки (2.1) и (2.2).

Освен върху разпределения, искаме да изследваме как различните условия за измерване на размитите извадки влияят на числовите характеристики на разпределенията на непрекъснатия 1D параметър в Популация 1 и Популация 2. Това е подобно на случая, в който двете размити извадки са формирани от две различни популации. Ще изследваме еднаквостта на числовата характеристика  $C$  на закона на разпределения на г.в. в Популация 1 и Популация 2. Трябва да тестваме дали Популация 1 има същите числови характеристики като Популация 2. Статистическите тестове изчисляват стойността  $s$  на даден оценител  $S$  на разликата между оценките на числовите характеристики  $\hat{c}_1$  и  $\hat{c}_2$ , получени от извадки (2.1) и (2.2).

Нека  $M_1$  и  $M_2$  са истинските средни стойности съответно за Популация 1 и Популация 2. Размитите извадкови средни  $M_1$  и  $M_2$  се изчисляват като

$$M_j = \sum_{k=1}^{n_j} \mu_k^j z_k^j / \sum_{k=1}^{n_j} \mu_k^j, \text{ за } j=1,2 \quad (2.8)$$

За тестова статистика се ползва разликата:

$$\Delta_{1-2,r}^{mean} = M_1 - M_2 \quad (2.9)$$

Разликата (2.9) е реализация на случайната величина  $\Delta_{1-2}^{mean}$ .

Работата на [Nikolova N. et al., 2015b] представя Bootstrap статистически тест в осем модификации за изследване на разликите в средните стойности на две популации при размити извадки. Нулевата хипотеза  $H_0$  при всички тестове е, че популациите имат еднакви средни. Алтернативната хипотеза  $H_1$  варира при различните тестове. Тестовите изчисляват  $p_{value}$ , т.е. вероятността да се наблюдава разлика между средните на размитите извадки не по-малка от измерената, ако  $H_0$  е в сила. Представени са е алгоритми за изчисляване на  $p_{value}$  на тези Bootstrap модификации.

Нека елементите от размитите извадки  $Z^1$  и  $Z^2$  от (2.1) и (2.2) са сортирани и са получени сортираните размитите извадки  $Z^{1,sort}$  и  $Z^{2,sort}$ :

$$Z^{1,sort} = \left\{ \left( z_1^{1,sort} - \mu_1^{1,sort} \right), \left( z_2^{1,sort} - \mu_2^{1,sort} \right), \dots, \left( z_{n_1}^{1,sort} - \mu_{n_1}^{1,sort} \right) \right\} \quad (2.10)$$

където  $z_1^{1,sort} \leq z_2^{1,sort} \leq \dots \leq z_{n_1}^{1,sort}$

$$Z^{2,sort} = \left\{ \left( z_1^{2,sort} - \mu_1^{2,sort} \right), \left( z_2^{2,sort} - \mu_2^{2,sort} \right), \dots, \left( z_{n_2}^{2,sort} - \mu_{n_2}^{2,sort} \right) \right\} \quad (2.11)$$

където  $z_1^{2,sort} \leq z_2^{2,sort} \leq z_3^{2,sort} \leq \dots \leq z_{n_2}^{2,sort}$ .

Работата на [Tenekedjiev K. et al., 2021] предлага обобщена процедура за изчисляване на размит  $p$ -квантил на разпределение по сортирани данни от размити извадки. Процедурата използва реалната функция  $q^j(\cdot)$  от (2.12) при  $p \in [0;1]$ , която е линейно апроксимирана по възли дадени в (2.13) (като  $j=1,2$  означава сортираните извадки (2.10) и (2.11)):

$$q^j(p) = \begin{cases} q_i^j & \text{за } p = p_i^j \\ q_i^j + \frac{(q_{i+1}^j - q_i^j)(p - p_i^j)}{(p_{i+1}^j - p_i^j)} & \text{за } p_i^j < p < p_{i+1}^j, \text{ за } j=1, 2 \end{cases} \quad (2.12)$$

$$(p_i^j, q_i^j) = \begin{cases} (0, z_1^{j,sort}) & \text{за } i = 0 \\ \left( \frac{\mu_1^{j,sort}}{2}, z_1^{j,sort} \right) & \text{за } i = 1 \\ \left( \sum_{k=1}^{i-1} \mu_k^{j,sort} + \frac{\mu_i^{j,sort}}{2}, z_i^{j,sort} \right) & \text{за } i = 2, 3, \dots, n_j \\ (1, z_{n_j}^{j,sort}) & \text{за } i = n_j + 1 \end{cases}, \text{ за } j=1, 2 \quad (2.13)$$

Функциите (2.12) са оценка на размития  $p$ -квантил на непрекъснатата г.в.  $Z$ , чиито стойности са в подредените извадки.

Нека  $MED_1$  и  $MED_2$  са истинските медиани съответно за Популация 1 и Популация 2. Размитите извадкови медиани  $MED_1$  и  $MED_2$  се изчисляват чрез функцията (2.12):

$$MED_j = q^j(0.5), \text{ за } j=1, 2 \quad (2.14)$$

За тестова статистика се използва разликата:

$$\Delta_{1-2,r}^{med} = MED_1 - MED_2 \quad (2.15)$$

Разликата (2.15) е реализация на случайната величина  $\Delta_{1-2,r}^{med}$ . Буутстрап алгоритми за тестовете за еднаквост на медиани върху неразмити извадки са предложени в [Николова et al., 2013].

Нека  $VAR_1$  и  $VAR_2$  са истинските дисперсии съответно за Популация 1 и Популация 2. Размитите извадкови дисперсии  $VAR_1$  и  $VAR_2$  могат да се изчислят като:

$$VAR_j = \frac{\sum_{k=1}^{n_j} \mu_k^j (z_k^j - M_j)^2}{\sum_{k=1}^{n_j} \mu_k^j - \max\{\mu_1^j, \mu_2^j, \dots, \mu_{n_j}^j\}}, \text{ за } j=1, 2 \quad (2.16)$$

В (2.16),  $M_j$  са извадковите размити средни изчислени по (2.8). За тестова статистика се използва отношението:

$$R_{1/2,r}^{var} = VAR_1 / VAR_2 \quad (2.17)$$

Отношението (2.17) е реализация на случайната величина  $R_{1/2,r}^{var}$ . Алгоритми за Буутстрап тестовете за еднаквост на дисперсии върху неразмити извадки са предложени в [Михайлова Н. et al., 2014].

Нека  $IQR_1$  и  $IQR_2$  са истинските интерквартилни обхвати съответно за Популация 1 и Популация 2. Размитите извадкови интерквартилни обхвати  $IQR_1$  и  $IQR_2$  се изчисляват чрез функцията (2.12):

$$IQR_j = q^j(0.75) - q^j(0.25), \text{ за } j=1, 2 \quad (2.18)$$

За тестова статистика се използва отношението:

$$R_{1/2,r}^{iqr} = IQR_1 / IQR_2 \quad (2.19)$$

Отношението (2.19) е реализация на случайната величина  $R_{1/2}^{iqr}$ . Алгоритми за Буутстрап тестовете за еднаквост на интерквартилни обхвати върху неразмити извадки са показани в [Михайлова Н. et al., 2014].

Когато степените на принадлежност в (2.8), (2.13), (2.14), (2.16) и (2.18) са равни на 1, то приведените формули се опростяват до известните неразмити извадкови оценки по максимално правдоподобие на числовите характеристики на случайната величина  $Z$ .

В [Hidi L. et al., 2021] са конструирани и успешно използвани алгоритми за еднаквост на популационни медиани, дисперсии и интерквартилни интервали при размити извадки, като се комбинират размитите алгоритми за еднаквост на популационни средни от [Nikolova N. et al., 2015a] с неразмитите алгоритми за еднаквост на популационни медиани, дисперсии и интерквартилни интервали от [Михайлова Н. et al., 2014; Николова Н.Д. et al., 2013].

Модерните тенденции в статистическите тестове изискват да се използва кластер от тестове за изследване на различията между две популации вместо единични тестове. Подобни идеи са реализирани в [Hidi L. et al., 2021] където двете популации се сравняват чрез кластери от Буутстрап тестове за средни, медиани, и горни и долни квартили по размити извадки.



## 2.11 Обобщение и анализ на данните от реалния живот

CSTN study (Cardiothoracic Surgical Trials Network) е рандомизирано проучване, което сравнява рестриктивна ринг анулопластика на МК с протезирането на МК със запазване на подклапния апарат при пациенти с тежка ИМП [Mihos C.G. et al., 2016c]. Рандомизирани са 251 пациенти с използване на рестриктивна анулопластика (n=126), и замяна на клапата със запазване на подклапния апарат (n=125) (възстановяване = 74 %; замяна = 75 %). Съпътстващ АКБ има, ако това е клинично показано. За пластиката на клапата е използван пълен ригиден или полу-ригиден ринг за анулопластика, като видът на избрания ринг е по преценка на хирурга. Всички са лекувани с медикаментозна и сърдечна ресинхронизираща терапия. Основната крайна точка е степента на обратното ремоделиране на лявата камера 1 и 2 години след операцията, измерено чрез индекса на левокамерния краен систолен обем (LVESVI).

В обобщение, проучването CSTN показва, че при тежка исхемична МР няма разлика в средносрочната преживяемост или обратното ремоделиране на лявата камера при РРА в сравнение с протезиране с частично или пълно съхранение на подклапния апарат. Наблюдавана е по-голяма честота на рецидивираща МР при рестриктивната анулопластика, което води до повече нежелани събития, свързани със сърдечна недостатъчност и хоспитализации по сърдечно-съдови причини. Предполага се, че това е защото РРА коригира дилатацията и „сплескването“ на пръстена чрез намаляване на септо-латералния му диаметър, но не се справя със съпътстващата субвалвуларна дисфункция.

Критиците на проучването CTSN [Nappi F. et al., 2016c] твърдят, че високото ниво на персистираща / рецидивираща МР само с РРА е свързана с недостатъците в дизайна на изпитването и хирургичната техника при провеждането на изпитването CTSN [Michler R.E., 2018, 2020]. Например само 75 % от пациентите са получили съпътстваща АКБ операция и следователно, 25% от включените в CTSN пациенти не са имали клиничен субстрат да се възползват от възможността реваскуларизацията да доведе до подобряване на движението на левокамерните стени и намаляване на ИМП. Освен това критиците на проучването CTSN се позовават на недостатъчна редукция на размера на митралния пръстен с РРА, което е ограничило способността на платната да подобрят коаптацията си и да се намали тентиг височината и тентиг площта [Nappi F. et al., 2016a; Nappi F. et al., 2016b].

За разлика от проучването CTSN, в [Nappi F. et al., 2016b] рецидивираща/персистираща МР след РРА, при проследяване от 2 години се отбелязва само в 13.2 % от случаите с РРА. Авторите твърдят, че това е резултат от по-ефективната редукция (рестрикция) на размера на митралния клапен пръстен, както се вижда от по-голямата средна разлика между размера на пръстена и размера на имплантирания ринг, в сравнение с проучването CTSN. Чрез статистическа обработка в [Nappi F. et al., 2016b] идентифицират предоперативните фактори, свързани с персистираща или рецидивираща ИМП след ПЛМК + АКБ. Тези фактори включват: тентиг площ  $\geq 3.1 \text{ cm}^2$ , LVEDd  $\geq 64 \text{ mm}$  и LVESd  $\geq 54 \text{ mm}$ . Те смятат, че протезирането се предпочита само при пациенти с лоши коронарни таргети в циркумфлексната /дясната коронарна циркулация (т.е. по-малка вероятност реваскуларизацията да осигури значително подобряване на ЛК контрактилитет и обратно ремоделиране),

цикатрикс или базална аневризма /дискинезия в долно-задно-латералната част на ЛК, голяма камера ( $LVESVI \geq 70 \text{ ml/m}^2$  или  $LVESd \geq 55 \text{ mm}$  или  $LVEDd \geq 65 \text{ mm}$ ), и тентиг площ  $\geq 3 \text{ cm}^2$ .

В проучването [Mihos C.G. et al., 2016a] се сравняват резултатите от лечението на 301 пациенти с изолирана РРА и 231 пациенти, при които е извършена комбинирана АКБ и субвалвуларна реконструкция по повод умерена до тежка функционална МР. Субвалвуларните процедури включват реапроксимиране на папиларните мускули, и/или прерязване на вторична хорда. При средносрочното проследяване, в сравнение само с анулопластиката, добавянето на субвалвуларна процедура се свързва с 41% намален риск от смъртност ( $P=0.03$ ), 56% намален риск от повторна умерена или високостепенна МР ( $P=0.001$ ) и значително обратното левокамерно ремоделиране.

В рандомизираното RIME Trial [Chan K.M. et al., 2012] седемдесет и трима пациенти, насочени за АКБ с умерена исхемична МР и фракция на изтласкване  $> 30\%$  са рандомизирани да претърпят ПЛМК + АКБ (34 пациенти) или само АКБ (39 пациенти). Проучването е спряно рано след преглед на междинните данни. На 1-вата година се наблюдава по-голямо подобрене в първичната крайна точка на пиковата кислородна консумация при групата ПЛМК + АКБ в сравнение с групата само с АКБ ( $3.3 \text{ ml/kg/min}$  спрямо  $0.8 \text{ ml/kg/min}$ ;  $P0.001$ ). Имало е също така по-голямо подобрене във вторичните крайни точки в групата ПЛМК + АКБ в сравнение с групата само с АКБ: индекс на  $LVESV$ , обем на МР и намаляване на плазмения натриуретичен пептид тип В с  $22.2 \text{ ml/m}^2$ ,  $28.2 \text{ mL/beat}$  и  $557.4 \text{ pg/mL}$  съответно спрямо  $4.4 \text{ mL/m}^2$  ( $P0.002$ ),  $9.2 \text{ mL/beat}$  ( $P0.001$ ) и  $394.7 \text{ pg/mL}$  ( $P0.003$ ), съответно. Продължителността на операцията, кръвопреливането, продължителността на интубацията и продължителността на болничния престой са били по-големи при пациентите с ПЛМК + АКБ. Смъртните случаи до 30-тия ден и след 1 година са сходни в двете групи: съответно 3% и 9% в групата на ПЛМК + АКБ спрямо 3 % ( $P1.00$ ) и 5 % ( $P0.66$ ) съответно в групата на АКБ. Добавянето на митрална анулопластика към АКБ при пациенти с умерена исхемична МР може да подобри функционалния капацитет, обратното ремоделиране на лявата камера, тежестта на МР и нивата на натриуретичния пептид тип В в сравнение с провеждане само на АКБ. Влиянието на тези ползи върху по-дългосрочните клинични резултати предстои да бъде определено.

Авторите [Fattouch K. et al., 2009] разпределят на случаен принцип 102 пациенти с умерена исхемична МР, при които е извършена АКБ + ПЛМК или изолирана АКБ, само в един хирургичен център между февруари 2003 г. и май 2007 г. Исхемичната МР е дефинирана като умерена въз основа на радиус на PISA между 5 и 8 mm. Систолната функция на ЛК е била умерено подтисната (фракция на изтласкване  $\approx 0.42$ ). РРА извършена при всички от пациентите е с помощта на ринг на Carpentier-Edwards Physio Lifesciences, средната коаптация на платната е 8.3 mm. Възстановяването се счита за успешно, ако при трансезофагеалната ехокардиография след края на ЕКК няма МР или тя е тривиална. Броят на коронарните байпаси за всеки пациент е сравним между двете групи. Основният резултат е промяната в постоперативния  $LVESV$ , което е показател за обратното ремоделиране при трансторакална ехокардиография, въпреки че конкретната времева точка (1, 3 или 5 години), при която е направено сравнението с изходното ниво не е уточнено [O'Gara P.T., 2012].

Хроничната ИМР е сложна патология, свързана с лоша прогноза, при която патофизиологичните механизми вероятно не са напълно изяснени. Интервенцията (хирургично или перкутанно лечение) е с противоречиви резултати дори в рандомизираните проучвания. Те трябва да бъдат подкрепени от още изследвания, които допълнително да изяснят механизмите, лежащи в основата на силни доказателства, които корелират с клиничните резултати, включително повторната поява на митрална регургитация, клас по NYHA, хоспитализация и преживяемост при пациенти, подложени на механична интервенция [Calafiore A.M. et al., 2017].

Концепцията за *пропорционална /диспропорционална* МР може да помогне да се определи кои пациенти имат полза от възстановяването на митралната клапа. Използването на алгоритми с актуални насоки може да помогне за осигуряване на най-добрите възможности за лечение, подходящи за всеки конкретен пациент [Fiore A. et al., 2022; Smith P.K. et al., 2014]. Сравнява самостоятелна АКБ с АКБ + ПЛМК (РРА) при 301 пациенти с умерена ИМР. Първичната крайна точка, която се измерва, е промяна в индекса на крайния систоличен обем (LVESVi). ПЛМК е довела до значително намаление на МР в срок от една до две години, в сравнение със самостоятелната АКБ и, което е важно, не се наблюдава прогресия до тежка МР в групата с РРА [Michler R.E. et al., 2016]. В срок от една до две години не е имало разлика между двете групи в промяната в LVESVi, преживяемостта, фракцията на изтласкване на ЛК, NYHA функционален клас на сърдечна недостатъчност или сериозни нежелани сърдечни и мозъчно-съдови събития. РРА е свързана с по-дълъг болничен престой след операцията, по-висока честота на постоперативни надкамерни аритмии и повече общи неврологични събития. В заключение, добавянето на РРА към АКБ няма допълнителен ефект върху обратното левокамерно ремоделиране в срок от 2 години. Необходими са обаче индивидуални решения за лечение, изискващи балансиране на рисковете от някои неблагоприятни периперативни събития срещу несигурните ползи на по-ниската честота на следоперативните умерена или тежка МР. Ефективна реваскуларизация, изразяваща се в подобрена регионална и глобална левокамерна функция, играе важна роля, независима от ПЛМК. Възниква въпросът защо клиничните резултати от проучването CTSN не са успели да постигнат ползите, наблюдавани в рандомизираните клинични изпитвания от [Michler R.E. et al., 2016] анализират няколко причини: 1. В проучването CTSN, независимо от групата, пациентите с преодолена ИМР са имали по-голямо обратното ремоделиране и по-висок индекс на движението на стената на ЛК. Тази точка заслужава внимание, защото тя предоставя доказателства, че много пациенти и в двете групи на CTSN Trial са имали жизнеспособен миокард и минимални цикатрикси от преживян инфаркт. Подобренията в глобалното и регионалното движение на стената, както и обратното ремоделиране на ЛК след самостоятелна АКБ са показателни за жизнеспособен миокард [Sundt T.M., 2014]. При такива пациенти, само реваскуларизацията несъмнено би довела до намаляване на ИМР. Както показва [Penicka M. et al., 2009] в серия от пациенти с умерена ИМР, които са претърпели АКБ, намаляването на ИМР след операцията се свързва с наличието на повече жизнеспособни сегменти и по-малко левокамерна дисинхрония. 2. Пациентите в проучването CTSN са имали значително по-ниска честота на предшестваш инфаркт на миокарда и следователно по-малко левокамерни цикатрикси, отколкото в проучването на Fattouch и колеги и RIME. Пациентите с левокамерни цикатрикси е по-малко вероятно да получат подобрене в движението на

левокамерните стени след ревакуларизация и следователно такива пациенти могат да бъдат по-подходящи за добавяне на PPA, като лечение на ИМР. 3. Изходният размер на ЛК е значително по-малък при CTSN Trial в сравнение с проучването на Fattouch и колеги и RIME Trial. Този факт сам по себе си може да е облагодетелствал пациентите в изпитванията на Fattouch и колеги RIME, които са получили рестриктивна митрална анулопластика, особено при наличие на цикатрикс, тъй като само АКБ при тези пациенти би било по-малко вероятно да доведе до достатъчно подобрение в движението на левокамерната стена и намаляването на размера на ЛК, точно тези фактори, които оказват влияние върху разрешаването на ИМР. 4. Значително обратно ремоделиране е постигнато в проучванията RIME с АКБ + PPA в сравнение със самостоятелна АКБ. В RIME е постигнато 28% намаление на размера на ЛК спрямо изходното ниво (средна стойност на изходното ниво  $78 \text{ ml/m}^2$ ) в групата с АКБ + PPA, докато в проучването CTSN при пациентите, които са получили комбинираната процедура, се наблюдава само 9% намаление на размера на ЛК от изходното ниво (средно  $57 \text{ ml/m}^2$ ). За да се подчертае този важен момент, пациентите, включени в проучването CTSN са имали по-малки размери на ЛК в изходно състояние и както предполагат данните, по-жизнеспособен миокард, което е клиничният субстрат за вероятна по-голяма полза от самата CABG, когато се търси намаляване на ИМР. За съжаление, нито едно от тези 3 клинични изпитвания не изисква предоперативно оценка на жизнеспособността на миокарда, което би помогнало да разберем последващия клиничен резултат. Известно е, че оценката на жизнеспособността може да помогне да се предвиди ефективността на ревакуларизацията при определени популации пациенти и трябва да бъде взета предвид при тези условия [Sun X. et al., 2015].

REFORM-MR [Girdauskas E. et al., 2022] е проспективен, многоцентров регистър, в който са включени последователни пациенти с ВМР от пет центъра в Германия. Всички пациенти с ВМР и ограничено движение на платната по време на систола (т.е. МР тип IIIb) подложени на стандартизирана субануларна реконструкция в комбинация с анулопластика на митралната клапа, са включени в проучването. Основната цел е да се проучи ефектът на комбинираната релокация на папиларния мускул и клапната анулопластика върху повторната поява на ВМР 2 години след операцията. Вторичните цели са честотата на MACCE (големи сърдечно-съдови усложнения), повторните интервенции върху митралната клапа и свързаната със сърцето смъртност в изследваната кохорта. Рецидивирание на МР се среща нерядко при пациенти, подложени на изолирана анулопластика за ВМР, дори и при първоначално добри резултати. Въпреки че изолираната анулопластика все още се счита за златен стандарт при лечението на ВМР, тази процедура коригира само митралния анулус, без да се занимава с основният патофизиологичен механизъм на ВМР. Очаква се комбинираната операция от анулопластика и реапроксимиране на папиларните мускули да е с много по-добри резултати [Namazi F. et al., 2021]. Изследвани са общо 379 пациенти (средна възраст 67 11 години; 63% мъже) със значителна вторична МР (умерена и тежка – авторите приемат за тежка МР тази, при която  $PO \geq 30 \text{ mL}$ ,  $ERO \geq 20 \text{ mm}^2$ ) са разделени на 2 групи в зависимост от съотношението  $PO / \text{ТДОЛК}$ :

$PO / \text{ТДОЛК} > 20\%$  (по-голяма МР / малък ТДОЛК)    и  
 $PO / \text{ТДОЛК} \leq 20\%$  (по-малка МР / голям ТДОЛК).

Първичната крайна точка е смъртността по всички причини. В обобщение, проучването [Grayburn P.A. et al., 2014] изследва парадокса на ефекта от по-значителен обем на МР при по-малко ремоделирани ЛК, като по този начин допринася значително към развиващото се разбиране за ВМР, по-специално ролята на съотношението РО / ТДОЛК. Това представлява гъвкава оценка на МР, която отчита относителната тежест на двата параметъра (МР и обем на ЛК) и може да подпомогне стратификацията на риска на пациенти с HFrEF и поне умерена ВМР. Тези пациенти с високо съотношение (по-малка ЛК и и по-значима МР) могат да бъдат изложени на повишен риск без интервенция, което оправдава използването на РО/ТДОЛК като допълнителен инструмент за насочване на подбора на пациенти за последващи терапевтични подходи. Изводите са, че високото съотношение РО / ТДОЛК е независим предиктор за намалена смъртност поради всички причини, ако при тази група е проведено коригиране на МР. При отчитане на относителната тежест на МР и обема на ЛК, съотношението РО / ТДОЛК може допълнително да подобри стратификацията на риска на пациентите с ВМР и да идентифицира тези, които могат да се възползват от транскатетърна и хирургична терапия за намаляване на тежка ВМР [Biner S. et al., 2010; Lopes P.M. et al., 2022]. Ретроспективно са изследвани 572 пациенти с поне лека форма на ВМР и намалена фракция на изтласкване на лявата камера ( $\leq 50\%$ ) на медикаментозно лечение. За да се определи състоянието на пропорционалност на ВМР, е използван подход, при който просто уравнение определя индивидуализирания праг на теоретичния регургитантен обем (или ефективната площ на регургитантно отворстие) свързан с хемодинамично значима ВМР. В тази голяма съвременна кохорта от пациенти с ВМР и ФИ  $\leq 50\%$ , непропорционална ВМР, оценена чрез опростен и индивидуализиран метод е категорично свързана с повишен риск от смъртност поради всички причини, което подкрепя валидността на тази нова концептуална рамка.

## 2.12 Изводи от литературния обзор

### В резултат на литературния обзор могат да се направят следните изводи

1. Ишемичната болест на сърцето е една от най-широко разпространените болести в света с прогресивно нарастващ характер и със сложни многофакторни етиология и патогениза, които продължават да се изяснят и допълват в наши дни, като се очакват и бъдещи допълнения.
2. В резултат на все по-широкото разпространение на ИБС, както и на усъвършенстване на методите за лечение, се удължава живота на пациентите, а това дава време за развитие на последиците от болетта, сред които е исхимичната митрална регургитация (ИМР).
3. ИМР е широко разпространена клапна патология, като в последните години има съобщения, че е на първо място, изпреварвайки по разпространение аортната клапна стеноза. Това я прави социално значимо страдание и поставя много въпроси за оптималното ѝ повлияване.
4. Съвременното лечение на ОМИ (STEMI или NSTEMI), дори когато инфаркт-свързаната артерия е реваскуляризирана своевременно чрез PCI, не предотвратява

развитието на ИМР. Това налага всички засегнати пациенти да бъдат прецизно оценявани в ранния и отдалечения период след инцидента за наличие на ИМР.

5. Въпреки натрупания опит, все още няма единно становище, в българските и международните публикации, коя е оптималната стратегия за преодоляване на ИМР в краткосрочен и дългосрочен план. Проучванията проведени до този момент включват различни, но в повечето случаи не пълни компоненти на сложната по същността си ИМР, поради което се получават и противоречиви изводи за оптималния подход.

6. Все още не са изградени ясни алгоритми за индивидуализиране на подхода към проблема с лечението на ИМР, въпреки често споменаваните препоръки за изграждане на такива. Всички известни рандомизирани проучвания са проведени с относително малки групи, които трудно се хомогенизират по определени признаци.

7. Изводите от точка 6 важат в много голяма степен за популацията от български пациенти извъняваща се с ИМР. Важни фактори при нашите пациенти са сравнително закъснялото търсене на лекарска помощ, често непълна диагностика, използване на различни критерии за усложнената ИБС в различните центрове. Това прави трудна съпоставката на ползите и рисковете при различни техники, както в краткосрочен, така и в дългосрочен план.

### 3 Основна цел и задачи на дисертацията

Въз основа на направените в т. 2.12 изводи от литературния обзор се формулира **основната цел на проучването.**

*Целта на проучването е използвайки подходящи ехокардиографски и клинични показатели да се подобри качеството и да се цифровизира сигурността при индивидуализирания избор на оперативно лечение (комбинирана АКБ операция плюс пластика на митралната клапа или изолирана АКБ операция), както и диагностицирането на медицинското състояние (сравнително запазено или сравнително увредено) на пациенти с ИБС, усложнена с хронична исхемична митрална регургитация, чрез приложение на размити множества.*

Така формулираната основна цел на проучването може да се постигне чрез решаването на следните **задачи:**

1. *Подобряване на избора на хирургичното лечение при пациенти с ИБС усложнена с ИМР чрез създаване на размит алгоритъм за класификация в две нехомогенни групи: АКБ и корекция на митрална клапа или изолирана АКБ.*

2. *Подобряване на хомогенизиращата стратификация на пациентите с комбинирана АКБ и корекция на митрална клапа чрез създаване на размит алгоритъм за класификация в две относително хомогенни подгрупи на медицинския им статус: сравнително запазен или сравнително увреден.*

3. *Подобряване на хомогенизиращата стратификация на пациентите с изолирана АКБ чрез създаване на размит алгоритъм за класификация в две относително хомогенни подгрупи на медицинския им статус: сравнително запазен или сравнително увреден.*

4. *Актуализиране на съществуващата в ККХ база данни на пациенти с ИБС усложнена с ИМР чрез добавяне на нови пациенти, разширяване с нови медицински признаци и добавяне на изчисляема от размитите класификации система от степени на принадлежност към групите и подгрупите, измерваща индивидуалната типичност на всеки пациент.*

5. *Доказване на положителното влияние на анулопластиката върху интегрални медицински параметри, сравнявайки размити извадки от измервания в псевдо-контролната група, където индивидуалната типичност на пациента е цифровизирана със степента на принадлежност на последния към съответната подгрупа.*

## **4 Материал и методи**

### **4.1 Информационна база на проучването**

#### **4.1.1 Подбор на пациентите включени в проучването**

Проучването е направено при пациенти на Клиниката по кардиохирургия към МБАЛ "Св. Марина" – ЕАД, град Варна, оперирани по повод ИБС усложнена с митрална регургитация в периода 2007 –2022 г. В настоящата дисертация проучването е базирано върху извадка от 169 от тези пациенти, след използване на критерии за включване и критерии за изключване в проучването. От включените пациентите с ИБС и значима хронична ИМР лекувани оперативно, 85 са с комбинирана интервенция – реваскуларизация + пластика на МК (ПлМК + АКБ) и 84 са с изолирана реваскуларизация (АКБ).

#### **4.1.2 Критерии за включване в проучването:**

1. Пациенти с ИБС и коронарна патология, доказана с коронарна ангиография, при които има показана за оперативна реваскуларизация според препоръките на ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/ STS, Coronary Revascularization Writing Group, Patel MR et al 2012 и ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/ STS, Coronary Revascularization Writing Group [Patel M.R. et al., 2017].
2. Данни за нарушения в левокамерната функция (сегментна или дифузна хипокинезия до акинезия и дискинезия при ТТЕ), придивикани от исхемина болест на сърцето и наличие на митрална регургитация, като резултат от тези промени [Mihos C.G. et al., 2016b].
3. Сигурни ехокардиографски данни за липса на морфологични промени по митралните клапни платна, които биха били индикация за първична митрална регургитация [Baez-Ferrer N. et al., 2018].
4. Възраст над 18 години.
5. Очаквана продължителност на живота не по-малко от 4 години [Cavalcante J.L. et al., 2020].
6. Информирано съгласие за оперативна интервенция, подписано от пациента, след разясняване от страна на сърдечния екип за същността на процедурата и обработката на данните за целите на проучването.

#### **4.1.3 Критерии за изключване от проучването**

1. Пациенти, които са в първите седем дни от острия стадий на миокарден инфаркт.
2. Митрална регургитация появила се в еволюцията на острия инфаркт на миокарда в резултат на механични усложнения – руптура на подклапни структури (папиларен мускул, една или повече хорди).
3. Нискостепенна митрална регургитация, която не води до обременяване на левите кухини и е без хемодинамична значимост.



4. ИМР комбинирана с морфологични промени по клапните платна и подклапния апарат, в резултат на които се изявява и първична митрална регургитация в комбинация с исхемичната такава.
5. Пациенти претърпяли в миналото коронарна, клапна или друг вид сърдечна операция.
6. Наличие на общи или сърдечни страдания преценени, като абсолютно или относително противопоказание за сърдечна операция.
7. Пациенти с тежки придружаващи заболявания, поради които очакваната продължителност на живота е по-малко от 3 години.

При всички пациенти включени в проучването е снета подробна анамнеза, както за настоящите и минали оплаквания свързани с ИБС и вторична ИМР, така и за придружаващите страдания. Проведен е задълбочен преглед с общ и локален физикален статус и внимателна аускултация на сърце (сistolният шум при ВМР е значително по-нискостепенен околкото при първична такава). Извършени са стандартни лабораторни тестове в еднакъв обем при всички включени в проучването пациенти. Всеки пациент има неколкостепенни рентенови изследвания по време на престоя в клиниката.

#### *Ехокардиографска оценка*

При всички пациенти са проведени минимум три трансторакални ехокардиографски изследвания (ТТЕ), а при голяма част от тях пред- и непосредствено следоперативно трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ)

Ехокардиографска оценка при включените в проучването пациенти е насочена към митралните клапни платна (морфология и функционални особености), подклапния апарат и митралния клапен пръстен. На базата на тези изследвания е определена степента на митрална регургитация при всеки отделен пациент, като е използван пулсов, непрекъснат и цветен доплер. Изследванията са извършени от парастернална позиция, апикална дву-, три- и четирикухинна позиция, а при повечето пациенти е получена и допълнителна информация с ТЕЕ. Изследвани са размерите, обемите и функцията на лявата камера (ЛК), размерите и обемите на ляво предсърдие (ЛП). Нормалните стойности на сърдечните струтури в това проучване са тези, дадени в Седмото издание на Feigenbaum's Echocardiography [Armstrong W.F. et al., 2019]. На базата на различни международни проучвания се приема, че исхемична митрална регургитация (ИМР) по-голяма от лекостепенна (първа степен) е лош прогностичен белег в дългосрочен план, като влияе на функционалния клас, качеството на живот, броя на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност (СН) и преживяемостта на пациентите [Goliasch G. et al., 2018; Kwon D.H. et al., 2016].

При селекцията на пациентите в проучването сме се основавали на данни от публикациите, които показват, че прогнозата за пациентите с ИМР е по-лоша, отколкото за пациентите с митрална регургитация с друга причина (напр. първична митрална регургитация – ПМР, при която е засегнат клапния апарат). Това се дължи на факта, че при тези пациенти се касае за заболяване на миокарда на лявата камера на сърцето и това заболяване е основната причина за ИМР, която има тенденция да

прогресира [Goliasch G. et al., 2018]. Пациентите с установена ехокардиографски лека ИМР (наричана още I-ва степен) обикновено се реферират за изолирана реваскуларизация – коронарна байпас операция (АКБ). Когато чрез ехокардиографията се отчита тежка ИМР, пациентите традиционно се подлагат на комбинирана операция (ПлМК + АКБ). При останалите пациенти, обаче все още има разногласия по отношение на подхода [De Bonis M. et al., 2016a; Nickenig G. et al., 2016].

За по-голяма яснота в нашето проучване е въведен термина *значима ИМР* [Панайотов П., 2013b], който включва:

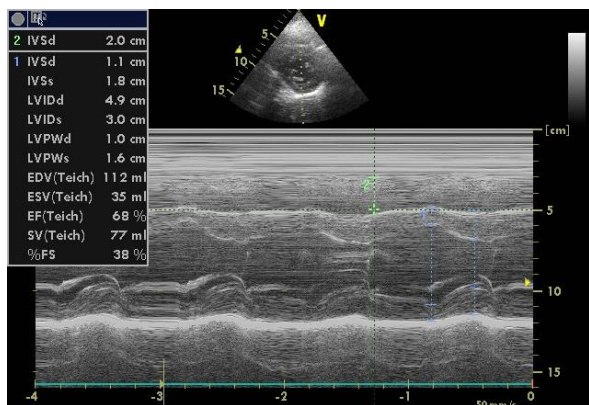
- лека до умерена ИМР (определяна още като ИМР от I-ва до II-ра степен);
- умерена ИМР (определяна още като ИМР от II-ра степен);
- умерена към високостепенна ИМР (от II-ра до III-та степен);
- високостепенна ИМР, (определяна още като ИМР от III-та степен);
- тежка (IV-та степен).

След подробно ехокардиографско изследване е прието, че МР е с исхемична генеза, когато са установени: ремоделиране на ЛК, изместване на единия или двата папиларни мускула (латерално, дорзално и/или апикално), тетеринг на платната (симетричен или асиметричен), дилатация и ремоделиране на митралния клапен пръстен, както и различни техни комбинации. Като задължително условие е да не са установени първични морфологични промени в митралния клапен апарат.

В нашето проучване всички измервания с ехокардиографска апаратура са извършени с GE Vivid 7 Pro до 2017 г., след което с апарат GE Vivid 95, като при всички пациенти е проведена ТТЕ. При всички пациенти, при които е обсъждана пластика на МК, а и при голяма част от останалите, има ТТЕ с апарат GE Vivid 7 Pro, GE Vivid 95 и Vivid iQ.

*Трансторакарна ехокардиография* (ТТЕ) е използвана за измерване на следните показатели:

1. Размери на лява камера (ЛК) в систола и диастола от парастернална позиция по къса ос на ниво папиларни мускули. За норма сме приели: теледиастолен размер (LVEDD) 42.0 -58.4 mm за мъже и 37.8 - 52.2 mm за жени; телесистолен размер (LVESD) 25.0-39.8 mm за мъже и 21.6 - 34.8 mm за жени [Armstrong W.F. et al., 2019]. Измерването е показано на фиг.4.1. Всички измервания са индексирани на базата на телесна площ (B.S.A. в m<sup>2</sup>) за да се избегнат различия при сравняването.



Фиг. 4.1: Теледиастолен и телесистолен обем изследвани от парстернална позиция по късаос от ТТЕ (Д. Панайотова – собствен материал)

2. Обеми на лява камера в крайна систола и крайна диастола от апикална 4-кухинна и 2-кухинна позиции, изчислени по метода на Simpson. За норма сме приели:

- за мъже диастолен обем LVEDV 62-150 mL и съответно индексирани спрямо телесната маса LVEDVi 34-74 mL/m<sup>2</sup>; систолен обем LVESV 21-61mL, LVESVi 11-31mL/m<sup>2</sup> и съответно
- за жени LVEDV 46-106 mL, LVEDVi 29-61 mL/m<sup>2</sup>, LVESV 14-42 mL и LVESVi 8-24mL/m<sup>2</sup> [Armstrong W.F. et al., 2019]
- На базата на измерените обеми е получена фракцията на изтласкване:  $EF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV \cdot 100$  (Фиг 4.2)



Фиг. 4.2: LVEDV, LVESV и изчислената на базата на тях EF % (собствен материал)

3. Размер и обем на ляво предсърдие. Измерени са три основни размера, всички по време на систола:

- предно-заден размер от парастернална позиция по дълга ос ( LA\_Size\_Standart);
- надлъжен размер от апикална четирикухинна позиция (LA\_Size\_Apical\_long );
- напречен размер от апикална четирикухинна позиция (LA\_Si ze\_Apical\_Short).
- На базата на тези размери (Фиг 4.3) е изчислен обема на ляво предсърдие:

$$LAV = (LA\_Size\_Standart \cdot LA\_Size\_Apical\_long \cdot LA\_Size\_Apical\_Short) \times 0.523 \text{ [mL]}$$

- След което е изчислен индекса според телесната повърхност (LAVi), като за норма е прието LAVi между 16 – 28mL/m<sup>2</sup>



Фиг. 4.3: LA\_Size\_Standart, LA\_Size\_Apical\_long, LA\_Size\_Apical\_Short използвани за изчисляване на обема на ЛП (собствен материал)

4. Изследвани са митралните клапни платна от парастернална и апикална позиции за изключване на морфологични промени характерни за първична митрална регургитация.

5. Оценка на тетеринга на платната:

- Асиметричен тетеринг – при една част от пациентите сме установили асиметричен тетеринг и сме регистрирали, че ПМП в систола е над ЗМП, което също е подложено на стрес, като се захваща за митралния клапен пръстен под ъгъл по-голям от  $45^{\circ}$  променяйки зоната на коаптацията. Регистриран е ексцентричен джет на регургитация, ипсилатерално на ЗМП, който отива към задната страна на ЛП. Тази картина е наблюдавана най-често при пациенти с долен или долнолатералния инфаркт, илюстрирана на Фиг 4.4:



Фиг. 4.4: Асиметричен тетеринг и асиметричен регургитационен джет (собствен материал)

- Симетричен тетеринг – наблюдавали сме го при пациенти с глобално ремоделиране на ЛК със сферична форма и по-голяма дисфункция. При тях е регистрирано по-изразено апикално изместване на двете платна и точката на коаптация. При всички тези пациенти сме измерили тетеринг площ по-голяма отколкото при тези с асиметричен такъв. В резултат на тези промени е отчетен централен регургитационен джет. Симетричен тетеринг сме регистрирали при

случаи с обширен преден инфаркт, няколко преживени инфаркти, или предшестващи неколкостепенни перкутанни интервенции (PCI) – Фиг. 4.5:



Фиг. 4.5: Симетричен тетеринг и централен регургитационен джет (собствен материал)

- При всички пациенти сме планиметрирали тетинг площта, измерена се в  $\text{cm}^2$  - Фиг.4.6:
- Измерването на тетинг височината сме извършили при всички пациенти от апикална четирикухинна позиция на ТТЕ, като след очертаване на равнината на клапния пръстен сме издигнали перпендикулярна линия до нивото на коаптация на клапните платна. Измерва се в mm – Фиг.4.5:



Фиг. 4.6: Измерване на тетинг площ (собствен материал)  $\text{cm}^2$

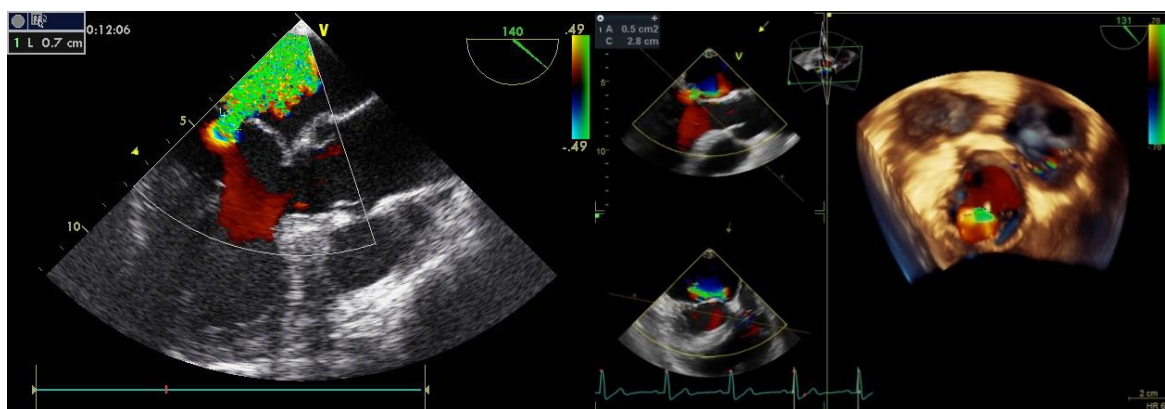
5. Степен на коаптация – измерването сме извършили отново от апикална четирикухинна позиция, в редки случаи – от апикална трикухинна. Отчетена е дължината на „прихлупване“ на платната на МК по време на систола – коаптационна дължина (коаптационна линия). Измерва се в mm – Фиг.4.7:



Фиг. 4.7: Редуцирана коаптационна дължина при симетричен тетеринг (собствен материал)

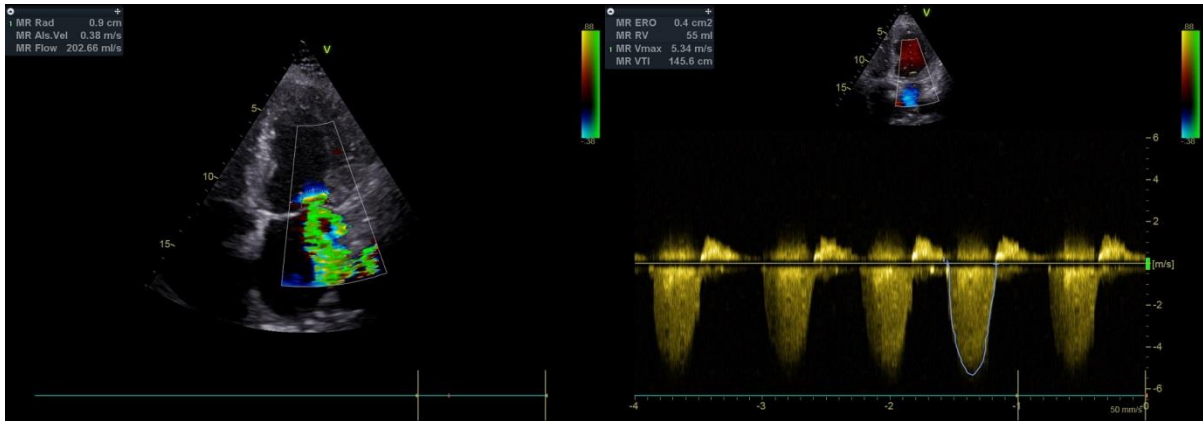
6. Определяне степента на регургитация – извършва се с цветен и непрекъснат доплер.

- Вена контракта (VC) е размера от 2D и площта от 3D на джета при преминаване през регургитационния отвор; по този начин тя отразява площта на регургитационния отвор. При всички пациенти VC е измерена с 2D, а при една част – и с 3D. Винаги, когато е било възможно, е правено усредняване на измерванията, направени в продължение на поне два или три сърдечни цикъла. Изследвана с 2D Ехокардиография VC е измерена в милиметри (mm), а при 3D в квадратни милиметри ( $\text{mm}^2$ ), както е показано на Фиг.4.8:



Фиг. 4.8: а. 2D VC измерена в mm (ляво); б. 3D VC измерена в  $\text{mm}^2$  (дясно) (собствен материал)

- Ефективният регургитационен отвор ( $\text{ERO cm}^2$ ) и произтичащият от него регургитационен обем (RV mL) сме имерили по така наречения „PISA метод“, като за целта се използва комбинация от цветен и непрекъснат доплер, както е илюстрирано на Фиг.4.9:



Фиг. 4.9: Измерване на ERO (ляво) [cm<sup>2</sup>] и RV (дясно) [mL] (собствен материал)

### Трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ)

Трансезофагеалната ехокардиография (ТЕЕ) е проведена, когато качеството на ТТЕ не е било оптимално, или когато е необходима по-подробна оценка на морфологията на митралната клапа и подклапния апарат. Всички пациенти с пластика на МК имат интраоперативна ТЕЕ в началото и в края на операцията. При 2D ТЕЕ може да се измерят диаметърът на митралния клапен пръстен, както и тентинг височината и тентинг площта. Измерванията са илюстрирани на Фиг. 4.10:

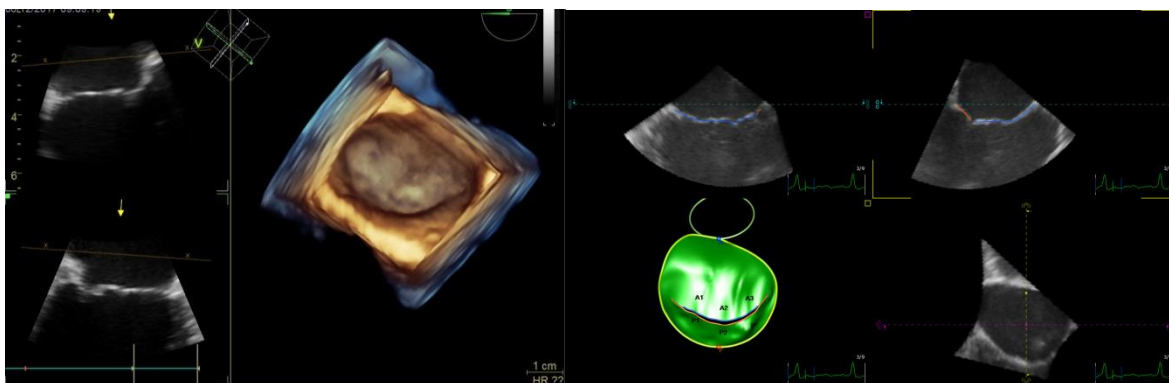


Фиг. 4.10: ТЕЕ измерване на МК пръстен (предно-задни и интеркомисурални размери) и тентинг височина (дясно) [mm] (собствен материал)

При 3D ТЕЕ може да се визуализират по-добре митралните клапни платна и подклапните структури, което подпомага хирургичната корекция на клапата. Фиг. 4.11a (горе) и Фиг. 4.11b (долу):



Фиг. 4.11а: 3D изображение на редуцирана коаптация и митрална регургитация в резултат на нея (собствен материал)



Фиг. 4.11b: 3D изображение на морфологията на платната и 3D цветно кодиране с идентифициране на коаптационен дефект (собствен материал).

#### 4.1.4 База данни на проучването

В базата данни на настоящата работа са включени записите на 169 пациета представени с ИБС налагаща оперативна реваскуларизация и значима хронична ИМР. Тези пациенти могат да бъдат лекувани с хирургична реваскуларизация и пластика на митралната клапа (група А – АКБ + ПлМК), или с изолирана хирургична реваскуларизация (група В – АКБ)[Панайотов П., 2013b]. В проучването ни всяка група е разделена на две относително хомогенни подгрупи:

- ❖ със сравнително запазено медицинско състояние ( $A_1$  и  $B_1$ ) и
- ❖ със сравнително влошено медицинско състояние ( $A_2$  и  $B_2$ ).

За всеки пациент са записани и архивирани следните параметри:

- ✓ 20 идентификатора,
- ✓ 18 анамнестични и клинични предоперативни параметъра, и
- ✓ 13 тримерни (тройни) ехографски параметъра.

Тримерните 13 параметъра са измерени в три времеви интервали: 1) преди операцията, 2) след това скоро след операцията (от 5 до 30 дни след операцията) и накрая 3) късно след операцията (от 6 до 54 месеца след операцията). Следователно



всеки троен параметър всъщност представлява три различни стойности в различни времеви точки. Така всеки пациент се описва чрез 75-измерен запис на следните параметри:

*А. Идентификатори:* Идентификационен номер, локален индекс на подгрупата, финална подгрупа, резултат и стъпка в МА (Main Algorithm) за класификация в  $A$  или  $B$ , резултат и стъпка в ААА (Auxiliary Algorithm for A) за класификация в  $A_1$  и  $A_2$ , резултат и стъпка в ААВ (Auxiliary Algorithm for B) за класификация в  $B_1$  или  $B_2$ ,  $\mu_A$ ,  $\mu_B$ ,  $\mu_{A_1/A}$ ,  $\mu_{A_2/A}$ ,  $\mu_{B_1/B}$ ,  $\mu_{B_2/B}$ ,  $\mu_{A_1}$ ,  $\mu_{A_2}$ ,  $\mu_{B_1}$ ,  $\mu_{B_2}$  и финалното  $\mu$  за крайната подгрупа [Natalia N. et al., 2019].

*Б. Анамнестични и клинични предоперативни параметъри:*

1. Възраст на пациента (Age). Това е непрекъснат параметър, който се измерва в години. Регистрира се за всеки постъпил за оперативно лечение пациент, въз основа на данните от личните му документи при хоспитализацията в Клиниката по кардиохирургия. Пациентите в базата данни са на възраст над 18 години.

2. Пол на пациента (Gender). Това е дискретен признак с 2 дискрета: 0 – мъж (male), 1 – жена (female). Преценката се извършва субективно от сърдечния екип или според изрична информация от страна на пациента при хоспитализацията. В базата данни са включени 169 пациенти с ИБС и ИМР, от които 121 са определени или самоопределили се като мъже, а 48 като жени.

3. Ръст на пациента (Height). Това е непрекъснат параметър, който се измерва в сантиметри (cm). Измерването се извършва от приемащата медицинска сестра при хоспитализирането на пациента със стандартизиран уред за измерване на височина. Прецизното измерване на този параметър е с особена важност, тъй като той участва в изчислението на телесната повърхност (B.S.A.), а тя от своя страна участва в индексиранието на важни сърдечни параметри. Индексираниите стойности на сърдечните размери и обеми носят много по-голяма информативна стойност от абсолютните такива, защото са индивидуализирани за всеки отделен пациент.

4. Тегло на пациента (Weight). Това е непрекъснат параметър, който се измерва в килограми (kg). Измерването се извършва от медицинска сестра при приема на пациента със стандартизирана медицинска теглилка. Прецизното отчитане на този параметър е от особена важност, тъй като той участва в изчислението на телесната повърхност (B.S.A.), а тя от своя страна участва в индексиранието на важни сърдечни параметри. Индексираниите стойности на сърдечните размери и обеми носят много по-голяма информативна стойност от абсолютните такива, защото са индивидуализирани за всеки отделен пациент.

5. Вид ангина пекторис (Angina pectoris). Всички пациенти включени в изследването са с някъква форма на ангина. Това е дискретен признак с 2 дискрета: 0 – стабилна (stable), 1 – нестабилна (unstable). Преценката се извършва на базата на анамнестичните данни (начин на поява, вид и продължителност на болката), лабораторните и инструментални изследвания (наличие на промени в S-T сегмента по време на ангинозен пристъп, така и тяхната динамика – дали S-T промените се задълбочават или отзвучават и ЕКГ се нормализира). В базата данни са включени 103 пациента със стабилна и 66 с нестабилна ангина пекторис.

6. Спешност на операцията (Emergency). Това е дискретен признак с 3 дискрета: 0 – планова операция (elective), 1 – операция с отложена спешност (urgent), 2 – операция по спешност (emergent). Планови са операциите, при които след обсъждане от Heart team, е преценено, че пациентът може да се подготви с необходимите изследвания и да постъпи за оперативно лечение в планов порядък. Неотложни, или с отложена спешност са пациентите, при които клиничното състояние и проведените неинвазивни и инвазивни изследвания не позволяват напускане на болницата след диагностичната процедура и операцията се извършва при същата хоспитализация (с изключение на случаите, при които се транспортира от една болница в друга). Операцията се класифицира като спешна, когато състоянието на пациента изисква провеждане на интервенцията още през първите 24 часа след поставянето на диагнозата. В базата данни има 98 пациенти с планова операция, 63 пациенти с отложена спешност и 8 пациенти с операция по спешност.

7. Предоперативна аритмия (Preoperative\_arrhythmia) Това е дискретен признак с 3 дискрета: 0 – няма данни за предоперативна аритмия; 1 – има данни за пристъпи от аритмия, предсърдно мъждене или трептене (episodes of AF or AFlutter) в предоперативния период регистрирани с ЕКГ в амбулаторни условия, при предходни хоспитализации или при настоящия прием; 2 – постоянна аритмия при постъпването за оперативно лечение (permanent AF or AFlutter) регистрирана, както с настоящи, така и с проведени в различни минали периоди ЕКГ. Ако данните от стандартни ЕКГ са недостатъчни се обсъжда провеждане на 24-часов холтер-ЕКГ запис. При 24-овото мониториране могат да се отчетат дори краткотрайни пристъпи на аритмия. Данните от моментни ЕКГ, както и от ЕКГ мониторирането се интерпретират от лекуващия кардиолог преди оперативната интервенция. В базата данни има 134 пациенти, за които няма данни за предоперативна аритмия, 8 пациенти, за които има данни за предоперативни пристъпи от аритмия, предсърдно мъждене или трептене и 27 пациенти с постоянна аритмия при постъпването за оперативно лечение.

8. Функционален клас по NYHA (NYHA). Това е дискретен признак с 6 дискрета: 0 – няма данни за сърдечна недостатъчност (no heart failure), 1 – клас I (Class I – Mild), 2 – клас II (Class II – Mild), 3 – клас III (Class III – Moderate), 4 – клас IV (Class IV – Severe), 5 – остра сърдечна недостатъчност (acute heart failure). Класифицицията се извършва според наличността и тежестта на сърдечната недостатъчност. По време на хоспитализацията лекуващият кардиолог определя класа при всеки пациент на базата на анамнестични данни на какви натоварвания може да се подлага без да получи оплаквания в нормалното си ежедневие (колко етаж може да изкачи без задух или гръден дискомфорт, какво разстояние изминава без потребност от почивка и т.н.). В базата данни има 0 пациенти, за които няма данни за сърдечна недостатъчност, 0 пациенти с NYHA клас I, 9 пациенти с NYHA клас II, 155 пациенти с NYHA клас III, 4 пациенти с NYHA клас IV и 1 пациент с остра сърдечна недостатъчност.

9. Вид миокарден инфаркт (ако има такъв) (MI). Това е дискретен признак с 5 дискрета: 0 – няма МИ (no), 1 – МИ в хронична фаза (chronic MI), 2 – подостър МИ (subacute MI), 3 – остър МИ с Q-зъбец (acute Q), 4 – остър МИ без Q-зъбец (acute Non-Q). Класифицирането по този признак се прави на базата на анамнестичните данни на пациента и придружаващата го медицинска документация, включително промените регистрирани в ЕКГ (наличие или отсъствие на белези от преживян МИ) и/или TTE

(сегменти с нарушена кинетика, изтъняване или промени в структурата на миокардните стени). В базата данни има 29 пациенти, които нямат МИ, 108 пациенти с МИ в хронична фаза, 15 пациенти с подостър МИ, 14 пациенти с остър МИ без Q-зъбец и 0 пациенти с остър МИ с Q-зъбец.

10. Предшестваща коронарна интервенция (PCI) (Previous\_PCI) Това е дискретен признак с 2 дискрета: 0 – няма данни за предшестваща PCI (no), 1 – има предшестваща PCI (yes). Този признак се определя на базата на медицинска документация от предишни хоспитализации или записи на електронни носители (ако има такива). Информацията се допълва с анамнесични данни от пациента. В базата данни има 152 пациенти, за които няма данни за предшестваща PCI и 17 пациенти с предшестваща PCI.

11. Наличие на захарен диабет като придружаващо страдание (Diabetes). Това е дискретен признак с 2 дискрета: 0 – без диабет (No), 1 – с диабет (Yes). Установява се чрез анамнестични данни на пациента и/или от медицинската документация. Диагнозата се отчита само при пациенти, които са били на медикаментозно или инсулиново лечение предоперативно и се е налагало използване на инсулин по време на болничния престой свързан с оперативната интервенция. Не са отчетени пациентите с така наречената инсулинова резистентност. В базата данни има 108 пациенти без диабет и 61 пациенти с диабет.

12. Предварително установена дислипидемия (Dyslipidemia). Това е дискретен признак с 2 дискрета: 0 – без дислипидемия (No), 1 – с дислипидемия (Yes). Отчита се на базата на анамнезата на пациента, медицинската документация и нивата на серумните липиди изследвани в клиниката при хоспитализацията. Важен фактор при този параметър са стойностите на липидите при настоящата хоспитализация, на фона на антилипемична терапия ли са отчетени и ако да, каква и в какви дози. Наличие на дислипидемия се приема не само когато актуалните стойности са повишени, но и когато са отчетени нормални такива на фона на оптимална антилипемична терапия. В базата данни има 27 пациенти без дислипидемия и 142 пациенти с дислипидемия.

13. Хипертонична болест (Hypertension). Това е дискретен признак с 2 дискрета: 0 – без хипертония (No), 1 – с хипертония (Yes). Отчита се от лекуващият кардиолог на базата на анамнестични данни и информацията в медицинската документация придружаваща пациента при хоспитализацията в клиниката. При пациенти със системно провеждана антихипертензивна терапия, актуално измерените стойности на артериалното налягане при приема на пациента, могат да потвърдят, но не могат да отхвърлят наличие на хипертония. В базата данни има 163 пациенти с хипертония и 6 без установена такава.

14. Наличие на мозъчно-съдови инциденти (Cerebrovascular\_ incidents). Това е дискретен признак с 2 дискрета: 0 – без съдово-мозъчни инциденти (No), 1 – със съдово-мозъчни инциденти (Yes). В нашето проучване за наличие на съдово-мозъчен инциденти се приемат само състояния като исхемичен или хеморагичен инсулт, описани в медицинска документация, удостоверяваща наличие на предходни хоспитализации в неврологични структури. Анамнестични данни от страна на пациента за състояния суспектни за така наречените преходни мозъчни нарушения, са изключени от този параметър. В базата данни има 142 пациенти без съдово-мозъчен инцидент и 27 пациенти с регистриран съдово-мозъчен инцидент.

15. Бъбречна недостатъчност (Renal\_failure). Това е дискретен признак с 2 дискрета: 0 – няма бъбречна недостатъчност (no, preoperative creatinine < 200 µmol/L), 1 – има бъбречна недостатъчност (yes, preoperative creatinine > 200 µmol/L). Стойности на серумния креатинин надвишаващи нормите (45-130 µmol/L), но под 200 µmol/L не са включени в този параметър, защото се прима, че само при стойности над 200 µmol/L има повишен риск от задълбочаването на бъбречната недостатъчност. Наличието на бъбречна недостатъчност се определя от проведените кръвни изследвания при хоспитализацията на всеки пациент. В базата данни има 165 пациенти, при които няма бъбречна недостатъчност и 4 пациенти с бъбречна недостатъчност .

16. Периферно-съдова болест (Perif\_vasc\_disease). Това е дискретен признак с 2 дискрета: 0 – без периферно-съдова болест (No), 1 – с периферно-съдова болест (Yes). Определя се на базата на придружаващата медицинска документация, където е удостоверено, че периферно-съдовата болест е доказана чрез неинвазивна образна диагностика и/или инвазивни изследвания. В тази група се включват пациенти, при които след диагностиката са извършени оперативни интервенции или перкутанно лечение. Включени са и пациенти, които са диагностицирани (периферен артериален пулс се изследва при всеки пациент постъпил за оперативна реваскуларизация в ККХ), но не интервенирани. В базата данни има 139 пациенти без периферно-съдова болест и 30 пациенти с периферно-съдова болест.

17. Наличие на стволова стеноза на лява коронарна артерия (LM). Това е дискретна променлива с 2 дискрета: 0 – няма стволова стеноза на ЛКА (no, stenosis < 50%), 1 – има стволова стеноза на ЛКА (yes, stenosis > 50%). Определя се от проведената селективна коронарна ангиография (СКАГ), обикновено извършена по време на хоспитализация в кардиологична структура, от която пациента е рефериран за сърдечна операция. По правило наличието на стволова стеноза, особено такава над 75% разположена в дисталната част на артерията, е индикация за спешна или с отложена спешност оперативна интервенция. В базата данни има 125 пациенти, при които няма стволова стеноза на ЛКА и 44 пациенти, при които има стволова стеноза на ЛКА.

18. Наличие на предоперативен тетеринг на МК (Preop\_Tethering). Това е дискретен признак с 3 дискрета: 0 – липсва тетеринг на МК (no), 1 – асиметричен тетеринг на МК (asymetric), 2 – симетричен тетеринг на МК (symetric). Показателят отразява промененото съотношение на силите на затваряне и силите на опъване (тетеринг) определящи движението на митралната клапа, а оттам и геометрията на платната и поддържащия ги подклапен апарат. Една част от изследванията са извършени с ехокардиографски апарат GE Vivid 7 Pro, с трансторакален трансдюсер 3S с обхват между 1.5 и 3.6 MHz. и трансезофагеален трансдюсер 6T с обхват от 2.9 до 6.7 MHz. По-късната група от изследвания са извършени с ехокардиографски апарат GE Vivid 95 с трансторакален трансдюсер 4C и трансезофагеален трансдюсер 11T. Наличието на тетеринг е преценено от един изследовател (клиничен кардиолог) позовавайки се на характеристиките на затваряне на митралната клапа при предоперативната ехокардиография. Използвани са парастернална позиция по дълга ос и апикална три- и четирикухинна позиции при ТТЕ. При повечето пациенти измерването е проведено и от позиция „лява камера по дълга ос“ при ТЕЕ. Наличието на тетеринг е в резултат на диспозиция на папиларните мускули (изместване на свободната стена на ЛК с

прилежащият към нея задно-медиален и/или предно-латерален папиларен мускул). Предоперативният тетеринг е преценен като асиметричен, когато има диспозиция само на единия папиларен мускул и разстоянието между главата му и клапния пръстен е увеличено. Съответно наличие на симетричен тетеринг се отчита, когато разстоянията между главите и на двата папиларни мускула и митралния клапен пръстен са увеличени. В базата данни има 13 пациенти, при които липсва тетеринг на МК, 83 пациенти с асиметричен тетеринг на МК и 70 пациенти със симетричен тетеринг на МК, като на 3 пациенти Preop\_Tethering не е определен.

### *В. Тримерни ехографски параметри*

1. Индекс на крайния диастолен обем на ЛК (LVEDVi). Този параметър се измерва трикратно – предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно и затова е представен като три параметъра:

- Предоперативен индекс на ТДОЛК (Preop\_LVEDVi), измерва се при хоспитализацията на пациента в клиниката по кардиохирургия преди операцията чрез ТТЕ от апикална позиция в дву- и четирикухинен срез;
- Ранно следоперативен индекс на ТДОЛК (Early\_Postop\_LVEDVi), измерен е между 5 и 30 дни (при повечето пациенти 7-10 дни) след операцията. При всички пациенти измерването е извършено с ТТЕ от апикална позиция в срезове аналогични с предоперативното измерване;
- Късно следоперативен индекс на ТДОЛК (Late\_Postop\_LVEDVi), измерен е между 6 и 54 месеца след операцията. Използвана е ТТЕ в аналогчна позиция на трансдюзера, както при първото и второто измервания.

Трите параметъра обобщено се наричат "индекс на ТДОЛК" (LVEDVi). Този индекс (във всяко от трите измервания) е непрекъсната променлива измерена в mL/m<sup>2</sup>. Индексът е числено равен на LVEDV в mL, разделен на B.S.A. в m<sup>2</sup>. При всички измервания LVEDV е изчислен автоматично в ехокардиографската апаратура описана в точка Preop\_Tethering, по модифицирана формула по Симпсън (Simpson's rule) от апикална позиция 2- и 4-кухиинен срез описана във Feigenbaum's Echocardiography [Armstrong W.F. et al., 2010]. Телесната повърхност на пациента в m<sup>2</sup> се изчислява по формулата на Mosteller [Mosteller, 1987], където ръстът е в cm, а теглото е в kg:

$$BSA = \frac{1}{60} \sqrt{\text{ръст} \times \text{тегло}}$$

Референтните стойности на LVEDVi приети в настоящото проучване, са 35 – 75 mL/m<sup>2</sup> уеднакви за мъже и жени и са взаимствани от Feigenbaum's Echocardiography [Armstrong W.F. et al., 2019]. Измерването на LVEDVi предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно е извършено при следния брой пациенти, разделени съответно на групи и подгрупи, показани в Табл. 4.1:

Табл. 4.1 Брой пациенти с измерени LVEDVi и LVESVi

Subdivision	Preop_LVEDVi	Early_Postop_LVEDVi	Late_Postop_LVEDVi
	Preop_LVESVi	Early_Postop_LVESVi	Late_Postop_LVESVi
A	87 (100%)	87 (100%)	78 (89.7%)
A <sub>1</sub>	34 (100%)	34 (100%)	31 (91.2%)
A <sub>2</sub>	53 (100%)	53 (100%)	47 (88.7%)
B	82 (100%)	82 (100%)	73 (89.0%)
B <sub>1</sub>	43 (100%)	43 (100%)	41 (93.1%)
B <sub>2</sub>	39 (100%)	39 (100%)	32 (82.0%)
Общо (%)	169 (100%)	169 (100%)	151 (89.3%)

2. Индекс на крайния систолен обем ТСОЛК (LVESVi). Този параметър аналогично на LVEDVi се измерва също трикратно – предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно. Затова е представен като три отделни параметъра.

- Предоперативен индекс на ТСОЛК (Preop\_LVESVi), измерва се при хоспитализацията на пациента в клиниката по кардиохирургия преди операцията чрез ТТЕ от апикална позиция в дву- и четирикухиинен срез;
- Ранно следоперативен индекс на ТСОЛК (Early\_Postop\_LVESVi), измерен е емежду 5 и 30 дни (при повечето пациенти 7-10 дни) след операцията. При всички пациенти измерването е извършено с ТТЕ от апикална позиция в срезове аналогични с предоперативното измерване;
- Късно следоперативен индекс на ТСОЛК (Late\_Postop\_LVESVi), измерен е между 6 и 54 месеца след операцията. Използвана е ТТЕ в аналогична позиция на трансдюзера, както при първото и второто измервания.

Трите параметъра обобщено се наричат "индекс на ТСОЛК" (LVESVi). Този индекс (във всяко от трите измервания) е непрекъснатата променлива измерена в mL/m<sup>2</sup>. Индексът е числено равен на LVESV в mL, разделен на B.S.A. в m<sup>2</sup>. При всички измервания LVESV е изчислен автоматично в ехокардиографска апаратура описана в точка Preop\_Tethering, по модифицирана формула по Симпсън (Simpson's rule) от апикална позиция 2- и 4-кухиинен срез описана във Feigenbaum's Echocardiography [Armstrong W.F. et al., 2019]. Референтните стойности на LVESVi, приети в настоящото проучване, са 12 – 30 mL/m<sup>2</sup> уеднаквени за мъже и жени и са взаимствани от Feigenbaum's Echocardiography [Armstrong W.F. et al., 2010].

Броят на пациентите с измерен LVESVi във всеки времеви интервал по групи и подгрупи е посочен в Табл. 4.1 по-горе.

3. Индекс на обема на ЛП (LAVi). Този параметър се измерва трикратно – предоперативно, рано следоперативно (сроковете са идентични за всички тримерни параметри) и късно следоперативно и затова е представен като три параметъра:

- Предоперативен индекс на обема на ЛП (Preop\_LAVi). Изчислен е при хоспитализацията на пациента в клиниката по кардиохирургия с ТТЕ чрез парастернална по дълга ос и апикална 4-кухинна позиции;
- Ранно следоперативен индекс на обема на ЛП (Early\_Postop\_LAVi), измерен е между 5 и 30 дни (при повечето пациенти 7-10 дни) след операцията. При всички пациенти измерването е извършено с ТТЕ от парастернална апикална позиции в срезове аналогични с предоперативното измерване;
- Късно следоперативен индекс на обема на ЛП (Late\_Postop\_LAVi), измерен е между 6 и 54 месеца след операцията. Използвана е ТТЕ в аналогична позиция на трансдусера, както при първото и второто измервания.

Трите параметъра обобщено се наричат "индекс на обема на ЛП" (LAVi). Този индекс (във всяко от трите измервания) е непрекъсната променлива измерена в mL/m<sup>2</sup>. Индексът е числено равен на LAV в mL, разделен на B.S.A. в m<sup>2</sup>. Съществуват различни формули за изчисляване на обема на ЛП в mL, но за целите на настоящото проучване левопредсърдният обем в mL в нашата база данни е изчисляван по формулата [Armstrong W.F. et al., 2019]:

$$LAV = D1 \times D2 \times D3 \times 0.523$$

D1 = (Preop\_LA\_Size\_Standart; Early\_Postop\_LA\_Size\_Standart; Late\_Postop\_LA\_Size\_Standart) е предно-задният размер на ЛП от парастернална позиция по дълга ос измерен в mm,

D2 = (Preop\_LA\_Size\_Apical\_Short; Early\_Postop\_LA\_Size\_Apical\_Short; Late\_Postop\_LA\_Size\_Apical\_Short) е напречният размер в mm от апикална 4-кухинна позиция в mm,

D3 = (Preop\_LA\_Size\_Apical\_Long; Early\_Postop\_LA\_Size\_Apical\_Long; Late\_Postop\_LA\_Size\_Apical\_Long) е надлъжният размер в mm от апикална 4-кухинна позиция в mm.

Трите размера на ЛП се определят чрез ТТЕ от парастернална позиция по дълга ос за измерване на D1 и четири-кухинен образ от апикална позиция за измерване на D2 и D3. Измерванията са извършени с ехокардиографската апаратура, описана по-горе. Като нормални стойности на този параметър сме приели цитираните в осмото издание на Feigenbaum's Echocardiography [Armstrong W.F. et al., 2019] съответно от 16 до 28 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.

Измерването на LAVi предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно е извършено при следния брой пациенти, разделени съответно на групи и подгрупи и е посочено в Табл. 4.2:

Табл. 4.2: Брой пациенти с измерени LAVi

Subdivision	Preop_LAVi	Early_Postop_LAVi	Late_Postop_LAVi
<i>A</i>	87 (100%)	87 (100%)	78 (89.7%)
<i>A</i> <sub>1</sub>	34 (100%)	34 (100%)	31 (91.2%)
<i>A</i> <sub>2</sub>	53 (100%)	53 (100%)	47 (88.7%)
<i>B</i>	82 (100%)	82 (100%)	73 (89.0%)
<i>B</i> <sub>1</sub>	43 (100%)	43 (100%)	41 (93.1%)
<i>B</i> <sub>2</sub>	39 (100%)	39 (100%)	32 (82.0%)
Общо (%)	169 (100%)	169 (100%)	151 (89.3%)

4. Степен на митрална регургитация (MR). Този параметър е дискретен с осем дискрета: 0 – отсъствие на MR; 1 – (0-I ст.) или тривиална MR; 2 – (I ст.) лека MR; 3 – (I-II ст.) лека към умерена MR; 4 – (II ст.) умерена MR; 5 – (II-III ст.) умерена към високостепенна MR; 6 – (III ст.) високостепенна MR; 7 – (>III ст.) тежка MR; 8 – (n/a Ex) неизвестна MR поради фатален изход в следоперативния период. Едновременно с това той е тримерен параметър, защото се измерва трикратно - предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно и затова е представен като три параметъра:

- Предоперативна степен на митрална регургитация (Preop\_MR), определя се на базата на ехокардиографското изследване при постъпване на пациента в Клиниката по кардиохирургия;
- Ранна следоперативна степен на митрална регургитация (Early\_Postop\_MR). При част от пациентите първото отчитане на остатъчната степен на митрална регургитация се извършва непосредствено след края на операцията с TEE. При останалата група от пациенти първото измерване се извършва в ранния следоперативен период. След това се провеждат неколкостепенни TTE по време на престоя в клиниката, с оглед оценка на евентуалната остатъчна MR и ако има такава се отчита степента ѝ. В базата данни като ранна постоперативна MR е включено последното от тези измервания, което обикновено е преди дехоспитализацията (най-често между 5-ти 15-ти следоперативен ден);
- Късна следоперативна степен на митрална регургитация (Late\_Postop\_MR). Измерването е извършено в късен следоперативен период (между 6 и 54 месеца) в амбулаторни условия със същата ехокардиографска техника, както при предходните изследвания.

Разпределението на пациентите според степента на MR в различните времеви периоди е представено в Табл. 4.3:



Табл. 4.3: Разпределение на пациентите по степен на MR

Дискрет	Preop_Real_MR	Early_Postop_Real_MR	Late_Postop_Real_MR
0	0	82	48
0-I	0	9	20
I	0	31	48
I-II	29	20	3
II	64	26	22
II-III	26	0	8
III	42	1	1
>III	8	0	1
неоценени	0	0	18

5. Вена контракта (VC). Този параметър се измерва трикратно – предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно и затова е представен, като три отделни параметъра:

- Предоперативно измерена вена контракта (Preop\_VC). Измерването се извършва с цветен доплер по време на проведената ТТЕ при хоспитализацията на пациента в клиниката по кардиохирургия. При голяма част от пациентите измерването се повтаря и при провеждане на предоперативната ТТЕ.
- Ранно следоперативно измерена вена контракта (Early\_Postop\_VC). При групата пациенти с проведена интраоперативна ТТЕ, VC измерва в ранната следоперативна контрола в края на операцията. При останалите пациенти първото следоперативно измерване на VC се провежда с ТТЕ в ранния следоперативен период. По време на хоспитализацията измерването на VC (когато има такава) се повтаря неколккратно. В базата данни се записва последното от тези измервания. Когато няма остатъчна MR или тя е под първа степен, не може да се измери VC.
- Късно следоперативно измерена вена контракта (Late\_Postop\_VC). Измерването се извършва в късния следоперативен период (от 6 до 54 месеца след операцията). Извършва се в амбулаторни условия и VC може да се измери само ако има остатъчна или отново появила се митрална регургитация.

Този параметър (включващ и трите измервания) е непрекъсната променлива и се отчита в mm. Измерванията са извършени от един изследовател (кардиолог към клиниката) с ехографската апаратура описана по-горе. С ТТЕ изследването се извършва с помощта на цветен доплер от апикална позиция в четири- или трикухинен срез. При ТТЕ измерването на VC се извършва от 4-кухинен срез и срез на ЛК по дълга ос. Измерването на този параметър е по-прецизно при ТТЕ, поради което при пациенти с извършени предоперативно ТТЕ и ТТЕ в базата данни е записано измерването проведено с ТТЕ. VC представлява най-тясната част на цветния регургитационен джет, което е разстоянието между върховете на двете митрални платна в диастола. Измерването на VC е затруднено и не носи достоверна информация при наличие на множествени джетове. При ИМР рядко се наблюдават множествени джетове. Предоперативно измерената VC е част от оценката на степента на MR и е включена в критериите за оперативна корекция на МК. Определянето на VC е надежден полуколичествен метод. В случаите, когато липсва регургитация, в нашето проучване

се отбелязва  $VC = 0$  mm. При определянето на степента на МР според  $VC$ , сме използвали критерии описани във Feigenbaum's Echocardiography [Armstrong W.F. et al., 2019].  $VC < 3$  mm отговаря на нискостепенна МР;  $VC$  3-7 mm е критерии за умерена МР;  $VC > 7$  mm – високостепенна МР. Броят на пациентите с измерена  $VC$  при всяко от трите измервания по групи и подгрупи е посочен в Табл. 4.4:

Табл. 4.4: Брой пациенти с измерени  $VC$ , Coaptation\_Length, Tenting\_Area, Tenting\_Height, PISAr и EF

Subdivision	Preop_VC	Early_Postop_VC	Late_Postop_VC
	Preop_Coaptation_Length	Early_Postop_Coaptation_Length	Late_Postop_Coaptation_Length
	Preop_Tenting_Area	Early_Postop_Tenting_Area	Late_Postop_Tenting_Area
	Preop_Tenting_Height	Early_Postop_Tenting_Height	Late_Postop_Tenting_Height
	Preop_PISAr	Early_Postop_PISAr	Late_Postop_PISAr
	Preop_EF	Early_Postop_EF	Late_Postop_EF
A	87 (100%)	87 (100%)	78 (89.7%)
A <sub>1</sub>	34 (100%)	34 (100%)	31 (91.2%)
A <sub>2</sub>	53 (100%)	53 (100%)	47 (88.7%)
B	81 (98.8%)	81 (98.8%)	73 (89.0%)
B <sub>1</sub>	43 (100%)	43 (100%)	41 (93.1%)
B <sub>2</sub>	38 (97.4%)	38 (97.4%)	32 (82.0%)
Общо (%)	168 (99.4%)	168 (99.4%)	151 (89.3%)

6. Регургитационен обем (RV). Този параметър се измерва трикратно – предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно и затова е представен, като три отделни параметъра:

- Регургитационен обем измерен предоперативно (Preop\_RV). Измерването се извършва с ТТЕ по време на първоначалната хоспитализация в клиниката по кардиохирургия. При една група от пациенти измерването се повтаря и с ТЕЕ преди началото на операцията.
- Регургитационен обем измерен рано следоперативно (Early\_Postop\_RV). При групата пациенти с проведена интраоперативна ТЕЕ, RV измерва в ранната следоперативна контрола в края на операцията. При останалите пациенти първото следоперативно измерване на RV се провежда с ТТЕ в ранния следоперативен период. По време на хоспитализацията измерването на RV (когато има такъв) се повтаря неколккратно. В базата данни се записва последното от тези измервания.
- Регургитационен обем измерен късно следоперативно (Late\_Postop\_RV). Измерването се извършва в късния следоперативен период (от 6 до 54 месеца след операцията). Извършва се в амбулаторни условия и RV може да се измери само ако има остатъчна или отново появила се митрална регургитация.

Този параметър (включващ и трите измервания) е непрекъсната променлива и се отчита в mL. Предоперативният RV заедно с ERO са най-съществените количествени критерии за степента на митралната регургитация. За определянето им се използва комбинация от измервания с цветен и непрекъснат доплер. Посредством цветен доплер се измерва радиуса на проксималната акцелерация (PISAr) при зумиран образ и

понижен Nyquist обикновено до 40-45, което се прави с оглед по добро очертаване на границите на PISA. Непрекъснатият доплер се използва за да се очертае добре регургитационния джет. След което, с помощта на формула заложенa в ехокардиографската апаратура описана в по-горните раздели, автоматично се изчисляват последователно скоростта на проксималната акцелерация, TVI (time velocity integral) на регургитационния джет към ЛП, максималната скорост на регургитационния джет, ERO и крайната производна на ERO – регургитационният обем. При измерването на RV влизат в съображение някои характеристики на регургитацията, които биха могли да повлияят върху точността на този показател: място, от което изхожда (между кои сегменти на митралните клапни платна), посока (централен или ексцентричен). При ексцентричния регургитационен джет измерването на PISA<sub>г</sub> може да се окаже предизвикателство, но в повечето случаи, когато изследването се извършва от опитен кардиолог, това предизвикателство се преодолява.

Има и други измервания извършвани с цветен или пулсов доплер, които могат да допълнят класифицирането на регургитацията: достига ли цветният джет до тавана на ЛП, навлиза ли той в остиумите на белодробните вени, каква е планиметрираната площ на джета. С пулсов доплер могат да се измерят скоростта на Е вълната на митралния кръвоток и реверзионната вълна в пулмоналните вени. Тези качествени характеристики не са включени в базата данни, но при немалка част от пациентите са допринесли за определяне на обема на оперативното лечение. Брой на пациентите с измерен RV във всеки от трите измервания е представен по групи и подгрупи в Табл. 4.5:

Табл. 4.5: Брой пациенти с измерен RV

Subdivision	Preop_RV	Early_Postop_RV	Late_Postop_RV
A	87 (100%)	87 (100%)	79 (90.8%)
A <sub>1</sub>	34 (100%)	34 (100%)	31 (91.2%)
A <sub>2</sub>	53 (100%)	53 (100%)	47 (88.7%)
B	81 (98.8%)	81 (98.8%)	73 (89.0%)
B <sub>1</sub>	43 (100%)	43 (100%)	41 (93.1%)
B <sub>2</sub>	38 (97.4%)	38 (97.4%)	32 (82.0%)
Общо (%)	168 (99.4%)	168 (99.4%)	152 (89.9%)

7. Коаптационна дължина. Този параметър се измерва трикратно – предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно и затова е представен като три отделни параметъра:

- Дължина на линията на коаптация предоперативно (Preop\_Coaptation\_Length). Измерването се извършва с ТТЕ по време на първоначалната хоспитализация в клиниката по кардиохирургия. При една група от пациенти измерването се повтаря и с ТЕЕ преди началото на операцията;

- Дължина на линията на коаптация рано следоперативно (Early\_Postop\_Coaptation\_Length). При групата пациенти с проведена интраоперативна ТТЕ, дължината на коаптация се измерва в ранната следоперативна контрола в края на операцията. При останалите пациенти първото следоперативно измерване на тази дължина се провежда с ТТЕ в ранния следоперативен период. По време на хоспитализацията измерването на коаптационната линия се повтаря неколкократно. В базата данни се записва последното от тези измервания;
- Дължина на линията на коаптация късно следоперативно (Late\_Postop\_Coaptation\_Length). Измерването се извършва в късния следоперативен период (от 6 до 54 месеца след операцията). Провежда се в амбулаторни условия с ТТЕ и има важно прогностично значение. Дължина на линията на коаптация под 6 mm, при тази контрола, се свързва с повишен риск от рецидив на МР.

Този параметър (включващ и трите измервания) е непрекъсната променлива и се отчита в mm. Коаптационната линия представлява „прихлупването“ (допирането) на коаптационните повърхности на двете митрални клапни платна по време на систола. Ако тя е по-малка от 4 mm, затварянето на клапата е недостатъчно плътно и в резултат се наблюдава някаква степен на регургитация. В нашето проучване коаптационната линия е измерена от един изследовател и трите времеви точки чрез ТТЕ, като е използвана ехокардиографската апаратура описана в по-горните раздели. При тези изследвания е използвана апикална позиция, четири- или трикухинен срез. При една група от пациенти е проведена допълнително и ТТЕ, като в тези случаи е използвана средна езофагеална позиция със срез лява камера по дълга ос. В тези случаи дължината на коаптационната линия е измерена предоперативно и непосредствено след операцията. Следоперативна коаптационна линия над 6 mm е добър прогностичен белег. Предоперативно измерената коаптационна линия е част от оценката на степента на МР и е включена в критериите за оперативна корекция на МК. Измерената коаптационна дължина при всяко от трите измервания по групи и подгрупи е посочен в Табл. 4.4.

8. Тентинг площ. Този параметър се измерва трикратно - предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно и затова е представен като три отделни параметъра:

- Тентинг площ предоперативно (Preop\_Tenting\_Area). Измерването се извършва с ТТЕ по време на първоначалната хоспитализация в клиниката по кардиохирургия. При една група от пациенти измерването се повтаря и с ТТЕ преди началото на операцията.
- Тентинг площ рано следоперативно (Early\_Postop\_Tenting\_Area). При групата пациенти с проведена интраоперативна ТТЕ, тентинг площта се измерва в ранната следоперативна контрола в края на операцията. При останалите пациенти първото следоперативно измерване на този параметър се провежда с ТТЕ в ранния следоперативен период. По време на хоспитализацията измерването на тентинг площта обикновено се повтаря неколкократно. В базата данни се записва последното от тези измервания.
- Тентинг площ късно следоперативно (Late\_Postop\_Tenting\_Area). Измерването се извършва в късния следоперативен период (от 6 до 54 месеца след операцията). Провежда се в амбулаторни условия с ТТЕ и има важно прогностично значение.

Регистрирана нарастнала тентиг площ в сравнение със стойността от ранния следоперативен период е индикатор за риск от рецидив на регургитацията, дори при липса на такава по време на изследването.

Този параметър (включващ трите измервания) е непрекъсната променлива и се отчита в  $\text{cm}^2$ . Тентинг площта обикновено има форма на палатка или равнобедрен триъгълник при симетричен тетеринг) или на разностранен триъгълник (при асиметричен тетеринг), тя представлява пространството образувано от двете митрални платна и митралния клапен пръстен във фаза на диастола. Тази площ е израз на взаимодействието между силите на затваряне и силите на опъване (тетеринг), осъществяващи движението на митралната клапа. Нарастване на тентинг площта се наблюдава при дислокация на единия или двата папиларни мускула, при което силите на тетеринг започват да доминират над силите на затваряне. В нашето проучване тентинг площта е измерена от един изследовател и трите времеви точки чрез ТТЕ, като е използвана ехокардиографската апаратура описана в по-горните раздели. Изследването е извършено от апикална позиция, четири- или трикухинен срез. При една група от пациенти е проведена допълнително и ТЕЕ, като в тези случаи е използвана средна езофагеална позиция със срез лява камера по дълга ос. В тези случаи тентинг площта е измерена предоперативно и непосредствено след операцията. Нормалните стойности за тентинг площта са от 0.4 до 0.8  $\text{cm}^2$ . Броят на пациентите с измерена Tenting\_Area при всяко от трите измервания по групи и подгрупи е посочен в Табл. 4.4.

9. Тентинг височина. Този параметър се измерва трикратно – предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно и затова е представен като три отделни параметъра:

- Тентинг височина предоперативно (Preop\_Tenting\_Height). Измерването се извършва с ТТЕ по време на първоначалната хоспитализация в клиниката по кардиохирургия. При една група от пациенти измерването се повтаря и с ТЕЕ преди началото на операцията.
- Тентинг височина рано следоперативно (Early\_Postop\_Tenting\_Height). При групата пациенти с проведена интраоперативна ТЕЕ, тентинг височината се измерва в ранната следоперативна контрола в края на операцията. При останалите пациенти първото следоперативно измерване на този параметър се провежда с ТТЕ в ранния следоперативен период. По време на хоспитализацията измерването на тентинг височината обикновено се повтаря неколkokратно. В базата данни се записва последното от тези измервания.
- Тентинг височина късно следоперативно (Late\_Postop\_Tenting\_Height). Измерването се извършва в късния следоперативен период (от 6 до 54 месеца след операцията). Провежда се в амбулаторни условия с ТТЕ и има важно прогностично значение. Регистрирана нарастнала тентинг височина в сравнение с стойността от ранния следоперативен период е индикатор за риск от рецидив на регургитацията, дори при липса на такава по време на изследването.

Този параметър (включващ трите измервания) е непрекъсната променлива и се отчита в mm. Тентинг височината е перпендикулярна на митралния клапен пръстен

линия, свързваща нивото на пръстена с началната точка на коаптацията на платната на МК по време на систола. Подобно на тентинг площта тя е израз на взаимодействието между силите на затваряне и силите на опъване (тетеринг), осъществяващи движението на митралната клапа. Нарастване на тентинг височината се наблюдава при дислокация на единия или двата папиларни мускула, при което силите на тетеринг започват да доминират над силите на затваряне. В нашето изследване тентинг височината е измерена от един изследовател и в трите времеви точки чрез ТТЕ, като е използвана ехокардиографската апаратура описана в по-горните раздели. Тези изследвания са извършени от апикална позиция, четири- или трикухинен срез. При една група от пациенти е проведена допълнително и ТЕЕ, като в тези случаи е използвана средна езофагеална позиция със срез лява камера по дълга ос. В тези случаи тентинг височината е измерена предоперативно и непосредствено след операцията. Нормалните стойности са от 3 до 5 mm. Броят на пациентите с измерена Tenting\_Height при всяко от трите измервания по групи и подгрупи е посочен в Табл. 4.4.

10. Радиус на проксималната акселерация PISAr (proximal isvelocity surface area radius). Този параметър се измерва трикратно – предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно и затова е представен като три отделни параметъра:

- PISAr предоперативно (Preop\_PISAr). Измерването се извършва с ТТЕ по време на първоначалната хоспитализация в клиниката по кардиохирургия. При една група от пациенти измерването се повтаря и с ТЕЕ преди началото на операцията.
- PISAr рано следоперативно (Early\_Postop\_PISAr). При групата пациенти с проведена интраоперативна ТЕЕ, PISAr се измерва в ранната следоперативна контрола в края на операцията. При останалите пациенти първото следоперативно измерване на този параметър се провежда с ТТЕ в ранния следоперативен период. По време на хоспитализацията измерването на PISAr обикновено се повтаря неколкостранно (само в случаите на установена остатъчна митрална регургитация). В базата данни се записва последното от тези измервания.
- PISAr късно следоперативно (Late\_Postop\_PISAr). Измерването се извършва в късния следоперативен период (от 6 до 54 месеца след операцията). Провежда се в амбулаторни условия с ТТЕ. Измерването е възможно само при остатъчна или рецидивирала регургитация, при липса на такава Late\_Postop\_PISAr = 0.

Този параметър (включващ трите измервания) е непрекъсната променлива, която се отчита в см. Този параметър е радиусът на проксималната акселерация на кръвотока на МР представен с цветен доплер. Измерването му се осъществява първоначално с ТТЕ от апикална четирикухинна позиция при зумиран образ и снижаване на границата на Nyquist до 40-45, с оглед по-ясно очертаване на границите на проксималната акселерация и от там, по-прецизното измерване на радиуса. Измерването на PISAr стои в основата на калкулирането на най-важните количествени показатели на МР – ERO и RV, когато се използва така наречения PISA метод. В нашето проучване PISAr е измерена от един изследовател и трите времеви точки чрез ТТЕ, като е използвана ехокардиографската апаратура описана в по-горните раздели. Тези изследвания са извършени от апикална позиция, четири- или трикухинен срез. При една група от пациенти е проведена допълнително и ТЕЕ, като в тези случаи е използвана средна езофагеална позиция със срез лява камера по дълга ос. При липса на

остатъчна регургитация следоперативно, не може да се очертае PISA<sub>г</sub> и се приема че PISA<sub>г</sub> е 0 cm, поради това нормалната стойност на този параметър е 0 cm. Броят на пациентите с измерена PISA<sub>г</sub> при всяко от трите измервания по групи и подгрупи е посочен в Табл. 4.4.

11. Фракция на изтласкване (EF) в %. Този параметър се измерва трикратно – предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно и затова е представен като три отделни параметъра:

- EF измерена предоперативно (Preop\_EF). Измерването се извършва с ТТЕ по време на първоначалната хоспитализация в клиниката по кардиохирургия;
- EF измерена рано следоперативно (Early\_Postop\_EF). Първото следоперативно измерване на този параметър се провежда с ТТЕ в ранния следоперативен период. По време на хоспитализацията измерването на EF обикновено се повтаря неколkokратно. В базата данни се записва последното от тези измервания;
- EF измерена късно следоперативно (Late\_Postop\_EF). Измерването се извършва в късния следоперативен период (от 6 до 54 месеца след операцията). Провежда се в амбулаторни условия с ТТЕ.

Този параметър (включващ трите измервания) е непрекъсната променлива и се отчита в %. В нашето проучване EF се отчита по модифициран метод на Simpson, от апикална позиция с дву- и четирикухинен срез. След планиметриране на ЛК кухини в крайна диастола и крайна систола, апаратурата автоматично, чрез заложена в нея формула, отчита EF. Формулата заложена в апаратурата е:

$$EF = 100 \times (LVEDV - LVESV) / LVEDV$$

В нашето изследване EF е измерена от един изследовател и трите времеви точки чрез ТТЕ, като е използвана ехокардиографската апаратура описана в по-горните раздели. Този показател има пряка или косвена връзка със степента на регургитация и оттам с решението към какъв вид операция ще бъде рефериран всеки отделен пациент. Колкото по-ниска е EF, толкова по-голяма е вероятността за дислокация на единия или двата папиларни мускула и следователно по-високостепенна регургитация, като резултат. Нормалните стойности са между 55 и 75%. Броят на пациентите с измерена EF при всяко от трите измервания по групи и подгрупи е посочен в Табл. 4.4.

12. Ефективна (модифицирана) фракция на изтласкване (Forward\_EF) в %. Този параметър се изчислява трикратно – предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно и затова е представен като три отделни параметъра:

- Ефективна (модифицирана) ФИ предоперативно (Preop\_Forward\_EF). Тя се изчислява при хоспитализацията в клиниката по кардиохирургия, след като са изчислени LVEDV, LVESV и разликата между тях, която е удърния обем (SV) и регургитационния обем (RV);
- Ефективна (модифицирана) ФИ рано следоперативно (Early\_Postop\_Forward\_EF). Първото следоперативно изчисление на този параметър се провежда с ТТЕ в ранния следоперативен период. В края на хоспитализацията, когато пациента е стабилизирал,

се провежда контролно изчисление и ако има разлика в базата данни се записва последното от проведените изчисления;

- Ефективна (модифицирана) ФИ късно следоперативно (Late\_Postop\_Forward\_EF). Изчислението се извършва в късния следоперативен период (от 6 до 54 месеца след операцията). Провежда се в амбулаторни условия с ТТЕ. Изчислението се извършва само при остатъчна или рецидивирала регургитация. Ако няма такава се приема, че Forward\_EF е идентична с EF.

Този параметър (включващ трите измервания) е непрекъсната променлива измервана в %. Изчисляването му се извършва ръчно по модифицирана формула по сходен начин като EF. В този случай от разликата между крайния диастолен и крайния систолен обем се извади и регургитационният обем. Получава се следната формула за изчисляване на ефективната (модифицирана) ФИ в %:

$$\text{Forward\_EF} = 100 \times (\text{LVEDV} - \text{LVESV} - \text{RV}) / \text{LVEDV}$$

Методите за измерване на LVEDV, LVESV и на RV, са описани в по-горните раздели. В нашето проучване Forward\_EF е изчислена от един изследовател в трите времеви точки чрез ТТЕ, като е използвана вече описаната ехокардиографска апаратура. Тъй като, както вече беше споменато, при нормално състояние на пациента няма регургитационен обем, то нормалните стойности на Forward\_EF съответстват на нормалните стойности на EF и са между 55 и 75%. Броят на пациентите с изчислена Forward\_EF при всяко от трите измервания по групи и подгрупи е посочен в Табл. 4.6:

Табл. 4.6: Брой пациенти с измерена Forward\_EF %

Subdivision	Preop_Forward_EF	Early_Forward_EF	Late_Postop_Forward_EF
A	87 (100%)	87 (100%)	78 (89.7%)
A <sub>1</sub>	34 (100%)	34 (100%)	31 (91.2%)
A <sub>2</sub>	53 (100%)	53 (100%)	47 (88.7%)
B	82 (100%)	82 (100%)	73 (89.0%)
B <sub>1</sub>	43 (100%)	43 (100%)	41 (93.1%)
B <sub>2</sub>	39 (100%)	39 (100%)	32 (82.0%)
Общо (%)	169 (100%)	169 (100%)	151 (89.3%)

13. Регургитационна фракция (RF %). Този параметър се изчислява трикратно - предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно и затова е представен като три отделни параметъра:

- Регургитационна фракция (RF) предоперативно (Preop\_RF). Тя се изчислява при хоспитализацията в клиниката по кардиохирургия, след като са изчислени LVEDV, LVESV, разликата между тях, която е удърния обем (SV) и регургитационния обем (RV);



- Регургитационна фракция (RF) рано следоперативно (Early\_Postop\_RF). Първото следоперативно изчисление на този параметър се провежда с ТТЕ в ранния следоперативен период. В края на хоспитализацията, когато пациента е стабилизирал, се провежда контролно изчисление и ако има разлика в базата данни се записва последното от проведените изчисления. Изчислението се извършва само при остатъчна регургитация. Когато няма измерен регургитационен обем съответно не може да се изчисли и регургитационна фракция;
- Регургитационна фракция (RF) късно следоперативно (Late\_Postop\_RF). Изчислението се извършва в късния следоперативен период (от 6 до 54 месеца след операцията). Провежда се в амбулаторни условия с ТТЕ. Изчислението се извършва само в случаи, когато има остатъчна или рецидивирала митрална регургитация.

Този параметър (включващ трите измервания) е непрекъсната променлива измервана в %. В литературата са описани различни начини за изчисляване на RF. В нашето проучване този показател е изчислен, след като е определен RV по описания по горе метод. RF е изчислена като регургитационния обем е разделен на тоталния УОЛК (LVEDV-LVESV):

$$RF = 100 \times RV / (LVEDV - LVESV)$$

Използвали сме този метод, описан от A. Stephane Lambert в раздела за оценка на митрална клапна регургитация Intraoperative Echocardiography [Oxorn D.C. et al., 2016]. Използването на RF в оценката на степента на исхемична митрална регургитация има съществено значение, тъй като отчита връзката между регургитационния обем и промените настъпили в обема на лявата камера в резултат на исхемичната болест на сърцето. Този показател се изчислява само в случаите, когато има изчислен RV. При липса на описан RV, в базата данни се отбелязва RF = 0 %. Приема се, че RF < 30% е показател за нискостепенна регургитация; RF между 30 и 49% е умерена и RF ≥ 50% високостепенна регургитация.

Броят на пациентите с изчислена RF при всяко от трите измервания по групи и подгрупи е посочен в Табл. 4.7:

Табл. 4.7: Брой пациенти с измерена RF

Subdivision	Preop_RF	Early_Postop_RF	Late_Postop_RF
A	87 (100%)	87 (100%)	78 (89.7%)
A <sub>1</sub>	34 (100%)	34 (100%)	31 (91.2%)
A <sub>2</sub>	53 (100%)	53 (100%)	47 (88.7%)
B	82 (100%)	82 (100%)	73 (89.0%)
B <sub>1</sub>	43 (100%)	43 (100%)	41 (93.1%)
B <sub>2</sub>	39 (100%)	39 (100%)	32 (82.0%)
Общо (%)	169 (100%)	169 (100%)	151 (89.3%)

Данните са събирани от медицинската история на всеки пациент, трансторакална 2D ехокардиография (ТТЕ), включително цветен, пулсов доплер и непрекъснат доплер. При голяма група случаи е използвана и интраоперативна трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ), като измервания са извършени преди началото на операцията и непосредствено след края ѝ.

## **4.2 Алгоритми за класификация на пациенти със значима ИМР**

Анализирани са всички 75-измервателни записа и пациентите са разделени на 4 групи -  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ . Освен това някои от класифицираните пациенти са определени като аутлайери, ако клиничното им състояние е противоречиво и параметрите не съответстват. По време на тази класификация са използвани предоперативни и следоперативни данни и на практика класификацията е извършена ретроспективно. По този начин надеждността на тази класификация, приемана като "абсолютна" не подлежи на съмнение.

### **4.2.1 Избор на оперативно лечение**

В по-рано създадени алгоритми групите  $A$  и  $B$  са представени като чисти множества [Панайотов П., 2013a]. Чистите множества са известни още като класически множества, при които обектът или изцяло принадлежи към това множество, или не принадлежи към него. В резултат на това няма мярка за типичността на даден пациент към неговата подгрупа и впоследствие чистите алгоритми не могат да идентифицират аутлайерите. Въпреки това групите  $A$  и  $B$  са донякъде двусмислено дефинирани и са по-скоро размити множества, отколкото чисти (класически) множества. Например размитостта на група  $B$  може да се обясни с факта, че всеки пациент може да бъде подложен на АКБ, но процедурата не е еднакво подходяща за всички пациенти. Степента на принадлежност на пациента към група  $B$  е количествена мярка за това доколко тази процедура е подходяща за даден пациент. Част от пациентите са много подходящи за тази процедура и тяхната степен на принадлежност би била 1. Други пациенти не са подходящи за тази процедура и тяхната степен на принадлежност ще бъде 0. За останалите пациенти степента на принадлежност ще бъде между 0 и 1. Очевидно границите на множеството пациенти, които ще бъдат подложени на изолирана ревакуларизация (АКБ), не са ясни, а двусмислени. Същото се отнася и за пациентите от група  $A$  подложени на комбинирана операция.

Това мотивира същността на настоящият труд, която се състои в модифициране, надграждане и размиване на алгоритмите [Panayotov P., 2013b; Panayotov P. et al., 2018b]. За целта е създаден основен размит класификационен алгоритъм, който дават степента на принадлежност към групите  $A$  и  $B$ .

*A. ОСНОВЕН АЛГОРИТЪМ (Main algorithm) (MA)* и определяне на груповата степен на принадлежност на пациенти с ИБС усложнени с ИМР.

Целта на този алгоритъм е да се формира процесът на определяне на вида оперативно лечение на пациенти с ИБС, усложнена с ИМР, което може да бъде или

изолирана реваascularизация (АКБ), или реваascularизация, комбинирана с реконструкция на митрална клапа (ПлМК + АКБ).

От информационна гледна точка този проблем може да се определи, като размито разделяне на пациентите с ИБС, усложнена с ИМР, на две групи - *A* (комбинирано лечение) и *B* (изолирана реваascularизация). По време на класификацията трябва да намерим степента на принадлежност на пациента към групата, към която е класифициран ( $\mu_A$  или  $\mu_B$ ).

Изборът на оперативно лечение се формализира с помощта на 6-стъпков основен алгоритъм (МА):

1. Ако пациентът е в много увредено общо и медицинско състояние, то той следва да бъде подложен на най-щадящата и възможно най-малко инвазивна хирургична процедура – реваascularизира се миокарда без да се поема риска от комбинирана операция. По тази причина изборът пациентът да попадне в група *B* не подлежи на съмнение. Предвид всичко това, формулираме следните първични критерии за изключване от група *A* (следователно за включване в група *B*):

а) влошено здравословно състояние със съпътстващи (придружаващи) заболявания (белодробни заболявания, периферна съдова болест, мозъчно-съдова болест), особено за пациенти в по-напреднала възраст;

б) субективно оценена възможна продължителност на живота не повече от 4 години;

в) значителна лявокамерна дисфункция с фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF) под 25 % и изявена сърдечна недостатъчност;

г) относителни противопоказания за операция с екстракорпорално кръвообръщение (ЕКК, кардио-пулмонален байпас - СРВ) или индикации за възможно най-малко инвазивна операция.

Ако е налице някой от тези първични критерии, пациентът се класифицира в група *B* за изолирана реваascularизация със степен на принадлежност 1 ( $\mu_B = 1$ ). Алгоритъмът приключва.

2. След като решим, че състоянието на пациента не е много увредено (общ и сърдечен статус), следва да установим дали има подчертано значима (сигнификантна) МР. Ако това е така, пациента несъмнено следва да бъде класифициран в група *A*, защото липсата на пластика на митралната клапа ще бъде свързано с лоша прогноза по отношение прогресирането на ИМР и обратното ремоделиране на ЛК. При такава ситуация формулираме следните вторични критерии за изключване от група *B* (респективно включване в група *A*):

а) Високостепенна МР (3-та степен);

б) Умерена към високостепенна МР (2-ра до 3-та степен) с обем на регургитацията над 30 mL;

в) Умерена към високостепенна МР (2-ра до 3-та степен) с регургитационен обем (RV) не повече от 30 mL, но с вена контракта (VC) поне 7 mm;

Ако е налице някой от тези вторични критерии, пациентът се класифицира в група *A* за комбинирана операция със степен на принадлежност 1 ( $\mu_A = 1$ ). Алгоритъмът приключва.

3. Към момента сме установили, че пациентът не е в нито много увредено състояние (общ и сърдечен статус), нито има много значима МР. Ако МР е не толкова значима, то класифицирането в група *B* е несъмнено, защото пластиката на МК не е достатъчно обоснована – ще увеличи оперативния риск без да подобри значимо следоперативното състояние на пациента. При такава ситуация, наличието на лека до умерена ИМР (I-ва към II-ра степен) може да бъде прието за критерий за изключване от група *A* (респективно за включване в група *B*). Формулираме третичен критерий за изключване от група *A* – наличие на лека до умерена ИМР (I-ва до II-ра степен).

Пациентът се класифицира в група *B* със степен на принадлежност 1 ( $\mu_B = 1$ ). Алгоритъмът приключва.

4. Установено е, че за даден пациент двата типа операции (комбинирана ПЛМК+АКБ или изолирана АКБ) са възможни, тъй като той няма увреден общ и сърдечен статус и няма силно значима ИМР. Класифицирането се осъществява чрез измерването на серия от параметри, които формират типични профили за група *A* или *B*, както е посочено по-долу:

Типичният профил за група *A* включва:

- а) Умерена към високостепенна МР (2-ра до 3-та степен);
- б) Регургитационен обем (РО) поне 20 mL;
- в) Вена контракта (VC) поне 4 mm;
- г) Тентинг площ поне 1.5 cm<sup>2</sup>;
- д) Тентинг височина поне 9 mm;
- е) Коаптационна линия до 4 mm;
- ж) Наличие на тетеринг;
- з) Очаквана продължителност на живота поне 5 години.

Типичният профил за група *B* включва:

- а) Умерена МР (2-ра степен);
- б) Регургитационен обем (РО) до 19 mL;
- в) Вена контракта (VC) до 4 mm;
- г) Тентинг площ до 1.4 cm<sup>2</sup>;
- д) Тентинг височина до 7 mm;
- е) Коаптационна линия поне 3 mm;
- ж) Липса на тетеринг.

Ако предоперативното състояние на пациента съвпада с един от тези типични профили за групи *A* или *B*, тогава пациентът се класифицира в съответната група със степен на принадлежност 0.9 ( $\mu_A = 0.9$  или  $\mu_B = 0.9$ ). Алгоритъмът приключва.

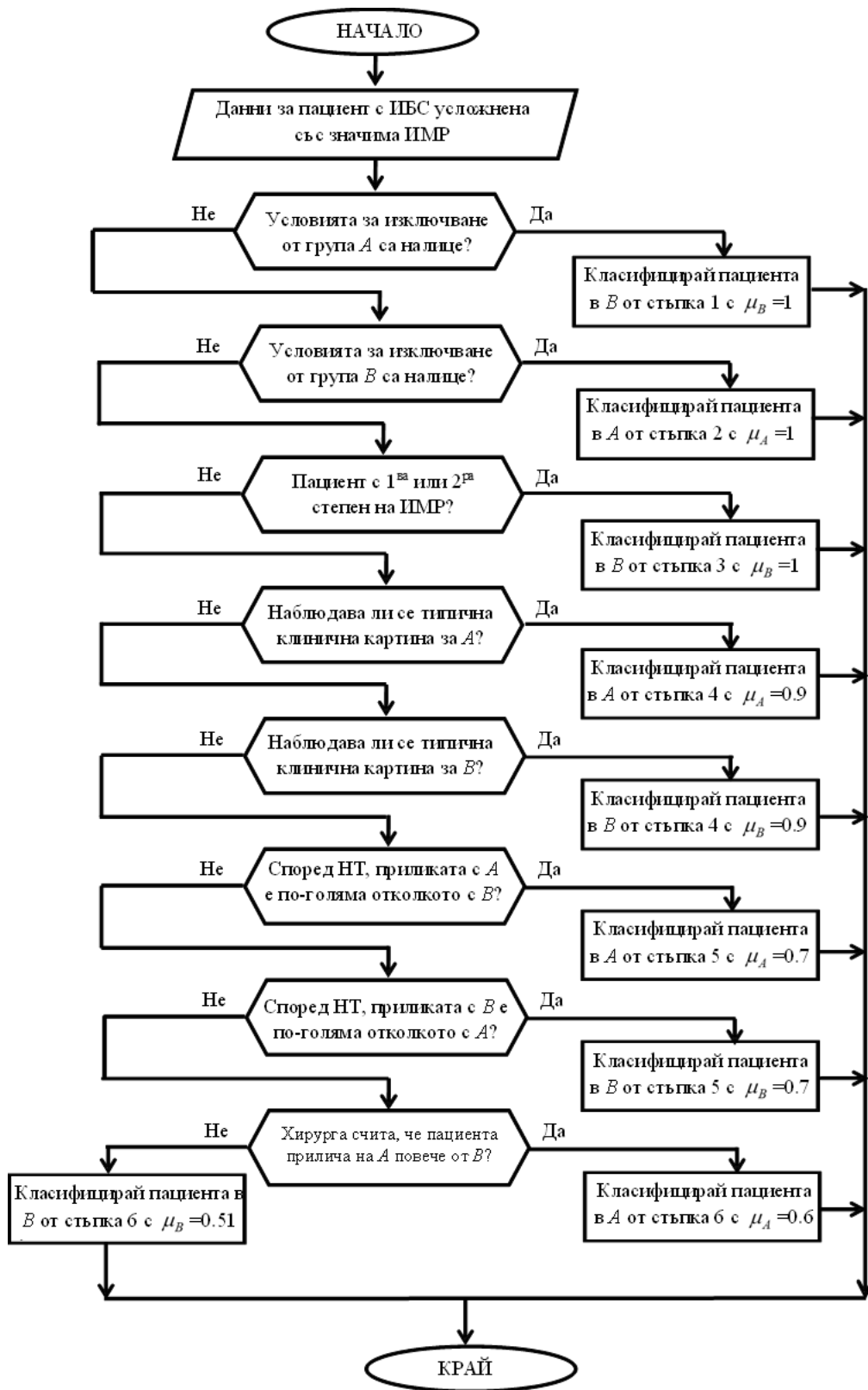
5. До този момент се знае, че пациентът не е с много увреден общ и сърдечен статус, има умерено значима ИМР, а типичният профил не се покрива с никой от двата типични профила (за група *A* и група *B*). Отново възможни са и двата вида операции – изолирана реваскуларизация или комбинирана реваскуларизация и пластика на МК. При такава ситуация Heart Team (НТ) трябва да прецени (използвайки експертните си познания) кой е типичният профил (за групи *A* и *B*), който е най-близък до състоянието на пациента. Ако ехокардиографските критерии за оценка на ИМР и/или ремоделирането на лявото предсърдие (ЛП) са много противоречиви, решението за вида и обема на оперативната интервенция може да бъде взето чрез изчисляване на регургитационната фракция. Важна роля във взимането на решение може да има извършване допълнително на „стрес ехокардиография“ (стрес-ЕхоКГ). Това изследване следва да покаже как се променят степента и характеристиките на ИМР по време на обременяване и непосредствено след него. Взема се под внимание и общото състояние и медицинския статус на пациента, включително дали има съпътстващи заболявания или състояние, които да повлияят изхода от операцията и прогнозата за ефекта от нея. Ако стрес тестът не провокира повишаване на степента на ИМР, а и ако комбинираната операция би повишила оперативния риск без да се получи значимо подобрене в състоянието на пациента, то тогава препоръчителният подход би следвало да бъде изолирана реваскуларизация (АКБ), в някои случаи дори под формата на ОРСАВ (хирургия без използването на ЕКК). Следователно пациентът се класифицира в група *B*. Ако обаче степента на ИМР се повиши по време на стрес теста, има голяма вероятност да се получи подобрене след комбинираната операция с корекция на ИМР и оперативният риск е сравнително нисък, пациентът се класифицира в група *A*. Хората в активна работна възраст, при които се търси възможно най-добро възстановяване и връщане към активния начин на живот с добър функционален капацитет и работоспособност, също се класифицират в тази група.

Ако има консенсус, тогава пациентът се класифицира в съответната група със степен на принадлежност 0.7 ( $\mu_A = 0.7$  или  $\mu_B = 0.7$ ). Алгоритъмът приключва.

6. До този етап се знае, че пациентът не е в много увредено общо състояние, има умерено значима ИМР, предоперативният му профил не съвпада с нито един от типичните профили на пациентите в група *A* и група *B*, а НТ не е приел единодушно становище за вида и обема на операцията при конкретния пациент. В такава ситуация опериращият хирург трябва да прецени (използвайки експертните си познания) кой е типичният профил (за групи *A* и *B*), който е най-близък до състоянието на пациента.

След това пациентът се класифицира в съответната група със степен на принадлежност или  $\mu_A = 0.6$  или  $\mu_B = 0.51$ . Алгоритъмът приключва.

Блок-схемата за МА (main algorithm) е представена на фигура 4.12.



Фигура 4.12: Блок схема на МА (main algorithm)

## 4.2.2 Информационно класифициране на пациентите от група А

За да се справим с проблема колко типичен е даден пациент за група А, освен определянето на подгрупата, трябва да оценим и степента на принадлежност към съответната подгрупа за всеки пациент.

Определянето на степените на принадлежност има важна практическа полза. Нека пациент X бъде причислен към подгрупа  $A_1$  със степен на принадлежност 0.6, а пациент Y - към същата подгрупа със степен на принадлежност 1. Няма смисъл да се приема, че характеристиките на тези двама пациенти ще имат еднакво влияние при формирането на характеристиките на подгрупа  $A_1$ . Ако моделираме проблема с помощта на чисти (класически) множества, тогава двамата пациенти ще имат еднаква тежест при формирането на обобщените характеристики на подгрупа  $A_1$ . Ако използваме размити множества, тогава характеристиките на пациента Y ще имат по-голяма тежест при формирането на обобщените характеристики на подгрупа  $A_1$ , отколкото тези на пациента X.

Б. За целта е създаден РАЗМИТ СПОМАГАТЕЛЕН АЛГОРИТЪМ ЗА А (Auxiliary Algorithm for A) (AAA) и определяне на условната степен на принадлежност

Според МА пациентите с комбинирана операция (ПлМК + АКБ) могат да бъдат класифицирани в група А по четири различни начина, съответно в стъпки 2, 4, 5 или 6. Очевидно е, че група А е силно нехомогенна. За целите на настоящото проучване тези пациенти ще бъдат допълнително разделени (за яснота на информацията) на две подгрупи -  $A_1$  и  $A_2$ . В подгрупа  $A_1$  ще бъдат включени пациентите с по-добър общ и сърдечен статус. Целта на комбинираната операция е да се постигне възможно най-голямото подобрене на състоянието на сърцето (обратно ремоделиране на сърдечните структури), за да се върне пациентът към нормален начин на живот. Подгрупа  $A_2$  ще включи пациентите с по-увредени сърдечен и общ статус. Целта е да се приложи стратегията за комбинирана операция включваща ПлМК, за да се постигне лечение на сърдечната недостатъчност, причинена от ИБС и МР. Очакванията към тези пациенти са да се спре или забави процесът на ремоделиране на левите сърдечни структури (лява камера и ляво предсърдие), а не толкова да се постигне обратното им ремоделиране.

От информационна гледна точка тази задача всъщност представлява размито разделяне на две подгрупи -  $A_1$  (сравнително запазен статус) и  $A_2$  (сравнително увреден статус) на пациентите с ИБС, усложнена с ИМР, класифицирани за ПлМК + АКБ в група А. По време на класификацията трябва да намерим степента на принадлежност на пациента към подгрупата, в която е класифициран, при условие че той със сигурност принадлежи към група А ( $\mu_{A_1/A}$  или  $\mu_{A_2/A}$ ).

Друга интерпретация е да приемем, че при прилагането на AAA, групата А е чисто (класическо) множество и пациентите принадлежат към нея.

Трето също толкова валидно тълкуване е да се приеме, че търсим степента на принадлежност на пациента към подгрупата, в която е класифициран, ако приемем, че пациентът е класифициран в група А с  $\mu_A = 1$ . Първата интерпретация е достатъчно ясна, но независимо от интерпретацията величините  $\mu_{A_1/A}$  и  $\mu_{A_2/A}$  ще се наричат условни степени на принадлежност към съответната подгрупа.

Информационната задача за разделяне на пациентите от група А на две подгрупи е формирана с помощта на *б-стъпков спомагателен алгоритъм за А*:

1. Нека пациентът бъде класифициран в група А съгласно стъпка 2 от МА. Това означава, че пациентът не е в много увредено общо и медицинско състояние и има много значима регургитация през МК. Класифицирането се осъществява чрез определяне на серия от клинични и ехокардиографски параметри, за да се определи дали типичният профил на пациента принадлежи към подгрупа А<sub>1</sub> или А<sub>2</sub>:

Типичният първичен профил за подгрупа А<sub>1</sub> включва:

- а) Стабилна ангина пекторис;
- б) Липса на предшестваш инфаркт на миокарда;
- в) ФИ поне 45 %;
- г) Добро общо състояние;
- д) Липса на съпътстващи (придружаващи) заболявания или други състояния, които да влошават прогнозата;
- е) Индекс на крайния диастолен обем на лявата камера (LVEDVi) до 75 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- ж) Индекс на крайния систолен обем на лявата камера (LVESVi) до 35 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- з) Индекс на обема на лявото предсърдие (LAVi) до 35 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.

Типичният първичен профил за подгрупа А<sub>2</sub> включва:

- а) Нестабилна ангина пекторис;
- б) Прекаран инфаркт на миокарда;
- в) ФИ до 40 %;
- г) Не много добро общо състояние;
- д) Наличие на съпътстващи заболявания или други състояния, които влошават прогнозата;
- е) Индекс на крайния диастолен обем на лявата камера (LVEDVi) поне 80 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- ж) Индекс на крайния систолен обем на лявата камера (LVESVi) поне 40 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- з) Индекс на обема на лявото предсърдие (LAVi) поне 40 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.

Ако предоперативният профил на пациента съвпада с някой от типичните първични профили за подгрупи А<sub>1</sub> или А<sub>2</sub>, тогава пациентът се класифицира в съответната подгрупа с условна степен на принадлежност 0.9 ( $\mu_{A_1/A} = 0.9$  или  $\mu_{A_2/A} = 0.9$ ). Алгоритъмът приключва.



2. Нека пациентът е класифициран в група А съгласно стъпка 2 от МА. Пациентът не е в много увредено общо и медицинско състояние и има високостепенна регургитация през МК. До този момент е известно, че предоперативният профил на пациента не съвпада с никой от типичните първични профили за подгрупите  $A_1$  и  $A_2$ . В такъв случай решението за класифицирането на такъв пациент се основава на експертната оценка на Heart Team (НТ). НТ трябва да прецени кой е типичният първичен профил (за подгрупи  $A_1$  или  $A_2$ ), който е най-близък до състоянието на пациента. Преценката се основава на ехокардиографските характеристики на морфологията и функцията на сърцето на пациента (данни за стабилно или компрометирано състояние и функция на левите сърдечни структури – ЛП и ЛК, както и за степента на промените в следствие на исхемичното ремоделиране). От друга страна преценката на сърдечния екип се основава и на общото състояние на пациента и наличието на съпътстващи медицински състояния (заболявания).

Ако има консенсус, тогава пациентът се класифицира в съответната подгрупа с условна степен на принадлежност 0.7 ( $\mu_A = 0.7$  или  $\mu_B = 0.7$ ). Алгоритъмът приключва.

3. Нека пациентът е класифициран в група А съгласно стъпка 2 от МА. Това предполага, че пациентът не е в много увредено общо и медицинско състояние и има високостепенна ИМР. До този момент е известно, че предоперативният статус на пациента не съвпада с нито един от типичните първични профили за подгрупите  $A_1$  и  $A_2$  и НТ не е постигнал консенсусно решение за вида и обема на оперативната интервенция. В такъв случай окончателното решение за обема на операцията се взема от опериращият хирург.

Опериращият хирург трябва да прецени (използвайки експертните си познания) кой е типичният първичен профил (за подгрупи  $A_1$  или  $A_2$ ), който е най-близък до състоянието на пациента.

След това пациентът се класифицира в съответната подгрупа с условна степен на принадлежност 0.6 ( $\mu_{A_1/A} = 0.6$ ) или 0.51 ( $\mu_{A_2/A} = 0.51$ ). Алгоритъмът приключва.

4. Нека пациентът бъде класифициран в група А съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА. Пациентът няма много значима ИМР. Класифицирането се осъществява чрез измерване на серия от параметри за да се провери дали те формират типичен вторичен профил за подгрупите  $A_1$  и  $A_2$ , както е описано по-долу.

Типичният вторичен профил за подгрупа  $A_1$  включва:

- а) Липса на остър /подостър инфаркт на миокарда;
- б) ФИ поне 40 %;
- в) Добро общо състояние;
- г) Липса на съпътстващи заболявания, които влошават прогнозата;
- д) Индекс на крайния диастолен обем на лявата камера (LVEDVi) до 80 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- е) Индекс на крайния систолен обем на лявата камера (LVESVi) до 40 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;

ж) Индекс на обема на лявото предсърдие (LAVi) до 40 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.

Типичният вторичен профил за подгрупа A<sub>2</sub> включва:

а) Прекаран инфаркт на миокарда;

б) ФИ до 35%;

в) Не много добро общо състояние;

г) Наличие на съпътстващи заболявания, които влошават прогнозата;

д) Индекс на крайния диастолен обем на лявата камера (LVEDVi) поне 85 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;

е) Индекс на крайния систолен обем на лявата камера (LVESVi) поне 45 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;

ж) Индекс на обема на лявото предсърдие (LAVi) поне 45 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.

Ако предоперативният профил на пациента съвпада с някой от типичните вторични профили за подгрупи A<sub>1</sub> или A<sub>2</sub>, тогава пациентът се класифицира в съответната подгрупа с условна степен на принадлежност 0.9 ( $\mu_{A_1/A} = 0.9$  или  $\mu_{A_2/A} = 0.9$ ). Алгоритъмът приключва.

5. Нека пациентът бъде класифициран в група A съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА. Пациентът няма много значима (високостепенна) ИМР. До този момент се знае, че предоперативният профил на пациента не съвпада с никой от типичните вторични профили за подгрупи A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub>. Тогава решението за класифицирането му ще се основава на експертното решение на НТ. Това решение се основава от една страна на ехокардиографските характеристики (измервания), които могат да покажат стабилно или компрометирано състояние на левите сърдечни структури, а от друга – на степента на прогресиране на промените в ЛП и ЛК в следствие на исхемичното ремоделиране. Значение има общото състояние на пациента и наличието на съпътстващи заболявания.

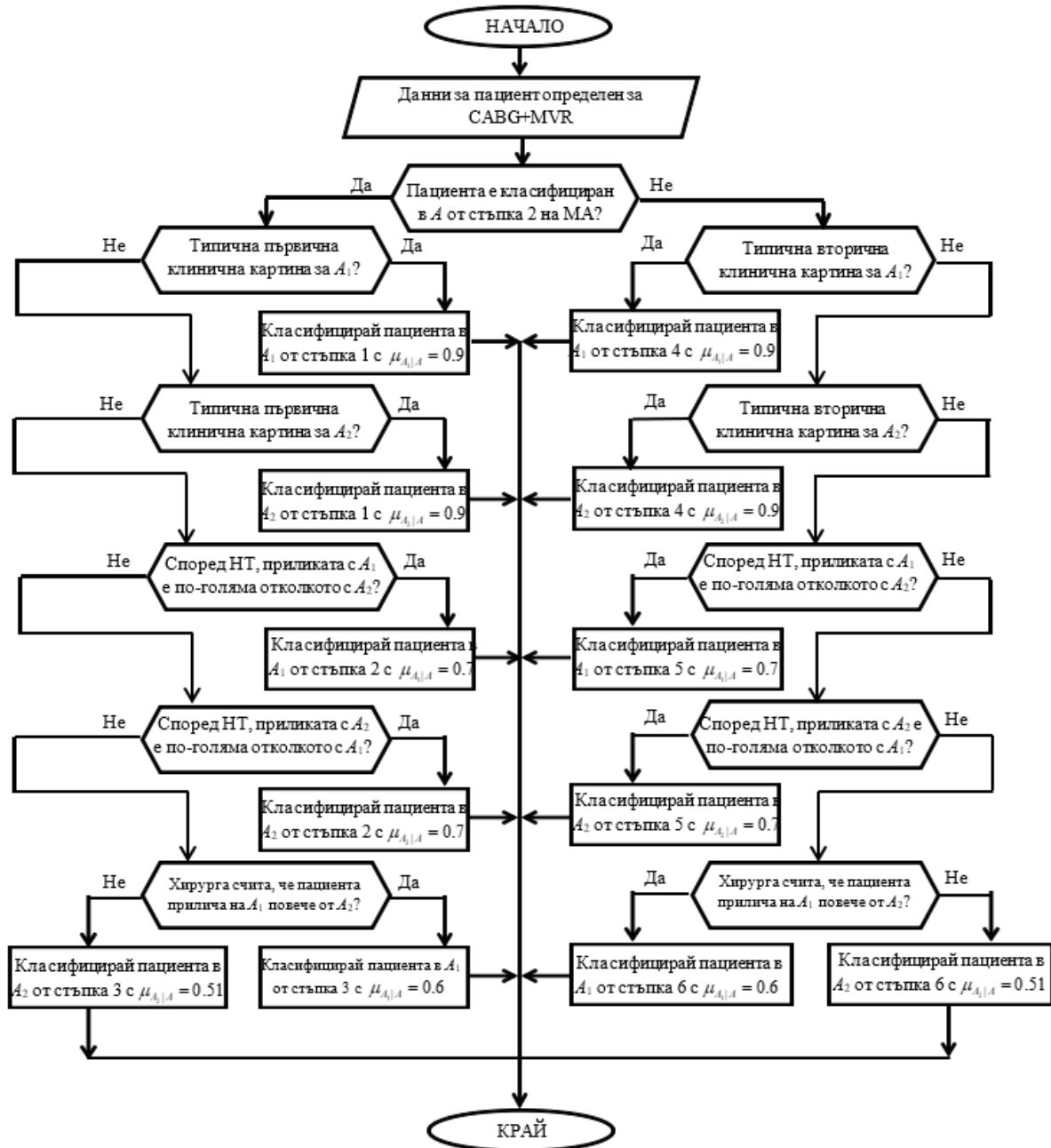
НТ трябва да прецени (използвайки експертните си познания) кой е типичният вторичен профил (за подгрупи A<sub>1</sub> или A<sub>2</sub>), който е най-близък до състоянието на пациента. Ако има консенсус, тогава пациентът се класифицира в съответната подгрупа с условна степен на принадлежност 0.7 ( $\mu_{A_1/A} = 0.7$  или  $\mu_{A_2/A} = 0.7$ ). Алгоритъмът приключва.

6. Нека пациентът бъде класифициран в група A съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА. Той няма много високостепенна ИМР. Към момента е известно, че предоперативния профил на пациента не съвпада с нито един от типичните вторични профили за подгрупи A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub> и Heart Team не е постигнал консенсус по отношение на избора на оперативната интервенция. В такъв случай опериращият хирург трябва да вземе окончателното решение .

Опериращият хирург трябва да прецени (използвайки експертните си познания) кой е типичният вторичен профил (за подгрупи A<sub>1</sub> или A<sub>2</sub>), който е най-близък до състоянието на пациента. След това пациентът се класифицира в съответната подгрупа

с условна степен на принадлежност 0.6 ( $\mu_{A_1/A} = 0.6$ ) или 0.51 ( $\mu_{A_2/A} = 0.51$ ). Алгоритъмът приключва.

Блок-схемата за развития спомагателен алгоритъм за A (Auxiliary Algorithm for A) (AAA) е представена на фигура 4.13:



Фигура 4.13: Блок схема на развития спомагателен алгоритъм за A (Auxiliary Algorithm for A) (AAA)

Обосновката на ААА се основава на следните три медицински аспекта:

- ❖ Ако исхемичното ремоделиране на сърцето е в сравнително ранен стадий, тогава класификацията в подгрупа  $A_1$  е несъмнена.
- ❖ Ако исхемичното ремоделиране на сърцето е в сравнително напреднал стадий, тогава класификацията в подгрупа  $A_2$  също е несъмнена.
- ❖ Ако пациентът е класифициран в група  $A$  съгласно стъпка 2 от МА, то той/тя е със сравнително по-висока степен на ИМР спрямо тази, която би могъл да има, ако е класифициран в група  $A$  съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА. Следователно, ако исхемичното ремоделиране на сърцето е авансирало, тогава пациентът, който е класифициран в група  $A$  съгласно стъпка 2 от МА, трябва да бъде разпределен в подгрупа  $A_2$ , докато пациентът, класифициран в група  $A$  съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА, трябва да бъде разпределен в подгрупа  $A_1$ .

### 4.2.3 Информационно класифициране на пациентите от група $B$

За да се справим с проблема колко типичен е даден пациент за група  $B$ , освен определянето на подгрупата, трябва да оценим и степента на принадлежност към съответната подгрупа за всеки пациент.

Определянето на степените на принадлежност има важна практическа полза. Нека пациент  $X$  бъде причислен към подгрупа  $B_1$  със степен на принадлежност 0.7, а пациент  $Y$  - към същата подгрупа със степен на принадлежност 1. Няма смисъл да се приема, че характеристиките на тези двама пациенти ще имат еднакво влияние при формирането на характеристиките на подгрупа  $B_1$ . Ако моделираме проблема с помощта на чисти (класически) множества, тогава двамата пациенти ще имат еднаква тежест при формирането на обобщените характеристики на подгрупа  $B_1$ . Ако използваме размити множества, тогава характеристиките на пациента  $Y$  ще имат по-голяма тежест при формирането на обобщените характеристики на подгрупа  $B_1$ , отколкото тези на пациента  $X$ .

**V.** За целта е създаден РАЗМИТ СПОМАГАТЕЛЕН АЛГОРИТЪМ ЗА  $B$  (Auxiliary Algorithm for  $B$ ) (ААВ) и определяне на условната степен на принадлежност

Според МА пациентите с изолирана реваскуларизация (АКБ) могат да бъдат класифицирани в група  $B$  по пет различни начина, съответно в стъпки 1, 3, 4, 5 и 6. Очевидно е, че група  $B$  е силно нехомогенна. За целите на настоящото проучване тези пациенти ще бъдат допълнително разделени (за яснота на информацията) на две подгрупи –  $B_1$  и  $B_2$ . В подгрупа  $B_1$  ще бъдат включени пациентите със сравнително запазено общо състояние и функция на сърцето, при които очакванията са, че реваскуларизацията (без допълнителни рискове от комбинирана операция) ще доведе до значително подобряване на състоянието на сърцето (с евентуално последващо обратно ремоделиране на левите сърдечни структури), което ще позволи връщането на пациента към нормален начин на живот. Подгрупа  $B_2$  ще включва пациенти със сравнително влошено състояние на сърцето и общ статус, със субективно оценена вероятна продължителност на живота под 4 години, при които целта е да се използва възможно най-малко инвазивната операция за лечение на ИБС и сърдечната

недостатъчност, която е резултат от ИБС, усложнена с ИМР. Част от тези пациенти могат да бъдат оперирани без кардио-пулмонален байпас (off pump coronary artery bypass – OPCAB), за да се направи операцията възможно най-малко инвазивна. При други пациенти целта ще бъде да се контролира клиничното състояние на нестабилна ангина пекторис (НАП, unstable angina – UA).

От информационна гледна точка тази задача може да се опише, като размито разделяне на две подгрупи –  $B_1$  (сравнително запазен статус) и  $B_2$  (сравнително увреден статус) на пациенти с ИБС, усложнена с ИМР, класифицирани за изолирана реваскуларизация (АКБ), т.е. класифицирани в група  $B$ . По време на класификацията трябва да се намери степента на принадлежност на пациента към подгрупата, в която е класифициран, при условие че последният със сигурност принадлежи към група  $B$  ( $\mu_{B_1/B}$  или  $\mu_{B_2/B}$ ). Друга интерпретация е да приемем, че по време на алгоритъма ААВ, група  $B$  е чисто множество и пациентите принадлежат към него. Трето също толкова валидно тълкуване е да се приеме, че търсим степента на принадлежност на пациента към подгрупата, в която е класифициран, ако приемем, че пациента е класифициран в група  $B$  с  $\mu_B=1$ . Първата интерпретация е достатъчно ясна, но независимо от интерпретацията величините ( $\mu_{B_1/B}$  и  $\mu_{B_2/B}$  ще се наричат условни степени на принадлежност към съответната подгрупа.

Информационната задача за разделяне на пациентите от група  $B$  на две подгрупи е формирана с помощта на *7-стъпков спомагателен алгоритъм за  $B$* :

1. Нека пациентът бъде класифициран в група  $B$  съгласно стъпка 1 от МА, например той е в сериозно увредено общо и/или медицинско състояние. Пациентът се класифицира в подгрупа  $B_2$  с условна степен на принадлежност 1 ( $\mu_{B_2/B}=1$ ). Алгоритъмът приключва.

2. Нека пациентът бъде класифициран в група  $B$  съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА. Пациентът не е в много увредено здравословно състояние и има значима, но не висока от умерена исхемична митрална регургитация. Класифицирането се извършва чрез определяне на серия от клинични оценки и ехокардиографски измервания, които формират типичния първичен профил на пациентите от подгрупи  $B_1$  и  $B_2$ .

Типичният първичен профил за подгрупа  $B_1$  включва:

- а) Стабилна ангина пекторис;
- б) Липса на предходен инфаркт на миокарда;
- в) ФИ поне 45 %;
- г) Добро общо здравословно състояние;
- д) Липса на съпътстващи заболявания, които влошават прогнозата;
- е) Липса на ограничения за операция с екстракорпорално кръвообръщение (ЕКК, СРВ);
- ж) Индекс на крайния диастолен обем на лявата камера (LVEDVi) до 75 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- з) Индекс на крайния систолен обем на лявата камера (LVESVi) до 35 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;

и) Индекс на обема на лявото предсърдие (LAVi) до 35 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.

Типичният първичен профил за подгрупа  $B_2$  включва:

- а) Нестабилна ангина пекторис;
- б) Прекаран инфаркт на миокарда или наличие на остър/подостър инфаркт на миокарда;
- в) ФИ до 40%;
- г) Не много добро общо здравословно състояние;
- д) Наличие на съпътстващи заболявания, които влошават прогнозата;
- е) Относителни противопоказания за извършване на операция с ЕКК (СРВ).
- ж) Индекс на крайния диастолен обем на лявата камера (LVEDVi) поне 80 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- з) Индекс на крайния систолен обем на лявата камера (LVESVi) поне 40 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- и) Индекс на обема на лявото предсърдие (LAVi) поне 40 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.

Ако предоперативният профил на пациента съвпада с някой от типичните първични профили за подгрупи  $B_1$  или  $B_2$ , тогава пациентът се класифицира в съответната подгрупа с условна степен на принадлежност 0.9 ( $\mu_{B_1/B} = 0.9$  или  $\mu_{B_2/B} = 0.9$ ). Алгоритъмът приключва.

3. Нека пациентът е класифициран в група  $B$  съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА. Пациентът не е в много увредено общо и медицинско състояние и има значима, но не високостепенна ИМР. Известно до този момент е, че предоперативният му профил не съвпада с никой от типичните профили за подгрупи  $B_1$  и  $B_2$ . При това положение решението за класифицирането на пациента се базира на експертната оценка на Heart Team (НТ). Тази оценка зависи от една страна от ехокардиографския профил на този пациент (дали има задоволителна и стабилна, или компрометирана сърдечна функция и характеристики на сърдечните структури – най-вече лява камера и ляво предсърдие, както и степента на прогресия на промените в сърдечните кухини, резултат на исхемичното ремоделиране на миокарда). От друга страна, оценката зависи от общото състояние и наличието на значими съпътстващи заболявания, които могат да повлияят прогнозата за резултата от лечението.

НТ трябва да прецени (използвайки експертните си познания) кой е типичният първичен профил (за подгрупи  $B_1$  или  $B_2$ ), който е най-близък до състоянието на пациента. Ако има консенсус, тогава пациентът се класифицира в съответната подгрупа с условна степен на принадлежност 0.7 ( $\mu_{B_1/B} = 0.7$  или  $\mu_{B_2/B} = 0.7$ ). Алгоритъмът приключва.

4. Нека пациентът е класифициран в група  $B$  съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА. Пациентът не е в много увредено общо и медицинско състояние и има значима, но не по-висока от умерена степен ИМР. Известно до този момент е, че предоперативният му профил не съвпада с никой от типичните профили за подгрупи  $B_1$  и  $B_2$  и НТ не е

постигнал консенсус. При това положение окончателното решение за класифицирането на пациента се взема от хирурга. Оперираният хирург трябва да прецени (използвайки експертните си познания) кой е типичният първичен профил (за подгрупи  $B_1$  или  $B_2$ ), който е най-близък до състоянието на пациента. След това пациентът се класифицира в съответната подгрупа с условна степен на принадлежност  $\mu_{B_1/B} = 0.6$  или  $\mu_{B_2/B} = 0.51$ . Алгоритъмът приключва.

5. Нека пациентът е класифициран в група  $B$  съгласно стъпка 3 от МА. Пациентът не е в много увредено общо и медицинско състояние и има значима, лека до умерена ИМР. Класифицирането се прави чрез отчитане на общото състояние и измерване на серия от параметри, чрез което да се установи дали състоянието на пациента съответства на типичния вторичен профил за подгрупа  $B_1$  или  $B_2$ , както е посочено по-долу.

Типичният вторичен профил за подгрупа  $B_1$  включва:

- а) Липса на предходен инфаркт на миокарда;
- б) ФИ поне 40 %;
- в) Добро общо здравословно състояние;
- г) Липса на съпътстващи заболявания, които влошават прогнозата;
- д) Липса на ограничения за провеждане на операция с ЕКК;
- е) Индекс на крайния диастолен обем на лявата камера (LVEDVi) до 80 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- ж) Индекс на крайния систолен обем на лявата камера (LVESVi) до 35 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- з) Индекс на обема на лявото предсърдие (LAVi) до 40 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.

Типичният вторичен профил за подгрупа  $B_2$  включва:

- а) Прекаран инфаркт на миокарда или наличие на остър/подостър инфаркт на миокарда;
- б) ФИ до 35%;
- в) Не много добро общо здравословно състояние;
- г) Наличие на съпътстващи заболявания, които влошават прогнозата;
- д) Относителни противопоказания за извършване на операция с ЕКК (CPB);
- е) Индекс на крайния диастолен обем на лявата камера (LVEDVi) поне 85 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- ж) Индекс на крайния систолен обем на лявата камера (LVESVi) поне 45 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.;
- з) Индекс на обема на лявото предсърдие (LAVi) поне 45 mL/m<sup>2</sup> B.S.A.

Ако предоперативният профил на пациента съвпада с някой от типичните вторични профили за подгрупи  $B_1$  или  $B_2$ , тогава пациентът се класифицира в съответната подгрупа с условна степен на принадлежност 0.9 ( $\mu_{B_1/B} = 0.9$  или  $\mu_{B_2/B} = 0.9$ ). Алгоритъмът приключва.

6. Нека пациентът е класифициран в група  $B$  съгласно стъпка 3 от МА. Пациентът не е в много увредено общо и медицинско състояние и има значима, лека до умерена ИМР. Известно до този момент е, че предоперативният му профил не съвпада с никой от типичните профили за подгрупи  $B_1$  и  $B_2$ . При това положение решението за класифицирането на пациента се базира на експертната оценка на НТ. Тази оценка зависи от една страна от ехокардиографския профил на този пациент (дали има задоволителна и стабилна или компрометирана сърдечна функция и характеристики на сърдечните структури – най-вече лява камера и ляво предсърдие, както и степента на прогресия на промените в сърдечните кухини, резултат на исхемичното ремоделиране на миокарда). От друга страна, оценката зависи от общото състояние и наличието на значими съпътстващи заболявания, които могат да повлияят прогнозата за резултата от лечението.

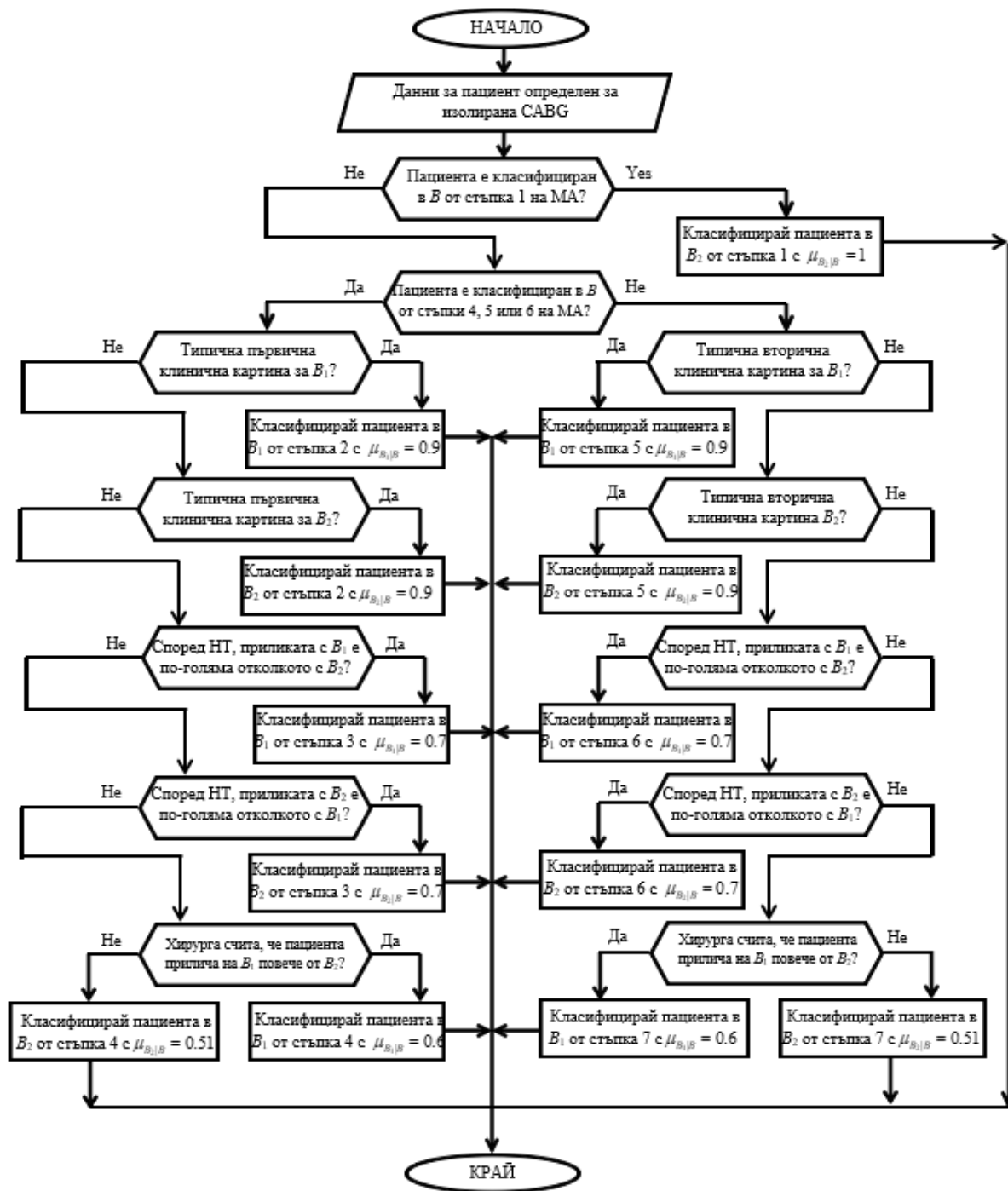
НТ трябва да прецени (използвайки експертните си познания) кой е типичният вторичен профил (за подгрупи  $B_1$  и  $B_2$ ), който е най-близък до състоянието на пациента. Ако има консенсус, тогава пациентът се класифицира в съответната подгрупа с условна степен на принадлежност 0.7 ( $\mu_{B_1/B} = 0.7$  или  $\mu_{B_2/B} = 0.7$ ). Алгоритъмът приключва.

7. Нека пациентът е класифициран в група  $B$  съгласно стъпка 3 от МА. Пациентът не е в много увредено общо и медицинско състояние и има значима, но не по-висока от умерена степен ИМР. Известно до този момент е, че предоперативният му профил не съвпада с никой от типичните профили за подгрупи  $B_1$  и  $B_2$  и Heart Team не е постигнал консенсус. При това положение окончателното решение за класифицирането на пациента се взема от хирурга.

Оперирацията хирург трябва да прецени (като използва експертните си познания) кой е типичният вторичен профил (за подгрупи  $B_1$  или  $B_2$ ), който е най-близък до състоянието на пациента. След това пациентът се класифицира в съответната подгрупа с условна степен на принадлежност  $\mu_{B_1/B} = 0.6$  или  $\mu_{B_2/B} = 0.51$ . Алгоритъмът приключва.

Блок-схемата за размития спомагателен алгоритъм за  $B$  (Auxiliary Algorithm for  $B$ ) (ААВ) е представена на фигура 4.14:





Фигура 4.14: Блок схема на развития спомагателен алгоритъм за  $B$  (Auxiliary Algorithm for  $B$ ) (AAB)

Обосновката на ААВ се основава на следните шест медицински аспекта:

- ❖ Ако пациентът е класифициран в група  $B$  съгласно стъпка 1 на МА, тогава пациентът е със силно влошено медицинско състояние и класификацията в подгрупа  $B_2$  е несъмнена;

- ❖ Ако исхемичното ремоделиране на сърцето е в ранен стадий, тогава класификацията в подгрупа  $B_1$  е несъмнена за пациент, класифициран в група  $B$  съгласно стъпки 3, 4, 5 или 6 на МА;
- ❖ Ако исхемичното ремоделиране на сърцето е в сравнително напреднал стадий, тогава класификацията в подгрупа  $B_2$  също е несъмнена за пациенти, класифицирани в група  $B$  съгласно стъпки 3, 4, 5 или 6 от МА;
- ❖ Ако пациента е класифициран в група  $B$  съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА, тогава той има значително по-високостепенна МР, отколкото ако е класифициран в група  $B$  съгласно стъпка 3 от МА. Следователно, ако исхемичното ремоделиране на сърцето е авансирало, тогава пациент класифициран в група  $B$  съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА, трябва да бъде класифициран в подгрупа  $B_2$ , докато пациент, класифициран в група  $B$  съгласно стъпка 3 от МА, трябва да бъде класифициран в подгрупа  $B_1$ ;
- ❖ ИМР на пациент, класифициран в група  $B$  съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА, е значително по-нискостепенна от тази на пациент, класифициран в група  $A$  съгласно стъпка 2 от МА. Във втория случай обаче намаляването на МР е една от целите на оперативното лечение, докато в първия случай ИМР ще се третира като усложнение на изолираната реваскуларизация. Поради всички тези съображения типичните първични профили за подгрупи  $B_1$  и  $B_2$  са подобни на типичните първични профили за подгрупи  $A_1$  и  $A_2$ .
- ❖ ИМР на пациент, класифициран в група  $B$  съгласно стъпка 3 от МА, е значително по-нискостепенна от тази на пациент, класифициран в група  $A$  съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА. Във втория случай обаче намаляването на ИМР е една от целите на оперативното лечение, докато в първия случай ИМР ще се третира като усложнение на изолираната реваскуларизация. Поради всички тези съображения типичните вторични профили за подгрупи  $B_1$  и  $B_2$  са подобни на типичните вторични профили за подгрупи  $A_1$  и  $A_2$ .

Блок-схемата за ААВ е дадена на фигура 4.2.3.АВ

Като резултат трите алгоритъма дават степента на принадлежност на всеки пациент към размитата подгрупа, в която той е класифициран. Това ще позволи да се формират четири размити извадки от данни за пациента за всеки измерен параметър (т.е. по една за всяка подгрупа). По този начин ще се справим и с три основни трудности при оценката на ефекта от ПЛМК:

- 1) Традиционно класификацията на пациентите се прави количествено и няма конкретна мярка за това колко типичен е даден пациент за дадена група;
- 2) Групите не са хомогенни и тяхното сравнение е значително усложнено;
- 3) Класификацията към всяка група се извършва въз основа на оценка на общия медицински статус на всеки отделен пациент и са възможни грешки, тъй като задачата е информационно много сложна.

#### **4.2.4 Изчисляване на степента на принадлежност към подгрупата**

След като сме определили групата на даден пациент чрез основния алгоритъм (МА) и условната му принадлежност към подгрупите  $A_1$  и  $A_2$  чрез спомагателен

алгоритъм (AAA) и  $B_1$  и  $B_2$  съответно чрез спомагателен алгоритъм (AAB), изчисляваме степента им на принадлежност към съответната подгрупа. Ако пациентът е класифициран в  $A_1$ , тогава  $\mu_A$  е известен от МА и  $\mu_{A_1/A}$  е известен от AAA. Ако пациента е класифициран в  $A_2$ , тогава  $\mu_A$  е известен от МА и  $\mu_{A_2/A}$  е известен от AAA. Ако пациентът е класифициран в  $B_1$ , тогава  $\mu_B$  е известен от МА и  $\mu_{B_1/B}$  е известен от AAB. Ако пациента е класифициран в група  $B_2$ , то  $\mu_B$  е известен от МА и  $\mu_{B_2/B}$  е известен от AAB. Трябва да оценим степента на принадлежност  $\mu$  на пациента към подгрупата, към която е класифициран.

Например, ако пациента трябва да бъде класифициран в размитата подгрупа  $B_1$ , то тогава е необходимо той да е член на размитата група  $B$  и едновременно с това да е член на размитата подгрупа  $B_1$ , ако той принадлежи към групата  $B$  със сигурност. Ето защо трябва да използваме размито пресичане, известно още като t-норма (което е съкращение от триъгълна норма), за да изчислим степента на принадлежност към това пресичане, като използваме степените на принадлежност към двете гореспоменати размити множества [GJ K. et al., 1995]. t-нормата в някаква степен е обобщение на операцията пресичане на две чисти множества, по същия начин, по който степента на принадлежност е обобщение на индикаторната функция на размитото множество. Последната е равна на 1 за всеки елемент на чистото множество и на 0 за всеки неелемент на чистото множество. Съществуват неизброимо много t-норми [Klement P. et al., 2004]. Въпреки това четири t-норми се считат за основни и са широко приети от общността на размитата теория: стандартна t-норма (известна още като минимална t-норма), драстична t-норма, t-норма на Лукашевич (Lukasiewicz t-norm) и мултипликативна t-норма (product t-norm) [E.P. K., 2000; Klir G., 2006]. Избрахме да използваме мултипликативна t-норма, за да изчислим степента на принадлежност на обект към размитото множество  $Z$ , ако последното е пресечна точка на размитите множества  $X$  и  $Y$  и степените на принадлежност на обекта към  $X$  и  $Y$  са съответно и:

$$\mu_Z = T_{prod}(\mu_X, \mu_Y) = \mu_X \mu_Y \quad (4.1)$$

Тогава степените на принадлежност на даден пациент към подгрупата, към която е класифициран, могат да се изчислят, като се използва съответната формула от четирите, дадени по-долу:

$$\mu_{A_1} = T_{prod}(\mu_A, \mu_{A_1/A}) = \mu_A \mu_{A_1/A} \quad (4.2)$$

$$\mu_{A_2} = T_{prod}(\mu_A, \mu_{A_2/A}) = \mu_A \mu_{A_2/A} \quad (4.3)$$

$$\mu_{B_1} = T_{prod}(\mu_B, \mu_{B_1/B}) = \mu_B \mu_{B_1/B} \quad (4.4)$$

$$\mu_{B_2} = T_{prod}(\mu_B, \mu_{B_2/B}) = \mu_B \mu_{B_2/B} \quad (4.5)$$

Избрахме мултипликативната t-норма (4.1) поради три причини:

Първата причина е свързана с необходимите свойства на t-нормата в този случай. Очевидно е, че t-нормата трябва да бъде дефинирана за всяко  $\mu_X \in [0,1]$  и  $\mu_Y \in [0,1]$ . Тя трябва да се променя безкрайно малко, ако някой от входовете се променя безкрайно малко. Такава t-норма се нарича непрекъсната [De Baets V. et al., 2001]. Естествено е да се изисква да нараства стриктно с нарастването на някое от  $\mu_X$  и  $\mu_Y$ . Последното изискване е много важно за степените на принадлежност в (4.2) - (4.5). Такава t-норма е известна още като строго монотонна. Ако една t-норма е непрекъсната и строго монотонна, то тя е известна като строга t-норма. Сред четирите основни t-норми само мултипликативната t-норма е строга.

Втората причина е, че с помощта на мултипликативната t-норма можем да получим резултати, които са еднакво добре приложими както за функции на принадлежност, така и за субективни вероятности. По този начин можем да заобиколим проблема за интерпретацията на  $\mu_{A_1}$ ,  $\mu_{A_2}$ ,  $\mu_{B_1}$  и  $\mu_{B_2}$ .

Третата причина е, че отсъствието на идемпотентност е без значение в нашия контекст. Свойството за идемпотентност на t-нормата се отнася до ситуация, в която  $X$  и  $Y$  съвпадат и тогава  $Z$ , като тяхно сечение, също съвпада с тях. Така че  $\mu_X$ ,  $\mu_Y$  и  $\mu_Z$  трябва да са равни за всеки обект, защото в тази ситуация те представляват степените на принадлежност на обекта към едно и също размито множество  $X \equiv Y \equiv Z$ . И така, свойството за идемпотентност изисква  $\mu_X = T(\mu_X, \mu_X)$ , което очевидно не е вярно за мултипликативната t-норма. Въпреки това ние прилагаме мултипликативната t-норма само във формули (4.2) до (4.5). В тези формули размитата група  $A$  винаги е различна от размитите подгрупи  $A_1$  и  $A_2$ , при условие че пациентите са класифицирани в група  $A$  със сигурност. Същото се отнася и за група  $B$  и подгрупите  $B_1$  и  $B_2$ . Ето защо основният недостатък на мултипликативната t-норма (липсата на идемпотентност), е напълно несъществен в нашия контекст.

#### 4.2.5 Оценка на качеството на размитите алгоритми

Както беше споменато в предишните раздели, предоперативните данни бяха подложени на МА, ААА и ААВ. Степените на принадлежност, използвани при МА, ААА и ААВ, са оптимизирани, за да се постигне минимално разминаване с "абсолютната" класификация. Пациентите със степени на принадлежност към тяхната подгрупа, по-малки от 0.5, са обявени за аутлайери. Ниският праг би довел до създаването на по-големи, но по-малко хомогенни подгрупи от пациенти. Високият праг би довел до по-хомогенни, но по-малки подгрупи. Прагът от 0.5 е подходящ компромис между целите да се получат хомогенни подгрупи и да се получат големи подгрупи. При подобно проучване изследователите могат да изберат различен праг.

Всеки пациент, класифициран чрез стъпка 6 от МА, или стъпка 6 при ААА, или стъпка 4 при ААВ, се оказва аутлайер. Няма пациент класифициран чрез стъпка 3 на ААА. Единствените двама пациенти класифицирани чрез стъпка 7 на ААВ са близо до аутлайерите, без алгоритмите да могат да ги идентифицират точно, въпреки че тяхната

степен на принадлежност от 0.51 е много близо до прага от 0.5. Това е отличен резултат, тъй като дори Heart Team не успява да постигне консенсус относно класификацията на такива пациенти. Такива пациенти са общо 14 в проучването, 12 от които са аутлайери. Алгоритмите определиха общо 24 допълнителни аутлайери, за които има пълно съответствие между прогнозите на размития алгоритъм и "абсолютната" класификация.

МА е приложен върху общата извадка от 169 пациенти. От тях 87 са класифицирани в  $A$ , а 82 - в  $B$ . Изчислени са степените на принадлежност към  $A$  или  $B$  ( $\mu_A$  или  $\mu_B$  съответно) за всеки пациент.

ААА е приложен върху извадката от 87 пациенти, класифицирани в  $A$ . От тях 34 са класифицирани в  $A_1$  и 53 в  $A_2$ . Условните степени на принадлежност към  $A_1$  или  $A_2$  ( $\mu_{A_1/A}$  или  $\mu_{A_2/A}$  съответно) за всеки пациент от група  $A$  са изчислени с помощта на формула (4.2) или формула (4.3).

ААВ беше приложена върху извадка от 82 пациенти, класифицирани в  $B$ . От тях 43 бяха класифицирани в  $B_1$  и 39 в  $B_2$ . Условните степени на принадлежност към  $B_1$  или  $B_2$  ( $\mu_{B_1/B}$  или  $\mu_{B_2/B}$  съответно) за всеки пациент от група  $B$  са изчислени с помощта на (4.4) или (4.5).

Всички 34-ма пациенти, класифицирани в група  $A_1$ , са допълнително обозначени с локални подгрупови индекси -  $(A_1,1)$ ,  $(A_1,2)$ , ...,  $(A_1,34)$ . ААА класифицира 34-та пациенти в подгрупа  $A_1$ , както следва: 5 бяха класифицирани в стъпка 1, 4 - в стъпка 2, нито един - в стъпка 3, 14 - в стъпка 4, 10 - в стъпка 5 и 1 - в стъпка 6. Средната степен на принадлежност към подгрупа  $A_1$  е 0.660. От тези пациенти 6 принадлежат към подгрупа  $A_1$  със степен на принадлежност по-ниска от 0.5 ( $\mu_{A_1} < 0.5$ ) и са определени като аутлайери, обозначени с  $(A_1,29)$ ,  $(A_1,30)$ , ... ,  $(A_1,34)$ . Тяхната средна степен на принадлежност е:

$$E\mu_{A_1}^{out} = \frac{1}{6} \sum_{i=29}^{34} \mu_{A_1}^{(A_1,i)} = 0.468$$

Останалите неаутлаъери формират размита извадка за  $A_1$  от 28 пациенти със средна степен на принадлежност:

$$E\mu_{A_1}^{in} = \frac{1}{28} \sum_{i=1}^{28} \mu_{A_1}^{(A_1,i)} = 0.701$$

Средната степен на принадлежност към подгрупа  $A_1$  е:

$$E\mu_{A_1} = \frac{1}{36} \sum_{i=1}^{36} \mu_{A_1}^{(A_1,i)} = \frac{28E\mu_{A_1}^{in} + 6E\mu_{A_1}^{out}}{28 + 6} = 0.660$$

Всички 53-ма пациенти, класифицирани в група  $A_2$ , са допълнително обозначени с локални подгрупови индекси -  $(A_2,1)$ ,  $(A_2,2)$ , ...,  $(A_2,53)$ . ААА класифицира 53 пациенти в подгрупа  $A_2$ , както следва: 12 са класифицирани в стъпка 1, 17 - в стъпка 2, нито един - в стъпка 3, 9 - в стъпка 4, 13 - в стъпка 5 и 2 - в стъпка 6. От тези пациенти 10 принадлежат към подгрупа  $A_2$  със степен на принадлежност по-ниска от 0.5 ( $\mu_{A_2} < 0.5$ ) и са определени като аутлайери, обозначени с  $(A_2,44)$ ,  $(A_2,45)$ , ... ,  $(A_2,53)$ . Тяхната средна степен на принадлежност е:

$$E\mu_{A_2}^{out} = \frac{1}{10} \sum_{i=44}^{53} \mu_{A_2}^{(A_2,i)} = 0.435$$

Останалите неаутлайери формират размита извадка за  $A_2$  от 43 пациенти със средна степен на принадлежност:

$$E\mu_{A_2}^{in} = \frac{1}{43} \sum_{i=1}^{43} \mu_{A_2}^{(A_2,i)} = 0.758$$

Средната степен на принадлежност към подгрупа  $A_2$  е:

$$E\mu_{A_2} = \frac{1}{53} \sum_{i=1}^{53} \mu_{A_2}^{(A_2,i)} = \frac{43E\mu_{A_2}^{in} + 10E\mu_{A_2}^{out}}{43 + 10} = 0.697$$

43-мата пациенти, класифицирани в подгрупа  $B_1$ , са допълнително обозначени с локални подгрупови индекси -  $(B_1,1)$ ,  $(B_1,2)$ , ...,  $(B_1,43)$ . ААВ класифицира 43-та пациенти в подгрупа  $B_1$ , както следва: нито един не е класифициран в стъпка 1, 9 са класифицирани в стъпка 2, 14 в стъпка 3, нито един в стъпка 4, 16 в стъпка 5, 4 в стъпка 6 и нито един в стъпка 7. От тези пациенти 6 принадлежат към подгрупа  $B_1$  със степен на принадлежност по-ниска от 0.5 ( $\mu_{B_1} < 0.5$ ) и са определени като аутлайери, обозначени с  $(B_1,38)$ ,  $(B_1,39)$ , ... ,  $(B_1,43)$ . Тяхната средна степен на принадлежност е:

$$E\mu_{B_1}^{out} = \frac{1}{6} \sum_{i=38}^{43} \mu_{B_1}^{(B_1,i)} = 0.468$$

Останалите неаутлайери формират размита извадка за  $B_1$  от 37 пациенти със средна степен на принадлежност:

$$E\mu_{B_1}^{in} = \frac{1}{37} \sum_{i=1}^{37} \mu_{B_1}^{(B_1,i)} = 0.788$$

Средната степен на принадлежност към подгрупа  $B_1$  е:

$$E\mu_{B_1} = \frac{1}{43} \sum_{i=1}^{43} \mu_{B_1}^{(B_1,i)} = \frac{37E\mu_{B_1}^{in} + 6E\mu_{B_1}^{out}}{37 + 6} = 0.744$$

39-те пациенти, класифицирани в подгрупа  $B_2$ , са допълнително обозначени с локални подгрупови индекси -  $(B_2,1)$ ,  $(B_2,2)$ , ...,  $(B_2,39)$ . ААВ класифицира 39 пациенти в подгрупа  $B_2$ , както следва: 10 бяха класифицирани в стъпка 1, 2 в стъпка 2, 13 в стъпка 3, 6 в стъпка 4, нито един в стъпка 5, 6 в стъпка 6 и 2 в стъпка 7. От тези пациенти 14 принадлежат към подгрупа  $B_2$  със степен на принадлежност по-ниска от 0.5 ( $\mu_{B_2} < 0.5$ ) и са определени като аутлайери, обозначени с  $(B_2,26)$ ,  $(B_2,27)$ , ...,  $(B_2,39)$ . Тяхната средна степен на принадлежност е:

$$E\mu_{B_2}^{out} = \frac{1}{11} \sum_{i=26}^{39} \mu_{B_2}^{(B_2,i)} = 0.403$$

Останалите неаутлайери формират размита извадка за  $B_2$  от 25 пациенти със средна степен на принадлежност:

$$E\mu_{B_2}^{in} = \frac{1}{25} \sum_{i=1}^{25} \mu_{B_2}^{(B_2,i)} = 0.792$$

Средната степен на принадлежност към подгрупа  $B_2$  е:

$$E\mu_{B_2} = \frac{1}{39} \sum_{i=1}^{39} \mu_{B_2}^{(B_2,i)} = \frac{25E\mu_{B_2}^{in} + 14E\mu_{B_2}^{out}}{25 + 14} = 0.653$$

МА е класифицирал 87 пациенти от група А, както следва: 10 са класифицирани в стъпка 1, нито един в стъпка 2, 28 – в стъпка 3, 21 - в стъпка 4, 18 - в стъпка 5 и 5 - в стъпка 6. Средната степен на принадлежност към тяхната съответстваща подгрупа е:

$$E\mu_A = \frac{1}{87} \left( \sum_{i=1}^{34} \mu_{A_1}^{(A_1,i)} + \sum_{i=1}^{53} \mu_{A_2}^{(A_2,i)} \right) = \frac{34E\mu_{A_1} + 53E\mu_{A_2}}{34 + 53} = 0.683$$

От тези пациенти 16 (6 от подгрупа  $A_1$  и 10 от подгрупа  $A_2$ ) са обявени за аутлайери, тъй като съответната степен на принадлежност към техните подгрупи е по-ниска от 0.5 ( $\mu_{A_1}^{(A_1,i)} < 0.5$  или  $\mu_{A_2}^{(A_2,i)} < 0.5$ ). Средната им степен на принадлежност е:

$$E\mu_A^{out} = \frac{1}{16} \left( \sum_{i=29}^{34} \mu_{A_1}^{(A_1,i)} + \sum_{i=44}^{53} \mu_{A_2}^{(A_2,i)} \right) = \frac{6E\mu_{A_1}^{out} + 10E\mu_{A_2}^{out}}{6 + 10} = 0.446$$

Останалите неаутлайери формират размита извадка за А от 71 пациенти със средна степен на принадлежност, изчислена като:

$$E\mu_A^{in} = \frac{1}{71} \left( \sum_{i=1}^{28} \mu_{A_1}^{(A_1,i)} + \sum_{i=1}^{43} \mu_{A_2}^{(A_2,i)} \right) = \frac{28E\mu_{A_1}^{in} + 43E\mu_{A_2}^{in}}{28 + 43} = 0.736$$

МА е класифицирал 82 пациенти от група  $B$ , както следва: 10 са класифицирани в стъпка 1, нито един в стъпка 2, 28 в стъпка 3, 21 в стъпка 4, 18 в стъпка 5, 5 в стъпка 6 и нито един в стъпка 7. Средната степен на принадлежност към тяхната подгрупа е:

$$E\mu_B = \frac{1}{82} \left( \sum_{i=1}^{43} \mu_{B_1}^{(B_1,i)} + \sum_{i=1}^{39} \mu_{B_2}^{(B_2,i)} \right) = \frac{43E\mu_{B_1} + 39E\mu_{B_2}}{43+39} = 0.700$$

От тези пациенти 20 (6 от подгрупа  $B_1$  и 14 от подгрупа  $B_2$ ) са обявени за аутлайери, тъй като съответната степен на принадлежност към техните подгрупи е по-ниска от 0.5 ( $\mu_{B_1}^{(B_1,i)} < 0.5$  или  $\mu_{B_2}^{(B_2,i)} < 0.5$ ). Средната им степен на принадлежност е:

$$E\mu_B^{out} = \frac{1}{20} \left( \sum_{i=38}^{43} \mu_{B_1}^{(B_1,i)} + \sum_{i=26}^{39} \mu_{B_2}^{(B_2,i)} \right) = \frac{6E\mu_{B_1}^{out} + 14E\mu_{B_2}^{out}}{6+14} = 0.422$$

Останалите неаутлайери формират размита извадка за  $B$  от 62 пациенти със средна степен на принадлежност:

$$E\mu_B^{in} = \frac{1}{62} \left( \sum_{i=1}^{37} \mu_{B_1}^{(B_1,i)} + \sum_{i=1}^{25} \mu_{B_2}^{(B_2,i)} \right) = \frac{37E\mu_{B_1}^{in} + 25E\mu_{B_2}^{in}}{37+25} = 0.790$$

## 4.2.6 Алтернативни методи за класификация

### 4.2.6.1 Обща постановка

За да демонстрираме предимствата на предложените техники, подложихме нашите данни на други известни техники за класификация.

Конструирахме 8 класификатора, обозначени от  $C_1$  до  $C_8$ . Всички класификатори са Бейсови (Bayesian) (27) с еднакви априорни вероятности класифициращи пациентите в един от четири класа -  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $B_1$  или  $B_2$ . Когато максималната постериорна вероятност (posterior probability) е под 50%, пациентът се счита за аутлайер от  $A$  или  $B$  в зависимост от класа с максимална постериорна вероятност.

Ресубституционните грешки (resubstitution errors) [Fukunaga K., 1990] на тези класификатори са изчислени с помощта на тестова извадка от 169 пациенти, разпределени както следва - 28 в  $A_1$ , 43 в  $A_2$ , 37 в  $B_1$  и 23 в  $B_2$ , с 16 аутлайери от група  $A$  и 22 аутлайери от група  $B$ . Използваме ресубституционен метод за оценка на класификационното качество, тъй като той дава оценки с отлична дисперсия и генерира умерен брой аутлайери, което е оптимистична основа за сравнение с по-добри класификационни алгоритми.

Класификаторът  $C_1$  е наивен Бейсов класификатор, който работи с 15 независими дискретни признака и 12 независими непрекъснати признака всеки с



изглаждащо разпределение използващо кернели на Епанечников.  $C_1$  е обучен с извадка съдържаща всички 169 пациенти. Тестовата извадка съвпада с обучаващата.

Класификаторът  $C_2$  е наивен Бейсов класификатор работещ с 15 дискретни признака и 12 независими непрекъснати признака всеки с изглаждащо разпределение използващо кернели на Епанечников.  $C_2$  е обучен с извадка съдържаща 133 неаутлайери. Тестовите извадки съдържат всички 169 пациенти.

Класификаторът  $C_3$  е наивен Бейсов класификатор работещ с 15 дискретни признака и 12 независими дискретизирани непрекъснати признака.  $C_3$  е обучен с извадка съдържаща всички 169 пациенти. Тестовата извадка съвпада с обучаващата.

Класификаторът  $C_4$  е наивен Бейсов класификатор работещ с 15 дискретни признака и 12 независими дискретизирани непрекъснати признака.  $C_4$  е обучен с извадка съдържаща 133 неаутлайери. Тестовите извадки съдържат всички 169 пациенти.

Класификаторът  $C_5$  е Бейсов класификатор работещ с 15 дискретни признака и 12 мултинормални непрекъснати признака.  $C_5$  е обучен с извадка съдържаща всички 165 пациенти без липсващи данни. Тестовата извадка съвпада с обучаващата.

Класификаторът  $C_6$  е Бейсов класификатор работещ с 15 дискретни признака и 12 мултинормални непрекъснати признака.  $C_6$  е обучен с извадка съдържаща 131 неаутлайери без липсващи данни. Тестовите извадки съдържат всички 165 пациенти без липсващи данни.

Класификаторът  $C_7$  е Бейсов класификатор работещ с 15 дискретни признака и 12 мултинормални непрекъснати признака с еднаква ковариационна матрица.  $C_7$  е обучен с извадка съдържаща всички 165 пациенти без липсващи данни. Тестовата извадка съвпада с обучаващата.

Класификаторът  $C_8$  е Бейсов класификатор работещ с 15 дискретни признака и 12 мултинормални непрекъснати признака с еднаква ковариационна матрица.  $C_8$  е обучен с извадка съдържаща 131 неаутлайери без липсващи данни. Тестовите проби съдържат всички 165 пациенти без липсващи данни.

#### *4.2.6.2 Признаци използвани в класификацията*

*А. Дискретни признаци* – използвани са 15 дискретни признака

##### *1. Ангина пекторис*

Видът на АП (дискретен признак Angina\_Pectoris) При болшинството от пациентите се касае за стабилна АП, но има и такива с НАП. Най-често има корелация между степента и разпространението на атеросклеротичните промени на коронарните артерии, и проявите на АП. Има състояния, обаче при които е възможно ангинозната симптоматика да е туширана, като например дългогодишен диабет, или недобре контролиран такъв. В тези случаи е възможно клиничната картина да се доминира от

признаците на застойна сърдечна недостатъчност. При някои случаи, когато се касае за НАП, се налага оперативно лечение в ускорен порядък, което от своя страна се отразява на прогнозата. При тежка форма на ангина (висок клас АП), коронарната хипоперфузия дистално от стенозите може да доведе до хиберниране на исхемичния миокард, а това да се изяви със сегментна, по-рядко с дифузна хипокинезия на ЛК. Този механизъм може да задълбочи ИМР. Възможно е по време на ангинозен пристъп степента на МР да се увеличи дотолкова, че да се развие остра сърдечна недостатъчност с белодробен оток. Този вид ИМР намалява по степен значително след овладяването на ангината и сърдечната недостатъчност. Ако нарушенията в кинетиката на ЛК, намерени в зона, кръвоснабдявана от стенотично променена коронарна артерия, са обратими и по-слабо изразени или изчезващи след овладяването на ангинозния пристъп, това може да говори за жизнен миокард в тази зона с очакван положителен ефект от реваскуларизацията. Реваскуларизацията може да повлияе благоприятно МР и тя да намалее при пациенти с хиберниран миокард на ЛК. Най-вероятно това е механизмът, по който ИМР при пациентите с АП се повлиява благоприятно и намалява след изолирана реваскуларизация.

## 2. Спешност на операцията

Спешността на оперативната намеса (дискретен признак Emergency) е взета под внимание, защото оперативните интервенции, извършени в порядък на спешност, носят по-висок периоперативен риск за пациента. Това намира отражение и в системата за оценка на риска EUROScore. Най-често това са пациенти със стволова стеноза на ЛКА, пациенти с НАП или сърдечна недостатъчност от IV функционален клас по NYHA.

## 3. Предоперативна аритмия

Аритмията (дискретен признак Preoperative\_Arrhythmia), този признак отразява наличието на периоперативно перманентно или пристъпно предсърдно мъждене. Предсърдното мъждене, говори за по-тежки и с по-голяма давност исхемични промени в миокарда. Перманентното мъждене е по-характерно за пациенти с напреднало ремоделиране на левите сърдечни кухини и дилатирано ЛП. Това означава, че вероятността за значимо намаляване на размерите и обемите на левите сърдечни кухини след операцията, т.е. обратното им ремоделиране е по-малко вероятно при пациенти с това ритмично нарушение. Наред с това, наличието на аритмия повишава риска от тромбоемболични усложнения, както в ранния следоперативен период, така и в отдалечения. Появата ѝ удължава значително престоя в отделението за интензивно лечение, тъй като това става най-често 24 – 72 ч. след операцията, а медикаментозното ѝ овладяване обикновено отнема едно или две денонощия, рядко по-дълго. В случай, че не се възстанови синусовия ритъм, пациента трябва да остане на антикоагулантна терапия, която също има своите странични ефекти и рискове. Не на последно място по важност е и факта, че много пациенти трудно понасят аритмията, която сама по себе си задълбочава исхемията на миокарда.

#### 4. NYHA клас

Функционалният клас по NYHA (дискретен признак NYHA) е израз на способността на пациентите да се подлагат на натоварване в ежедневието си. Вероятно по тази причина това е един от най-универсалните показатели за способността на сърцето да отговори на изискванията на ежедневието, отразявайки по този начин сърдечната недостатъчност. Практически пациентите във II и III функционален клас имат ограничения в способността да се подлагат на натоварване, което при IV функционален клас е практически невъзможно – пациентите се затрудняват с изпълнението на обичайните си ежедневни активности. Отчитането на функционалния клас преди операцията и проследяването му в следоперативния период дава представа как се е повлиял пациента от лечението. Очаква се, че от обичайния за преди операцията III или дори IV ФК, пациентите следоперативно трябва да имат подобрене поне I или II класа, т.е. да бъдат във II или дори I ФК. Високият предоперативен ФК по NYHA се разглежда, като един от предоперативните фактори, влошаващи както периоперативната, така и дългосрочната прогноза при пациентите с ИБС и ИМР.

#### 5. Инфаркт на миокарда

Наличието и вида на прекаран МИ (дискретен признак MI) е важно за кардиологичното състояние на пациентите. Болшинството от включените в нашето проучване пациенти са в хроничната фаза на МИ, но има и такива в подостра и остра фаза. Пациентите с остър МИ се включват в проучването само ако са минали 7 и повече дни от началото му. По литературни данни, между 20 и 40% от пациентите с ОМИ се усложняват с някаква степен на МР. Това е особено характерно при задно-долен МИ, когато се засяга зоната на задно-медиалния папиларен мускул. Ремоделирането на ЛК с последващата ѝ дилатация в областта на инфаркта, или по-дифузно, се свързва с ИМР. Със сегментните промени в ЛК се свързва появата на асиметричен тетеринг – изместване латерално и дорзално на зоната, от която изхожда задно-медиалния папиларен мускул. Симетричен тетеринг на МК най-често има при преживяни преден и задно-долен МИ, или в напреднал стадий на исхемична кардиомиопатия, с дилатирана ЛК и изместени папиларни мускули, с увеличена дистанция между тях.

#### 6. Предшестваща PCI

Пациентите с предшестващите перкутанни процедури върху коронарните артерии (дискретен признак Previous\_PCI) са в относително малък процент в нашето проучване. Значението на този фактор се определя от все по-широкото разпространение на перкутанните коронарни интервенции, които са първи метод на избор за лечение при ОМИ. От една страна, тези процедури са допринесли за намаляване на смъртността от ОМИ повече от два пъти за последните години, но от друга страна е факта, че често след няколко такива интервенции контрактилитета на ЛК е силно подтиснат, тъй като всяка рестеноза или оклузия на стент води до по-

големи или по-малки миокардни лезии, лявокамерно ремоделиране и поява на различна степен на вторична ИМР.

## 7. Захарен диабет

Захарен диабет (дискретен признак Diabetes) има при много голяма част (повече от една трета) от пациентите с ИБС – това е един от големите рискови фактори за развитие на коронарна атеросклероза. Наред с това, коронарните артерии при пациентите с дългогодишен захарен диабет са засегнати дифузно, включително и в дисталните си сегменти.. Дългогодишният захарен диабет често се съпътства от усложнения и от страна на нервната система, бъбреците, периферните артерии и др. Това поставя тези пациенти, в по-висок рисков клас, с по-голяма честота на периперативните усложнения и по-лоша дългосрочна прогноза. Често диабетно болните пациенти са с наднормено тегло и дислипидемия, което допълнително увеличава риска.

## 8. Дислипидемия

Дислипидемията (дискретен признак Dyslipidemia) е установена при 87% от пациентите включени в проучването ни. Тя е важен рисков фактор както за развитието на коронарната атеросклероза, така и за голяма част от неблагоприятните големи сърдечно съдови събития. Некоригираната дислипидемия потенцира прогресирането на ИБС и след ревасуларизация, а следователно и има участие в прогресията на ремоделиране на ЛК и поява или задълбочаване на ИМР.

## 9. Хипертонична болест

Хипертоничната болест (дискретен признак Hypertension) е установена при 96% от пациентите в нашето проучване. Връзката между хипертонията и коронарната болест на сърцето е установена с категорични доказателства. Съществуват няколко патологични механизма, които свързват двете заболявания. Хипертонията предизвиква ендотелна дисфункция, изостря атеросклеротичния процес и допринася за това атеросклеротичната плака да стане по-нестабилна. Левокамерната хипертрофия, която е обичайно усложнение на хипертонията, способства за намаляване на "коронарния резерв" и увеличава кислородната нужда на миокарда, като и двата механизма допринасят за миокардната исхемия. От клинична гледна точка при пациентите с хипертония трябва да се направи пълна оценка на рисковите фактори за атеросклероза, увреждането на артериални съдове, различни от коронарните, както и на обхвата и тежестта на засягане на коронарните артерии. Важно е да се подчертае, че усложненията и смъртността на пациентите, претърпели миокарден инфаркт, са по-големи при хипертониците. Лечението трябва да бъде насочено към постигане на оптимални стойности на кръвното налягане, а всички стратегии за лечение на коронарната болест на сърцето трябва да се разглеждат индивидуално.

## 10. Мозъчно-съдова болест

Мозъчно-съдовата болест (дискретен признак Cerebrovascular\_Incidents) е един от uteжняващите общото състояние и прогнозата рискови фактори, дори когато няма отпадна неврологична симптоматика след мозъчен инсулт. Сърдечните операции рутинно се извършват с кардио-пулмонален байпас, с хепаринизиране на пациентите, с епизоди на ниско артериално налягане, респективно риск от мозъчна хипоперфузия. Макар и много рядко, възможно е да настъпи и мозъчна хеморагия. Далеч по-често срещани, обаче, са когнитивните разстройства и делироподобните състояния след операция. Това не само прави лечението на тези пациенти по-трудно (липса на адекватно съдействие от тяхна страна, обърканост, не рядко и ажитираност), но и удължава престоя им в реанимация. По-трудни са дихателната и двигателната рехабилитация. Съществува и реално по-висок риск от усложнения, свързани с оперативната гръдна рана. Тези последствия на мозъчно съдовата болест са толкова важни, че в някои случаи са показание да се предпочете по-щадящата операция ОРСАВ (определяна в специализираната литература като "less invasive cardiac surgery"), като се игнорира значима, но не по-висока от 2 степен ИМР. Осъществяването на ОРСАВ е доста по-трудно при пациенти с ИМР, отколкото при пациенти без такава, тъй като манипулирането върху сърцето и повдигането му за байпасиране на артериите по латералната и задно-диафрагмалната повърхност води до увеличаване на ИМР. Въпреки тези трудности и оперативният риск, при пациенти с мозъчно-съдова болест и увредено общо състояние е прилагана ОРСАВ хирургия с цел максимално ограничаване на оперативния риск, особено ако субективно преценяваната вероятна продължителност на живота е под 5 години. При тази категория пациенти се разчита, че реваскуларизацията ще доведе до намаляване на ИМР, или поне до стационарирането ѝ за известен период от време.

#### 11. Бъбречна недостатъчност

Наличието на бъбречно увреждане (дискретен признак Renal\_Failure) увеличава оперативният риск според системите за риск-стратификация (напр. EUROScore), само когато предоперативните нива на серумния креатинин са по-високи от 200  $\mu\text{mol/L}$ , или пациента е на лечение с хронична хемодиализа.

#### 12. Периферно-съдова болест

Периферната артериална болест (дискретен признак Periferal\_vascular\_disease) е често срещана при пациенти с коронарна артериална болест. Сред пациентите подлежащи на АКБ, тези със съпътстваща периферно-съдова болест са с по-лоши следоперативни резултати след оперативна реваскуларизация, от пациентите само с коронарна болест. По-доброто разбиране на факторите, водещи до по-лоши резултати при пациентите с комбинирана артериална патология може да помогне за идентифициране на високорискови подгрупи пациенти и да подпомогне разработването на целеви интервенции за намаляване на заболяемостта и смъртността.

#### 13. Стволова стеноза на лявата коронарна артерия (LM)

Диагностицирането на стволова стеноза на ЛКА (дискретната променлива LM) има пряка връзка със спешността на оперативната интервенция (планова, неотложна или с отложена спешност). Най-често стволова стеноза се наблюдава при пациенти, които са с най-увреден сърдечен статус, независимо от степента на ИМР. Високостепенната стволова стеноза на ЛКА (LM) е едно от показанията за операция по спешност или с отложена спешност, което повлиява оперативния риск – един от сигнификантните фактори в EUROScore. Този тип стеноза може да е свързан с хибернацията на обширни зони от миокарда на ЛК, в крайна сметка и с исхемичната кардиомиопатия. Ако реваскуларизацията се осъществи своевременно, има добър шанс за благоприятно повлияване както на ангинозната симптоматика, така и на степента на значимата МР оставена без корекция.

#### 14. Предоперативен тетеринг

Предоперативния тетеринг на МК (дискретен признак Preop\_Tethering) е ехокардиографско понятие, с което се описва механизма, по който възниква и прогресира ИМР. Ограничената подвижност на ЗМП или и на двете платна в систола (МР тип IIIb по функционалната класификация на Карпентие), както и придърпването им апикално към кухината на ЛК е в резултат на силите на тетеринг, обратни по посока на силите на затваряне на МК. При по-ниските степени МР тетеринг може и да не се открива ехокардиографски. За по-добра представа за механизмите на развитие на ИМР при всеки пациент се описват асиметричен и симетричен тетеринг (описани в обзора). Една от важните причини за избора на този параметър е неговото прогностично значение, както за успеха на пластиката на МК, така и за прогнозата в отдалечения следоперативен период. В обзора симетричният тетеринг на МК е посочен като един от предоперативните критерии за очакван рецидив на ИМР месеци и години след успешната ѝ оперативна корекция. Тетеринга на МК спомага да се оцени степента на исхемичното ремоделиране на ЛК със сегментна или дифузна акинезия или дискинезия.

#### 15. Предоперативна митрална регургитация (MR).

Степента на МР (дискретен признак Preop\_MR) е важна, тъй като в учебниците по кардиология, по ехокардиография, както и в болшинството от публикациите в научната литература, касаещи оценяването на степента на МР, има ясно дефинирани критерии за нискостепенната 1 степен МР (тривиална, минимална) и за високостепенната МР от 4 степен. Всички степени между тези две крайни състояния, обаче, са обект на различно класифициране и определяне. В повечето ръководства разделянето е на 4 степени (1 степен, 2 степен, 3 степен и 4 степен), но има и такива, които делят МР само на лека, умерена и тежка. Има различни интерпретации на какво отговарят 2 и 3 степен, въпреки че практически всички приемат, че корекцията на МР е успешна, ако остатъчната МР е не по-висока от 1 степен, а рецидив на МР има, ако тя е поне 2 степен. Тъй като от една страна по данни на редица автори всяка степен МР влошава дълготрайната прогноза при пациентите с ИБС, а от друга страна при 1<sup>ва</sup> степен оперативна корекция не се прави, то следва изводът, че всяка МР по-висока или

равна на нискостепенна към умерена (1 към 2 степен МР) следва да се интерпретира като значима МР. Това е и определението, което е използвано в настоящото изследване. Поради това, точното степенуване с междинните степени е важно с оглед не само настоящата работа, но и бъдещо търсене на взаимовръзки между степента на МР и клиничното протичане, ранните и отдалечени следоперативни резултати при комбинирана операция (АКБ + ПЛМК) или изолирана реваскуларизация в популацията на българските пациенти. В текста на обзора са описани критериите за определянето на степента на МР, като особено важно значение имат количественото и полуколичественото определяне, даващо възможност за по-прецизна оценка, сравняемост на резултатите и проследяването на промените в динамика.

*В. Непрекъснати признаци* – използвани са 12 непрекъснати признака

#### 1. Възраст

Възрастта на пациентите (непрекъснат параметър Age) е важна дотолкова, доколкото според системата за риск стратификация EUROScore възраст над 70 години е значим повишаващ риска от фатален изход и усложнения рисков фактор.

#### 2. Предоперативна фракция на изтласкване

Фракцията на изтласкване (непрекъснат параметър Preop\_EF) е важен фактор в нашето проучване. В ежедневната кардиологична практика, най-използваният показател за нарушената в следствие на ИБС и МИ помпена функция на сърцето, е ФИ%. При риск стратификацията на пациентите, прекараният или прекараните МИ заедно с последващите нарушения в контрактилитета на ЛК, са повишаващи риска фактори, които влошават средно- и дългосрочната прогноза при тези пациенти.

#### 3. Предоперативна регургитационна фракция

Предоперативната регургитационна фракция (непрекъснат параметър preop\_RF) е един от основните параметри за определяне на тежестта на МР. Той отразява съотношението на регургитационния и ударния обем на ЛК, което го прави по-точен параметър от РО и ERO, защото включва и степента на левокамерна дисфункция при всеки отделен пациент.

#### 4. Предоперативен индекс на теледиастолния обем на лява камера.

Индексът на ТДОЛК (непрекъснат параметър Preop\_LVEDVi) е избран, защото уголемяването на сърдечните кухини е важен показател за увредено кардиологично състояние на пациента. Конкретната форма на този параметър се използва, за да се индивидуализират данните за обемите на сърцето при всеки пациент съобразно неговата телесна повърхност. Така, поне донякъде, се преодолява недостатък да се сравняват големините на сърдечните кухини на даден пациент или с други пациенти, или с малко или повече общоприети нормални стойности, без да се държи сметка за конкретния индивид (мъж или жена, висок или нисък, с или без наднормено тегло и т.н.). Теледиастолният обем на ЛК има предимства пред ТДРЛК, тъй като последният

не дава представа за всички сегменти на ЛК. Измерването на ТДРЛК се прави на нивото на папиларните мускули и е подходящо при ЛК без сегментни деформации. При положение, че около 80% от пациентите са с прекаран поне един МИ, има малка вероятност да има ЛК без зони на акинезия, или дори аневризмални промени. Диастолният обем на ЛК обаче е зависим в голяма степен от моментното състояние на пациента – дали е с нормоволемия или хиповолемия (при агресивна диуретична терапия), каква е сърдечната честота, дали е със синусов ритъм или с аритмия, комплайанса на ЛК (нарушен при изразена хипертрофия на стената на ЛК и диастолна дисфункция) и др.

#### 5. Предоперативен индекс на телесистолния обем на лява камера.

Индексът на ТСОЛК (непрекъснат параметър  $Preop\_LVESV\_Index$ ) в неговата конкретна нормирана форма е избран по същите причини, по които е избран индексът на ТДОЛК. Разликата, която вероятно прави ТСОЛК по-добър показател от ТДОЛК е, че първият се влияе много по-слабо от моментното състояние на пациента, отколкото втория.

#### 6. Индекс на обема на ЛП

Индекс на обема на ЛП (непрекъснат параметър  $Preop\_LAVi$ ), в неговата конкретна нормирана форма, е избран по същите причини, по които са избрани индексите на ТДОЛК и ТСОЛК.

#### 7. Предоперативна вена контракта

Вена контракта (непрекъснат параметър  $Preop\_VC$ ) е един от полуколичествените показатели за степента на МР, който е включен в настоящата работа. Причината за това е, че измерването при ТТЕ и ТЕЕ е относително просто и повтаряемо, особено за опитен ехокардиографист. Това е един от показателите, за които има относително единодушие какви стойности на каква степен ИМР отговарят, въпреки че различни мнения и числа не липсват, защото различните колективи дават свои интерпретации, базиращи се на собствените им данни и опит. Тук за гранични са използвани предложените от повечето автори и най-близки до собствените ни данни стойности на VC за различните степени на МР.

#### 8. Предоперативен регургитационен обем (RV)

Регургитационния обем през МК (непрекъснат параметър  $Preop\_RV$ ) е един от важните количествени критерии характеризиращи ИМР. Важното при интерпретирането на тази променлива е да се има предвид, че в зависимост от генезата на МР различните степени регургитация се характеризират с различни стойности на РО. Общоприето е, че РО по-голям или равен на 30 mL означава високостепенна ИМР, но няма единодушно становище какви стойности на РО съответстват на умерена и нискостепенна ИМР.

#### 9. Предоперативна коаптационна дължина



Коаптационна дължина (непрекъснат параметър Preop\_Coaptation\_Length) е един от количествените показатели за оценка на коаптацията на платната на МК, която има пряка връзка със степента на МР. Използването на този показател е предпоставка за по-обосновано и прецизно вземане на решение за обема на оперативното лечение при пациенти с ИБС и ИМР.

#### 10. Предоперативна тентинг площ

Тентинг площ на митралната клапа (непрекъснат параметър Preop\_Tenting\_Area) е един от основните критерии характеризиращи ИМР. Този ехокардиографски показател е характерен само за вторична МР и е резултат от ремоделирането на ЛК, при което се получава придърпване на платната към кухината на ЛК – апикално и/или дорзо-латерално.

#### 11. Предоперативна тентинг височина

Тентинг височината (непрекъснат параметър Preop\_Tenting\_Height) е един от основните показатели за тежестта на ИМР, пряко свързан като параметър с тентинг площта. Той е важен прогностичен критерий по отношение на риска от задълбочаване на МР следоперативно.

#### 12. Предоперативен PISAr

PISA радиус (непрекъснат параметър Preop\_PISAr), освен като самостоятелен полуколичествен критерий е и базисна ехокардиографска величина, въз основа на която се изчисляват основните количествени критерии за степента на ИМР като RV и ERO.

#### *С. Дискретизиране на непрекъснати признаци*

Дискретизираните непрекъснати признаци са получени от непрекъснатите признаци чрез прилагане на следното кодиране посочено в Табл. 4.8 до Табл. 4.19:

Табл. 4.8: Възраст (Age)

0	< 70 years
1	70-75 years
2	> 75 years

Табл. 4.9: Preop\_EF

0	> 49 %
1	36 - 49 %
2	< 36 %

Табл. 4.10: Preop\_RF

0	< 30 %
1	30 - 39 %
2	40 - 49 %
3	> 50 %

Табл. 4.11: Preop\_LVEDVi

0	< 76 mL/m <sup>2</sup>
1	76 - 79 mL/m <sup>2</sup>
2	> 79 mL/m <sup>2</sup>

Табл. 4.12: Preop\_LVESVi

0	< 36 mL/m <sup>2</sup>
1	36 - 39 mL/m <sup>2</sup>
2	40 - 44 mL/m <sup>2</sup>
3	> 44 mL/m <sup>2</sup>

Табл. 4.13: Preop\_LAVi

0	< 36 mL/m <sup>2</sup>
1	36 - 39 mL/m <sup>2</sup>
2	> 39 mL/m <sup>2</sup>

Табл. 4.14: Preop\_VC

0	< 4 mm
1	4 - 7 mm
2	> 7 mm

Табл. 4.15: Preop\_RV

0	< 20 mL
1	20 - 30 mL
2	31 - 40 mL
3	41 - 50 mL
4	51 - 60 mL
5	> 60 mL

Табл. 4.16: Preop\_Coaptation\_Length

0	> 8 mm
1	6 - 8 mm
2	3 - 5 mm
3	< 3 mm

Табл. 4.17: Preop\_Tenting\_Area

0	< 1.1 cm <sup>2</sup>
1	1.1 - 1.4 cm <sup>2</sup>
2	> 1.4 cm <sup>2</sup>

Табл. 4.18: Preop\_Tenting\_Height

0	≤ 7.5
1	>7.5

Табл. 4.19: Preop\_PISAr

0	< 0.4 cm
1	0.4 - 0.7 cm
2	0.8 - 1 cm
3	> 1 cm

## 4.2.7 Сравнение на класификационните подходи

Дори ако някой от пациентите е класифициран като аутлайер, неговите характеристики често няма да повлияят върху тези на подгрупата. Нещо повече, класифицирането в  $A_1$  или  $A_2$ , както и в  $B_1$  или  $B_2$  е без значение за правилното им лечение. Поради това, за такива пациенти е важно да бъдат коректно класифицирани в група  $A$  или  $B$  (тъй като това определя типа и обема на оперативната интервенция, а

това има много голямо значение за пациента). По тази причина грешките от всеки класификатор са организирани в модифицирана матрица за грешките (modified confusion matrix) [Fukunaga K., 1990] демонстрирано в Табл. 4.20 до Табл. 4.27.

Табл. 4.20: Модифицирана матрица на грешките за  $C_1$

		Classified						
		$A_1$	$A_2$	$B_1$	$B_2$	Outliers in $A$	Outliers in $B$	Rejected
True (No.)	$A_1$ (28)	22	3	3	0	0	0	0
	$A_2$ (43)	8	35	0	0	0	0	0
	$B_1$ (37)	0	0	35	1	1	0	0
	$B_2$ (23)	1	2	4	15	0	1	0
	Outliers $A$ (16)	10	4	0	2	0	0	0
	Outliers $B$ (22)	1	0	7	11	2	1	0

Табл. 4.21: Модифицирана матрица на грешките за  $C_2$

		Classified						
		$A_1$	$A_2$	$B_1$	$B_2$	Outliers in $A$	Outliers in $B$	Rejected
True (No.)	$A_1$ (28)	24	2	2	0	0	0	0
	$A_2$ (43)	8	35	0	0	0	0	0
	$B_1$ (37)	0	0	35	1	1	0	0
	$B_2$ (23)	1	2	4	15	0	1	0
	Outliers $A$ (16)	12	2	0	2	0	0	0
	Outliers $B$ (22)	5	0	5	9	3	0	0

Табл. 4.22: Модифицирана матрица на грешките за  $C_3$

		Classified						
		$A_1$	$A_2$	$B_1$	$B_2$	Outliers in $A$	Outliers in $B$	Rejected
True (No.)	$A_1$ (28)	24	2	1	0	1	0	0
	$A_2$ (43)	7	34	0	1	1	0	0
	$B_1$ (37)	1	0	34	0	2	0	0
	$B_2$ (23)	1	2	5	15	0	0	0
	Outliers $A$ (16)	10	4	0	0	2	0	0
	Outliers $B$ (22)	2	0	8	9	3	0	0

Табл. 4.23: Модифицирана матрица на грешките за  $C_4$ 

		Classified						
		$A_1$	$A_2$	$B_1$	$B_2$	Outliers in $A$	Outliers in $B$	Rejected
True (No.)	$A_1$ (28)	25	2	1	0	0	0	0
	$A_2$ (43)	9	33	0	0	1	0	0
	$B_1$ (37)	2	0	33	1	1	0	0
	$B_2$ (23)	0	2	5	15	0	1	0
	Outliers $A$ (16)	12	2	0	1	1	0	0
	Outliers $B$ (22)	5	0	6	8	2	1	0

Табл. 4.24: Модифицирана матрица на грешките за  $C_5$ 

		Classified						
		$A_1$	$A_2$	$B_1$	$B_2$	Outliers in $A$	Outliers in $B$	Rejected
True (No.)	$A_1$ (28)	25	1	2	0	0	0	0
	$A_2$ (43)	6	36	0	0	0	0	1
	$B_1$ (37)	0	0	35	0	0	0	1
	$B_2$ (23)	0	1	4	17	0	1	0
	Outliers $A$ (16)	9	4	0	3	0	0	0
	Outliers $B$ (22)	0	0	7	13	0	0	2

Табл. 4.25: Модифицирана матрица на грешките за  $C_6$ 

		Classified						
		$A_1$	$A_2$	$B_1$	$B_2$	Outliers in $A$	Outliers in $B$	Rejected
True (No.)	$A_1$ (28)	27	0	1	0	0	0	0
	$A_2$ (43)	6	36	0	0	0	0	1
	$B_1$ (37)	0	0	34	2	0	0	1
	$B_2$ (23)	0	0	2	21	0	0	0
	Outliers $A$ (16)	9	3	0	4	0	0	0
	Outliers $B$ (22)	2	0	12	6	0	0	2

Табл. 4.26: Модифицирана матрица на грешките за  $C_7$ 

		Classified						
		$A_1$	$A_2$	$B_1$	$B_2$	Outliers in $A$	Outliers in $B$	Rejected
True (No.)	$A_1$ (28)	24	2	1	0	1	0	0
	$A_2$ (43)	6	35	0	1	0	0	1
	$B_1$ (37)	2	0	30	4	0	0	1
	$B_2$ (23)	0	1	3	17	1	1	0
	Outliers $A$ (16)	9	5	0	2	0	0	0
	Outliers $B$ (22)	2	0	7	10	0	1	2

Табл. 4.27: Модифицирана матрица на грешките за  $C_8$ 

		Classified						
		$A_1$	$A_2$	$B_1$	$B_2$	Outliers in $A$	Outliers in $B$	Rejected
True (No.)	$A_1$ (28)	28	1	2	0	0	0	0
	$A_2$ (43)	7	34	0	1	0	0	1
	$B_1$ (37)	1	0	30	5	0	0	1
	$B_2$ (23)	0	1	3	18	1	0	0
	Outliers $A$ (16)	9	3	0	2	1	1	0
	Outliers $B$ (22)	1	0	9	9	1	0	2

В Табл. 4.20 е показана модифицираната матрица на грешките при неразмити алгоритми, както е препоръчано в референции [Panayotov P., 2013b; Panayotov P. et al., 2018a]. Табл. 4.29 дава модифицирана матрица на грешките за размити алгоритми, обект на това проучване.

Табл. 4.28: Модифицирана матрица на грешките за неразмити алгоритми

		Classified						
		$A_1$	$A_2$	$B_1$	$B_2$	Outliers in $A$	Outliers in $B$	Rejected
True (No.)	$A_1$ (28)	28	0	0	0	0	0	0
	$A_2$ (43)	0	43	0	0	0	0	0
	$B_1$ (37)	0	0	37	0	0	0	0
	$B_2$ (23)	0	0	0	23	0	0	0
	Outliers $A$ (16)	6	10	0	0	0	0	0
	Outliers $B$ (22)	0	0	6	16	0	0	0

Табл. 4.29: Модифицирана матрица на грешките за размити алгоритми

		Classified						
		$A_1$	$A_2$	$B_1$	$B_2$	Outliers in $A$	Outliers in $B$	Rejected
True (No.)	$A_1$ (28)	28	0	0	0	0	0	0
	$A_2$ (43)	0	43	0	0	0	0	0
	$B_1$ (37)	0	0	37	0	0	0	0
	$B_2$ (23)	0	0	0	23	0	0	0
	Outliers $A$ (16)	0	0	0	0	16	0	0
	Outliers $B$ (22)	0	0	0	2	0	20	0

За да бъде обобщена информацията от модифицираната матрица на грешките въвеждаме четири критерия за качество:

- 1)  $K_1$  – процент на не-отхвърлени пациенти от всички пациенти;
- 2)  $K_2$  – процент на коректно класифицирани пациенти от не-отхвърлените типични пациенти;
- 3)  $K_3$  – процент на коректно класифицирани аутлайери в групи  $A$  и  $B$  от не-отхвърлени аутлайери;
- 4)  $K_4$  – процентът на коректно класифицирани пациентите (както типични пациенти, така и аутлайери в групи  $A$  и  $B$ ) от не-отхвърлените пациенти.

За да изчислим критериите, ще въведем няколко помощни количества:

TP (the Total Patients) е сумата от клетките в цялата таблица. Напр. TP = 169 за Табл. 4.26.

NRP (The Non-Rejected Patients) е сумата от клетки в първите 6 колони. Напр. NRP = 165 за Табл. 4.26.

NRTP (The Non-Rejected Typical Patients) е сумата от клетките, които едновременно са в първите 6 колони и в първите 4 реда. Напр. NRTP = 129 за Табл. 4.26.

CCNRTP (The Correctly Classified Non-Rejected Typical Patients) е сумата от основните диагонални клетки в първите 4 реда и първите 4 колони. Напр. CCNRTP = 106 за Табл. 4.26.

NROP (The Non-Rejected Outlier Patients) е сумата от клетките, които едновременно са в първите 6 колони и в последните 2 колони. Напр. NROP = 36 за Табл. 4.26.

CCNROP (The Correctly Classified Non-Rejected Outlier Patients) е сумата от клетки (5, 5) и (6, 6). Напр. CCNROP = 1 за Табл. 4.26.

COPNROP (The Correctly Operated Non-Rejected Outlier Patients) е сумата от клетки (5, 1), (5, 2), (5, 5), (6, 3), (6, 4) и (6, 6). Напр. COPNROP = 32 за Табл. 4.26.

Тогава формулитата за  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$  и  $K_4$  са:

$$K_1 = 100NRP / TP \% \quad (4.6)$$

$$K_2 = 100CCNRTP / NRTP \% \quad (4.7)$$

$$K_3 = 100CCNROP / NROP \% \quad (4.8)$$

$$K_4 = 100COPNROP / NROP \% \quad (4.9)$$

Напр. за Табл. 4.26 оценяваме, че  $K_1=100 \times 165/169=97.62\%$ ,  $K_2=100 \times 106/129=82.17\%$ ,  $K_3=100 \times 1/36=2.78\%$  и  $K_4=32/36=88.89\%$ .

Стойностите на критериите за качество за класификаторите  $C_1$  до  $C_8$ , както и за неразмитите и размитите алгоритми са дадени в Табл. 4.30.

Сериозен недостатък на шест от Бейсовите класификатори е 2.5% отхвърлени пациенти, които не са класифицирани (първи ред от Табл. 4.30). Друг недостатък на всички Бейсови класификатори е, че между 9% и 14% от типичните пациенти не са класифицирани коректно ( $K_2$  във вторият ред на Табл. 4.30). Третият недостатък на Бейсовите класификатори е, че между 8% и 26% от отхвърлените пациенти не биха получили правилното лечение (виж  $K_4$  от четвъртият ред на Табл. 4.30). Въпреки това, главният проблем на Бейсовите класификатори, така както и неразмитите алгоритми, е изключително лошата диагностика на не-отхвърлените аутлайери ( $K_3$  е между 0% и 5% в третият ред на Табл. 4.30). Това създава трудности при оценката на характеристиките на подгрупите. Размитите алгоритми (последната колона на Табл. 4.30) показват отлична диференциация, както на типичните пациенти, така и на аутлайерите. Допълнително, размитите алгоритми са единственият подход, който осигурява мярка колко типични са пациентите за тяхната подгрупа. Тази мярка може да бъде използвана, като коефициент за тежест при оценка на характеристиките на подгрупите.

Табл. 4.30: Стойности на критериите за качество на класификаторите  $C_1$  до  $C_8$  и на неразмитите и размитите алгоритми

	$C_1$	$C_2$	$C_3$	$C_4$	$C_5$	$C_6$	$C_7$	$C_8$	<i>crisp</i>	<i>fuzzy</i>
$K_1$	100	100	93	93	93	93	93	93	100	100
$K_2$	86	87	92	90	90	94	92	93	100	100
$K_3$	3	3	0	4	4	0	4	4	0	100
$K_4$	94	74	84	96	96	76	88	88	90	100

Бейсовите класификатори като цяло се различават от неразмитите и размитите алгоритми по друг важен, макар и нечислен аспект. Сърдечният екип (Heart Team) има изрична роля в прилагането на алгоритмите и няма никаква роля в Бейсовите класификатори. Очевидно сърдечния екип ще се чувства много по-удобно с резултатите, с които се е ангажирал, особено като се има предвид, че тези резултати дават поне частично обяснение защо пациентите са класифицирани в дадена подгрупа.



## 5 Резултати и приложения на размитите стратификационни алгоритми

### 5.1 Създаване на пълна система от примери

В Приложение П1 е показана създадената пълна система от примери за всички възможни комбинации от изходи на алгоритмите МА, ААА и ААВ. Системата съдържа 49 примера, всеки от които показва конкретен или фиктивен пациент, класифициран от МА в една от групите *A* или *B*. Ако пациента е класифициран с група *A*, то е дадена класификацията в подгрупи  $A_1$  и  $A_2$  съгласно Алгоритъм ААА. Ако пациента е класифициран с група *B*, то е дадена класификацията в подгрупи  $B_1$  и  $B_2$  съгласно Алгоритъм ААВ.

Заглавието на всеки пример включва класификацията и стъпката от съответния алгоритъм. Например, пример 18 е със заглавие „Пример за  $A_4$ ;  $A1_6$ “ и означава, че разглеждания пациент е класифициран от МА в група *A* от стъпка 4. След това, същия пациент е класифициран от ААА в подгрупа  $A_1$  от стъпка 6. Аналогично, пример 37 е със заглавие „Пример за  $B_5$  ;  $B2_4$ “ и означава, че разглеждания пациент е класифициран от МА в група *B* от стъпка 5. След това, същия пациент е класифициран от ААВ в подгрупа  $B_2$  от стъпка 4.

Целта на създаването на пълна система от примери е да онагледят по медицински разбираем начин приложението на създадените от нас алгоритми. Смятаме че в практически план подобна система ще улесни вземането на решение за подхода към комплицирана медицинска ситуация, каквато е ИБС усложнена с хронична значима ИМР. Начина на определяне степента на принадлежност на конкретния пациент към определена подгрупа, ще доведе до индивидуализиране на подхода към оперативното лечение. Като се има предвид сравнително малкия брой проучвания върху ИБС усложнена с ИМР, които често са с противоречиви изводи, вероятно персонализирането в медицинския подход е най-рационалното практическо решение за лечението на този етап.

### 5.2 Формиране на размити извадки

Степените на принадлежност, разгледани по-горе, са характеристика на пациента, следователно те могат да бъдат приписани на стойностите на всеки от 57 параметъра, измерени за всеки пациент. Така че, след като степените на принадлежност са идентифицирани, можем да формираме различни размити извадки за всеки от 57-те медицински параметъра (от оригиналните 77 се изключват 20 идентификатори), записани за всеки пациент в базата данни.

Например, нека анализираме индекса на крайния диастолен обем на лявата камера (LVEDVi), измерен преди операцията (предоперативно) за всички пациенти, класифицирани в подгрупа  $B_2$ . Ще формираме две размити извадки - една за 25

пациенти без аутлайери, чийто  $\mu_{B_2} \geq 0.5$  (означена  $\chi_{B_2,preop}^{in,LVEDVi}$ ), и друга за 14 пациенти аутлайери, чийто  $\mu_{B_2} < 0.5$  (означена  $\chi_{B_2,preop}^{out,LVEDVi}$ ):

$$\chi_{B_2,preop}^{in,LVEDVi} = \{(101,0.63), (81,0.7), (100,0.7), (81,1), (69,0.63), (96,1), (38,0.51), (45,0.63), (53,0.63), (38,0.63), (56,0.7), (51,1), (82,1), (36,0.7), (59,0.81), (85,1), (52,0.7), (49,0.7), (59,1), (68,1), (80,0.63), (72,0.51), (99,1), (87,1), (78,1)\}$$

$$\chi_{B_2,preop}^{out,LVEDVi} = \{(49,0.49), (74,0.49), (71,0.357), (53,0.2601), (66,0.49), (42,0.49), (101,0.49), (52,0.357), (73,0.49), (74,0.49), (53,0.357), (36,0.2601), (49,0.2601), (48,0.357)\}$$

По същият начин можем да анализираме индекса на крайния систолен обем на лявата камера (LVESVi), измерен преди операцията (предоперативно) за всички пациенти, класифицирани в подгрупа  $B_2$ . Ще формираме две размити извадки - една за 25 пациенти без аутлайери, чийто  $\mu_{B_2} \geq 0.5$  (означена  $\chi_{B_2,preop}^{in,LVESVi}$ ), и друга за 14 пациенти бе аутлайери, чийто  $\mu_{B_2} < 0.5$  (означена  $\chi_{B_2,preop}^{out,LVESVi}$ ):

$$\chi_{B_2,preop}^{in,LVESVi} = \{(76,0.63), (58,0.7), (66,0.7), (58,1), (42,0.63), (75,1), (22,0.51), (29,0.63), (35,0.63), (22,0.63), (34,0.7), (27,1), (62,1), (21,0.7), (37,0.81), (68,1), (32,0.7), (31,0.7), (43,1), (53,1), (54,0.63), (45,0.51), (75,1), (52,1), (46,1)\}$$

$$\chi_{B_2,preop}^{out,LVESVi} = \{(31,0.49), (54,0.49), (50,0.357), (32,0.2601), (37,0.49), (25,0.49), (54,0.49), (35,0.357), (45,0.49), (51,0.49), (35,0.357), (11,0.2601), (23,0.2601), (22,0.357)\}$$

За да оценим ефекта от оперативната интервенция трябва да сравним следните двойки размити извадки: а) за всеки от 57-те медицински параметъра (оригиналните 77, без 20 идентификатори) за подгрупи  $A_1$  и  $B_1$ ; б) за всеки медицински параметър за подгрупи  $A_2$  и  $B_2$ ; в) за всеки тримерен параметър измерван предоперативно и късно следоперативно за дадената подгрупа; г) за всеки тримерен параметър измерван предоперативно и рано следоперативно за дадената подгрупа.

Например, нека сравняваме предоперативните стойности на индекса на обема на лявото предсърдие (LAVi) при двете подгрупи пациенти със сравнително запазено медицинско състояние Тогава,

1. Формираме две размити извадки за  $A_1$  – една за 28 пациенти без аутлайери, чийто  $\mu_{A_1} \geq 0.5$  (означена  $\chi_{A_1,preop}^{in,LAVi}$ ), и друга за 6 пациенти аутлайери, чийто  $\mu_{A_1} < 0.5$  (означена  $\chi_{A_1,preop}^{out,LAVi}$ ):

$$\chi_{A_1,preop}^{in,LAVi} = \{(32, 0.63), (26, 0.9), (29, 0.63), (70, 0.63), (35, 0.81), (30, 0.0.81), (20, 0.63), (26, 0.9), (35, 0.63), (27, 0.63), (42,0.63), (29, 0.63), (40, 0.7), (24, 0.63), (39, 0.63), (34, 0.63), (35, 0.63), (88, 0.7), (37, 0.9), (54, 0.63), (68, 0.63), (38, 0.9), (30, 0.63), (26, 0.63), (39, 0.63), (43, 0.7), (23, 0.9), (32, 0.7)\}$$

$$\chi_{A_1,preop}^{out,LAVi} = \{(33, 0.36), (43, 0.49), (28, 0.49), (24, 0.49), (58, 0.49), (44, 0.49)\}$$

2. Формираме две размити извадки за  $B_1$  – една за 37 пациенти без аутлайери, чиито  $\mu_{B_1} \geq 0.5$  (означена  $\chi_{B_1,preop}^{in,LAVi}$ ), и друга за 6 пациенти аутлайери, чиито  $\mu_{B_1} < 0.5$  (означена  $\chi_{B_1,preop}^{out,LAVi}$ ):

$$\chi_{B_1,preop}^{in,LAVi} = \{ (30, 0.9), (17, 0.81), (33, 0.9), (43, 0.9), (31, 0.63), (28, 0.81), (35, 0.63), (32, 0.9), (26, 0.81), (28, 0.9), (36, 0.9), (38, 0.63), (25, 0.81), (23, 0.9), (20, 0.63), (44, 0.63), (36, 0.63), (27, 0.81), (25, 0.9), (29, 0.9), (35, 0.9), (27, 0.81), (43, 0.63), (22, 0.9), (25, 0.81), (49, 0.63), (28, 0.9), (31, 0.63), (25, 0.63), (40, 0.9), (26, 0.9), (31, 0.9), (21, 0.9), (36, 0.7), (21, 0.7), (39, 0.7), (19, 0.7) \}$$

$$\chi_{B_1,preop}^{out,LAVi} = \{ (46, 0.49), (60, 0.49), (19, 0.49), (44, 0.49), (36, 0.49), (26, 0.357) \}$$

Аналогично, нека сравняваме предоперативните стойности на индекса на обема на лявото предсърдие (LAVi) при двете подгрупи пациенти със сравнително увредено медицинско състояние Тогава,

3. Формираме две размити извадки за  $A_2$  – една за 43 пациенти без аутлайери, чиито  $\mu_{A_2} \geq 0.5$  (означена  $\chi_{A_2,preop}^{in,LAVi}$ ), и друга за 10 пациенти аутлайери, чиито  $\mu_{A_2} < 0.5$  (означена  $\chi_{A_2,preop}^{out,LAVi}$ ):

$$\chi_{A_2,preop}^{in,LAVi} = \{ (46, 0.63), (63, 0.7), (80, 0.9), (49, 0.7), (53, 0.81), (44, 0.81), (49, 0.9), (63, 0.9), (38, 0.63), (59, 0.9), (32, 0.7), (58, 0.7), (65, 0.81), (62, 0.81), (45, 0.63), (45, 0.81), (51, 0.63), (37, 0.7), (39, 0.7), (58, 0.9), (48, 0.9), (76, 0.7), (34, 0.63), (51, 0.7), (40, 0.7), (39, 0.7), (36, 0.7), (60, 0.81), (54, 0.7), (47, 0.9), (69, 0.9), (52, 0.7), (41, 0.7), (28, 0.7), (30, 0.9), (26, 0.9), (28, 0.7), (35, 0.63), (49, 0.9), (40, 0.9), (40, 0.7), (38, 0.63), (34, 0.63) \}$$

$$\chi_{A_2,preop}^{out,LAVi} = \{ (27, 0.306), (46, 0.49), (25, 0.49), (46, 0.306), (42, 0.49), (58, 0.49), (42, 0.49), (32, 0.49), (52, 0.49), (29, 0.49) \}$$

4. Формираме две размити извадки за  $B_2$  – една за 25 пациенти без аутлайери, чиито  $\mu_{B_2} \geq 0.5$  (означена  $\chi_{B_2,preop}^{in,LAVi}$ ), и друга за 14 пациенти аутлайери, чиито  $\mu_{B_2} < 0.5$  (означена  $\chi_{B_2,preop}^{out,LAVi}$ ):

$$\chi_{B_2,preop}^{in,LAVi} = \{ (53, 0.63), (32, 0.7), (21, 0.7), (30, 1), (59, 0.63), (24, 1), (22, 0.51), (35, 0.63), (25, 0.63), (31, 0.63), (50, 0.7), (40, 1), (48, 1), (38, 0.7), (28, 0.81), (32, 1), (26, 0.7), (19, 0.7), (49, 1), (31, 1), (57, 0.63), (29, 0.51), (41, 1), (30, 1), (46, 1) \}$$

$$\chi_{B_2,preop}^{out,LAVi} = \{ (21, 0.49), (37, 0.49), (36, 0.357), (29, 0.2601), (36, 0.49), (37, 0.49), (36, 0.49), (26, 0.357), (44, 0.49), (30, 0.49), (44, 0.357), (38, 0.2601), (34, 0.2601), (22, 0.357) \}$$

Всички тези размити извадки могат да бъдат конструирани, както е показано по-горе. Същият подход е валиден за всеки от медицинските параметри, независимо дали параметърът е дискретен или непрекъснат.

## 5.3 Дедуктивна статистика с размити псевдо-контролни групи

### 5.3.1 Псевдо-контролни групи

Понякога използването на контролна група е етично невъзможно. Типичен пример е експерименталното тестване на медицинска процедура върху пациенти. В такива случаи може се използва псевдо-контролна група за да се установи относителното въздействие на медицинската процедура спрямо друга такава [Панайотов П., 2013а]. Нека всички участници в изследването имат сходни медицински показания, но последните се различават достатъчно, че пациентите да се стратифицират в две групи. Експерименталната група се формира от тези пациенти, които са най-подходящи за изследваната процедура в допълнение към базово лечение. Псевдо-контролната група съдържа останалите участници, към които да се прилага само базово лечение според най-добрите убеждения на лекуващия лекар или екип. Теорията на псевдо-контролните групи реализирани с неразмити извадки е изведена в дисертацията на Михайлова [Михайлова Н., 2015].

Използването на размити извадки ще се демонстрира с решаването на следния числово-медицински проблем. Нека се търси ефектът от въздействието на оперативната анулопластика ( $R$ ), действащо едновременно с базовото въздействие оперативната реваскуларизация ( $V$ ), върху един от непрекъснатите параметри описани в точка 4.1.4, които характеризират състоянието на целевата популация ( $P$ ) от пациенти със значима ИМР, подложени на комбинирана процедура от анулопластика и реваскуларизация. Преди и след комбинираната процедура, експериментално са измерени стойностите на параметъра за пациентите от експерименталната група  $A_i$ . Ефектът на анулопластиката се установява в сравнение с ефекта на изолираната процедура върху същия параметър ( $X$ ), който сега характеризира състоянието на псевдо-контролната популация ( $Q$ ) от пациенти със значима ИМР, подложени на изолирана реваскуларизация. Преди и след изолираната процедура, експериментално са измерени стойностите на параметъра за пациентите от псевдо-контролната група  $B_i$ .

Формират се 4 размити извадки от данни описани в точка 4.1.4 както следва:

$E_o$  е размита извадка, съдържаща стойностите на  $X$  и техните степени на принадлежност към експерименталната група  $A_i$  преди комбинираната операция.

$PC_o$  е размита извадка, съдържаща стойностите на  $X$  и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група  $B_i$  преди изолираната процедура.

$E_e$  е размита извадка, съдържаща стойностите на  $X$  и техните степени на принадлежност към експерименталната група  $A_i$  късно след комбинираната операция.

$PC_e$  е размита извадка, съдържаща стойностите на  $X$  и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група  $B_i$  късно след изолираната процедура.

Ефектът на изследваното въздействие  $R$  върху избрания параметър  $X$  ще се търси по метода на размитата псевдо-контролна група (MFPCG, от английски Method of the Fuzzy Pseudo-Control Group). Там се тестват за еднаквост популациите  $P$  и  $Q$  както преди въздействията чрез размитите извадки  $E_o$  и  $PC_o$ , така и след въздействията чрез размитите извадки  $E_e$  и  $PC_e$ . Сравнението между установените статистически разлики преди и след въздействията ще покаже ефектът на  $R$  върху  $X$ .

### 5.3.2 MFPCG

Нека размита Извадка 1 съдържа стойностите на непрекъснатия параметър  $X$  и техните степени на принадлежност към пациентите от експерименталната група, а

размита Извадка 2 съдържа стойностите на  $X$  и техните степени на принадлежност към пациентите от псевдо-контролната група. Нека оптималните стойности на параметъра  $X$  са от  $X_{d,opt}$  до  $X_{u,opt}$  като състоянието става по-неблагоприятно както с намаляването на  $X$  от  $X_{d,opt}$  надолу, така и с увеличаването на  $X$  от  $X_{u,opt}$  нагоре. Когато предпочитанията върху  $X$  растат безкрайно с нарастването на стойността му, тогава може да се положи  $X_{d,opt} = X_{u,opt} = +\infty$ . Когато предпочитанията върху  $X$  намаляват безкрайно с нарастването на стойността му, тогава може да се положи  $X_{d,opt} = X_{u,opt} = -\infty$ .

### 5.3.2.1 Благоприятност на различията между популации от непрекъснат параметър

За експерименталната група, извадковите размити числови характеристики на разпределението на  $X$  могат да се изчислят от размита Извадка 1 означени както следва:  $M_E$  – извадкова размита средна стойност в експерименталната група;  $MED_E$  – извадкова размита медиана в експерименталната група;  $VAR_E$  – извадкова размита дисперсия в експерименталната група;  $IQR_E$  – извадков размит интерквартилен обхват в експерименталната група.

Аналогично, за псевдо-контролната група, извадковите размити числови характеристики на разпределението на  $X$  могат да се изчислят от размита Извадка 2 означени както следва:  $M_{PC}$  – извадкова размита средна стойност в псевдо-контролната група;  $MED_{PC}$  – извадкова размита медиана в псевдо-контролната група;  $VAR_{PC}$  – извадкова размита дисперсия в псевдо-контролната група;  $IQR_{PC}$  – извадков размит интерквартилен обхват в псевдо-контролната група.

Алгоритъм 5.1. за определяне благоприятността на различията между размитите характеристики на положението на две популации

#### За размити средни стойности:

Ако  $M_{PC} < M_E < X_{d,opt}$ , или  $M_{PC} < X_{d,opt} \leq M_E \leq X_{u,opt}$ , или  $X_{d,opt} \leq M_E \leq X_{u,opt} < M_{PC}$ , или  $X_{u,opt} < M_E < M_{PC}$ , то  $M_E$  се приема за по-благоприятна от  $M_{PC}$ .

Ако  $M_E < M_{PC} < X_{d,opt}$ , или  $M_E < X_{d,opt} \leq M_{PC} \leq X_{u,opt}$ , или  $X_{d,opt} \leq M_{PC} \leq X_{u,opt} < M_E$ , или  $X_{u,opt} < M_{PC} < M_E$ , то  $M_E$  се приема за по-неблагоприятна от  $M_{PC}$ .

Ако  $M_E = M_{PC}$ , или  $X_{d,opt} \leq M_E < M_{PC} \leq X_{u,opt}$ , или  $X_{d,opt} \leq M_{PC} < M_E \leq X_{u,opt}$ , то  $M_E$  се приема за неутрална спрямо  $M_{PC}$ .

Ако  $M_E < X_{d,opt} \leq X_{u,opt} < M_{PC}$ , или  $M_{PC} < X_{d,opt} \leq X_{u,opt} < M_E$ , то благоприятността на  $M_E$  спрямо  $M_{PC}$  е проблемно зависима и трябва да се определи от специалист в областта. Такива случаи са редки тъй като показват предозиране на медицинските интервенции.

#### За размити медиани:

Ако  $MED_{PC} < MED_E < X_{d,opt}$ , или  $MED_{PC} < X_{d,opt} \leq MED_E \leq X_{u,opt}$ , или  $X_{d,opt} \leq MED_E \leq X_{u,opt} < MED_{PC}$ , или  $X_{u,opt} < MED_E < MED_{PC}$ , то  $MED_E$  се приема за по-благоприятна от  $MED_{PC}$ .

Ако или  $MED_E < MED_{PC} < X_{d,opt}$ , или  $MED_E < X_{d,opt} \leq MED_{PC} \leq X_{u,opt}$ , или  $X_{d,opt} \leq MED_{PC} \leq X_{u,opt} < MED_E$ , или  $X_{u,opt} < MED_{PC} < MED_E$ , то  $MED_E$  се приема за по-неблагоприятна от  $MED_{PC}$ .

Ако или  $MED_E = MED_{PC}$ , или  $X_{d,opt} \leq MED_E < MED_{PC} \leq X_{u,opt}$ , или  $X_{d,opt} \leq MED_{PC} < MED_E \leq X_{u,opt}$ , то  $MED_E$  се приема за неутрална спрямо  $MED_{PC}$ .

Ако или  $MED_E < X_{d,opt} \leq X_{u,opt} < MED_{PC}$ , или  $MED_{PC} < X_{d,opt} \leq X_{u,opt} < MED_E$ , то благоприятността на  $MED_E$  спрямо  $MED_{PC}$  е проблемно зависима и трябва да се определи от специалист в областта. Такива случаи са редки тъй като показват предозиране на медицинските интервенции.

### 5.3.2.2 Статистическа значимост на различията между две популации

Статистическата значимост на различията между популациите от  $X$  се установява чрез 9 размити статистически Буутстрап теста:

Тест 1: Размит Буутстрап Куипер (Kuiper) тест за еднаквост на популационни разпределения;

Тест 2. Размит двустранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни средни стойности;

Тест 3. Размит едностранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни средни стойности;

Тест 4. Размит двустранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни медиани;

Тест 5. Размит едностранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни медиани;

Тест 6. Размит двустранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни дисперсии;

Тест 7. Размит едностранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни дисперсии;

Тест 8. Размит двустранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни интерквартилни обхвати;

Тест 9. Размит едностранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни интерквартилни обхвати.

Нека  $Pvalue_i$  е вероятността да се отхвърли погрешно нулевата хипотеза в тест  $i$ , а нивото на значимост за всички тестове е  $\alpha$ .

Алгоритъм 5.2 за определяне статистическата значимост на различията между две популации

#### **За разпределения:**

Ако  $Pvalue_1 \leq \alpha$ , то популационните разпределения се приемат за статистически значимо различни.

Ако  $\alpha < Pvalue_1 < 2\alpha$ , то популационните разпределения се приемат за гранично статистически значимо различни.

Ако  $Pvalue_1 \geq 2\alpha$ , то популационните разпределения се приемат за статистически неразличими.

#### **За средни стойности:**

Ако  $Pvalue_2 \leq Pvalue_3 \leq \alpha$  и  $M_E > M_{PC}$ , то средната стойност на целевата популация  $P$  се приема за статистически значимо по-голяма от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_2 \leq Pvalue_3 \leq \alpha$  и  $M_E < M_{PC}$ , то средната стойност на целевата популация  $P$  се приема за статистически значимо по-малка от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_3 \leq \alpha < Pvalue_2$  и  $M_E > M_{PC}$ , то средната стойност на целевата популация  $P$  се приема за гранично статистически значимо по-голяма от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_3 \leq \alpha < Pvalue_2$  и  $M_E < M_{PC}$ , то средната стойност на целевата популация  $P$  се приема за гранично статистически значимо по-малка от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $\alpha < Pvalue_3 \leq Pvalue_2$ , то средната стойност на целевата популация  $P$  се приема за статистически неразличима от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

#### **За медиани:**

Ако  $Pvalue_5 \leq Pvalue_4 \leq \alpha$  и  $MED_E > MED_{PC}$ , то медианата на целевата популация  $P$  се приема за статистически значимо по-голяма от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_5 \leq Pvalue_4 \leq \alpha$  и  $MED_E < MED_{PC}$ , то медианата на целевата популация  $P$  се приема за статистически значимо по-малка от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_5 \leq \alpha < Pvalue_4$  и  $MED_E > MED_{PC}$ , то медианата на целевата популация  $P$  се приема за гранично статистически значимо по-голяма от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_5 \leq \alpha < Pvalue_4$  и  $MED_E < MED_{PC}$ , то медианата на целевата популация  $P$  се приема за гранично статистически значимо по-малка от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $\alpha < Pvalue_5 \leq Pvalue_4$ , то медианата на целевата популация  $P$  се приема за статистически неразличима от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

#### **За дисперсии:**

Ако  $Pvalue_7 \leq Pvalue_6 \leq \alpha$  и  $VAR_E > VAR_{PC}$ , то дисперсията на целевата популация  $P$  се приема за статистически значимо по-голяма от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_7 \leq Pvalue_6 \leq \alpha$  и  $VAR_E < VAR_{PC}$ , то дисперсията на целевата популация  $P$  се приема за статистически значимо по-малка от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_7 \leq \alpha < Pvalue_6$  и  $VAR_E > VAR_{PC}$ , то дисперсията на целевата популация  $P$  се приема за гранично статистически значимо по-голяма от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_7 \leq \alpha < Pvalue_6$  и  $VAR_E < VAR_{PC}$ , то дисперсията на целевата популация  $P$  се приема за гранично статистически значимо по-малка от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $\alpha < Pvalue_7 \leq Pvalue_6$ , то дисперсията на целевата популация  $P$  се приема за статистически неразличима от тази на псевдо-контролната популация  $Q$ .

#### **За интерквартилни обхвати:**

Ако  $Pvalue_9 \leq Pvalue_8 \leq \alpha$  и  $IQR_E > IQR_{PC}$ , то интерквартилният обхват на целевата популация  $P$  се приема за статистически значимо по-голям от този на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_9 \leq Pvalue_8 \leq \alpha$  и  $IQR_E < IQR_{PC}$ , то интерквартилният обхват на целевата популация  $P$  се приема за статистически значимо по-малък от този на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_9 \leq \alpha < Pvalue_8$  и  $IQR_E > IQR_{PC}$ , то интерквартилният обхват на целевата популация  $P$  се приема за гранично статистически значимо по-голям от този на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $Pvalue_9 \leq \alpha < Pvalue_8$  и  $IQR_E < IQR_{PC}$ , то интерквартилният обхват на целевата популация  $P$  се приема за гранично статистически значимо по-малък от този на псевдо-контролната популация  $Q$ .

Ако  $\alpha < Pvalue_9 \leq Pvalue_8$ , то интерквартилният обхват на целевата популация  $P$  се приема за статистически неразличим от този на псевдо-контролната популация  $Q$ .

### 5.3.2.3 Категоризация на различията между две популации

След определянето на статистическата значимост и благоприятността на различията между целевата и псевдо-контролната популация в стойностите на непрекъснатия параметър  $X$ , различията на  $X$  в двете популации се класифицира в пет категории, както следва:

Категория ' $C_{+1}$ ' – непрекъснатият параметър  $X$  показва статистически значимо по-благоприятно състояние в целевата популация, отколкото в псевдо-контролната популация.

Категория ' $C_{+1/2}$ ' – непрекъснатият параметър  $X$  показва гранично статистически значимо по-благоприятно състояние в целевата популация, отколкото в псевдо-контролната популация.

Категория ' $C_0$ ' – непрекъснатият параметър  $X$  показва статистически незначима разлика в състоянието при целевата и при псевдо-контролната популация.

Категория ' $C_{-1/2}$ ' – непрекъснатият параметър  $X$  показва гранично статистически значимо по-неблагоприятно състояние в целевата популация, отколкото в псевдо-контролната популация.

Категория ' $C_{-1}$ ' – непрекъснатият параметър  $X$  показва статистически значимо по-неблагоприятно състояние в целевата популация, отколкото в псевдо-контролната популация.

Описанието на гореизложената категоризация се опростява по три различни начина.

**Първи начин** - Въвеждат се три условия за всяко от които се установява неговата вярност:

$Cond_1$  - разпределенията на  $X$  в двете популации  $P$  и  $Q$  са статистически значимо различни, и характеристиките на разсейването в двете популации  $P$  и  $Q$  не са статистически различни.

$Cond_2$  - разпределенията на  $X$  в двете популации  $P$  и  $Q$  са статистически значимо различни, и характеристиките на разсейването в двете популации  $P$  и  $Q$  са статистически неразличими.

$Cond_3$  - разпределенията на  $X$  в двете популации  $P$  и  $Q$  са гранично статистически значимо различни, и характеристиките на разсейването в двете популации  $P$  и  $Q$  са статистически неразличими.

**Втори начин** - Различията в средните стойности на  $X$  в двете популации се класифицират в седем категории както следва:

$M_{00}$  - когато средната стойност на  $X$  в целевата популация  $P$  е неутрална спрямо тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .



$M_{+1}, M_{+1/2}, M_{+0}$  - когато средната стойност на  $X$  в целевата популация  $P$  е съответно статистически значимо, гранично статистически значимо, или статистически незначимо по-благоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .

$M_{-1}, M_{-1/2}, M_{-0}$  - когато средната стойност на  $X$  в целевата популация  $P$  е съответно статистически значимо, гранично статистически значимо, или статистически незначимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .

**Трети начин** - Различията в медианите на  $X$  в двете популации се класифицират в седем категории както следва:

$MED_{00}$  - когато медианата на  $X$  в целевата популация  $P$  е неутрална спрямо тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .

$MED_{+1}, MED_{+1/2}, MED_{+0}$  - когато медианата на  $X$  в целевата популация  $P$  е съответно статистически значимо, гранично статистически значимо, или статистически незначимо по-благоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .

$MED_{-1}, MED_{-1/2}, MED_{-0}$  - когато медианата на  $X$  в целевата популация  $P$  е съответно статистически значимо, гранично статистически значимо, или статистически незначимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .

Различията в непрекъснатия параметър  $X$  между двете популации се категоризират като последователно се проверят приведените по-долу 15 правила:

**При изпълнението на някое от условията 1 до 4, то категоризирай в  $C_{+1}$ .**

1. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е статистически значимо по-благоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  не е нито статистически значимо, нито гранично статистически значимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .

2. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е статистически значимо по-благоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е гранично статистически значимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$  и  $Cond_1$  е изпълнено.

3. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е гранично статистически значимо по-благоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е или гранично статистически значимо по-благоприятна от, или статистически неразличима от, или неутрална спрямо тази в псевдо-контролната популация  $Q$  и  $Cond_1$  е изпълнено.

4. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е статистически незначимо по-благоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е или статистически незначимо по-благоприятна от, или неутрална спрямо тази в псевдо-контролната популация  $Q$  и  $Cond_2$  е изпълнено.

**При изпълнението на някое от условия 5 до 8, то категоризирай в  $C_{-1}$ .**

5. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е статистически значимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  не е нито статистически значимо, нито гранично статистически значимо по-благоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .

6. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е статистически значимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е гранично

статистически значимо по-благоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$  и  $Cond_1$  е изпълнено.

7. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е гранично статистически значимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е или гранично статистически значимо по-неблагоприятна от, или статистически неразличима от, или неутрална спрямо тази в псевдо-контролната популация  $Q$  и  $Cond_1$  е изпълнено.

8. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е статистически незначимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е или статистически незначимо по-неблагоприятна от, или неутрална спрямо тази в псевдо-контролната популация  $Q$  и  $Cond_2$  е изпълнено.

**При изпълнението на някое от условия 9 до 11, то категоризирай в  $C_{+1/2}$ .**

9. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е статистически значимо по-благоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е гранично статистически значимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .

10. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е гранично статистически значимо по-благоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е или гранично статистически значимо по-благоприятна от, или статистически незначима от, или неутрална спрямо тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .

11. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е статистически незначимо по-благоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е или статистически незначимо по-благоприятна от, или неутрална спрямо тази в псевдо-контролната популация  $Q$  и  $Cond_3$  е изпълнено.

**При изпълнението на някое от условия 12 до 14, то категоризирай в  $C_{-1/2}$ .**

12. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е статистически значимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е гранично статистически значимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .

13. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е гранично статистически значимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е или гранично статистически значимо по-неблагоприятна от, или статистически незначима от, или неутрална спрямо тази в псевдо-контролната популация  $Q$ .

14. Ако едната характеристика на положението на  $X$  в целевата популация  $P$  е статистически незначимо по-неблагоприятна от тази в псевдо-контролната популация  $Q$ , а другата характеристика на положението в целевата популация  $P$  е или статистически незначимо по-неблагоприятна от, или неутрална спрямо тази в псевдо-контролната популация  $Q$  и  $Cond_3$  е изпълнено.

15. Категоризирай в  $C_0$ .

Резултатите от приложението на гореизложеният категоризационен алгоритъм са показани в Табл. 5.1.

Табл. 5.1а- Резултати от категоризация на различията в  $X$  за две популации

Различие в средни стойности	Различие в медиани	Условие	Категория	Правило
$M_{+1}$	$MED_{+1}$		$C_{+1}$	1
$M_{+1}$	$MED_{+1/2}$		$C_{+1}$	1
$M_{+1}$	$MED_{+0}$		$C_{+1}$	1
$M_{+1}$	$MED_{00}$		$C_{+1}$	1
$M_{+1}$	$MED_{.0}$		$C_{+1}$	1
$M_{+1}$	$MED_{.1/2}$	$Cond_1 Y$	$C_{+1}$	2
$M_{+1}$	$MED_{.1/2}$	$Cond_1 N$	$C_{+1/2}$	9
$M_{+1}$	$MED_{.1}$		$C_0$	15
$M_{+1/2}$	$MED_{+1}$		$C_{+1}$	1
$M_{+1/2}$	$MED_{+1/2}$	$Cond_1 Y$	$C_{+1}$	3
$M_{+1/2}$	$MED_{+1/2}$	$Cond_1 N$	$C_{+1/2}$	10
$M_{+1/2}$	$MED_{+0}$	$Cond_1 Y$	$C_{+1}$	3
$M_{+1/2}$	$MED_{+0}$	$Cond_1 N$	$C_{+1/2}$	10
$M_{+1/2}$	$MED_{00}$	$Cond_1 Y$	$C_{+1}$	3
$M_{+1/2}$	$MED_{00}$	$Cond_1 N$	$C_{+1/2}$	10
$M_{+1/2}$	$MED_{.0}$	$Cond_1 Y$	$C_{+1}$	3
$M_{+1/2}$	$MED_{.0}$	$Cond_1 N$	$C_{+1/2}$	10
$M_{+1/2}$	$MED_{.1/2}$		$C_0$	15
$M_{+1/2}$	$MED_{.1}$	$Cond_1 Y$	$C_{.1}$	6
$M_{+1/2}$	$MED_{.1}$	$Cond_1 N$	$C_{.1/2}$	12
$M_{+0}$	$MED_{+1}$		$C_{+1}$	1
$M_{+0}$	$MED_{+1/2}$	$Cond_1 Y$	$C_{+1}$	3
$M_{+0}$	$MED_{+1/2}$	$Cond_1 N$	$C_{+1/2}$	10
$M_{+0}$	$MED_{+0}$	$Cond_2 Y$	$C_{+1}$	4
$M_{+0}$	$MED_{+0}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 Y$	$C_{+1/2}$	11
$M_{+0}$	$MED_{+0}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 N$	$C_0$	15
$M_{+0}$	$MED_{00}$	$Cond_2 Y$	$C_{+1}$	4
$M_{+0}$	$MED_{00}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 Y$	$C_{+1/2}$	11
$M_{+0}$	$MED_{00}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 N$	$C_0$	15
$M_{+0}$	$MED_{.0}$		$C_0$	15

$M_{+0}$	$MED_{-1/2}$	$Cond_1 Y$	$C_{-1}$	7
$M_{+0}$	$MED_{-1/2}$	$Cond_1 N$	$C_{-1/2}$	13
$M_{+0}$	$MED_{-1}$		$C_{-1}$	5
$M_{00}$	$MED_{+1}$		$C_{+1}$	1
$M_{00}$	$MED_{+1/2}$	$Cond_1 Y$	$C_{+1}$	3
$M_{00}$	$MED_{+1/2}$	$Cond_1 N$	$C_{+1/2}$	10
$M_{00}$	$MED_{+0}$	$Cond_2 Y$	$C_{+1}$	4
$M_{00}$	$MED_{+0}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 Y$	$C_{+1/2}$	11
$M_{00}$	$MED_{+0}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 N$	$C_0$	15
$M_{00}$	$MED_{00}$		$C_0$	15
$M_{00}$	$MED_{-0}$	$Cond_2 Y$	$C_{-1}$	8
$M_{00}$	$MED_{-0}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 Y$	$C_{-1/2}$	14
$M_{00}$	$MED_{-0}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 N$	$C_0$	15
$M_{00}$	$MED_{-1/2}$	$Cond_1 Y$	$C_{-1}$	7
$M_{00}$	$MED_{-1/2}$	$Cond_1 N$	$C_{-1/2}$	13
$M_{00}$	$MED_{-1}$		$C_{-1}$	5

Табл. 5.16- Резултати от категоризация на различията в  $X$  за две популации

Различие в средни стойности	Различие в медиани	Условие	Категория	Правило
$M_{-0}$	$MED_{+1}$		$C_{+1}$	1
$M_{-0}$	$MED_{+1/2}$	$Cond_1 Y$	$C_{+1}$	3
$M_{-0}$	$MED_{+1/2}$	$Cond_1 N$	$C_{+1/2}$	10
$M_{-0}$	$MED_{+0}$		0	15
$M_{-0}$	$MED_{00}$	$Cond_2 Y$	$C_{-1}$	8
$M_{-0}$	$MED_{00}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 Y$	$C_{-1/2}$	14
$M_{-0}$	$MED_{00}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 N$	0	15
$M_{-0}$	$MED_{-0}$	$Cond_2 Y$	$C_{-1}$	8
$M_{-0}$	$MED_{-0}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 Y$	$C_{-1/2}$	14
$M_{-0}$	$MED_{-0}$	$Cond_2 N$ and $Cond_3 N$	$C_0$	15
$M_{-0}$	$MED_{-1/2}$	$Cond_1 Y$	$C_{-1}$	7
$M_{-0}$	$MED_{-1/2}$	$Cond_1 N$	$C_{-1/2}$	13
$M_{-0}$	$MED_{-1}$		$C_{-1}$	5
$M_{-1/2}$	$MED_{+1}$	$Cond_1 Y$	$C_{+1}$	2
$M_{-1/2}$	$MED_{+1}$	$Cond_1 N$	$C_{+1/2}$	9
$M_{-1/2}$	$MED_{+1/2}$		$C_0$	15
$M_{-1/2}$	$MED_{+0}$	$Cond_1 Y$	$C_{-1}$	7
$M_{-1/2}$	$MED_{+0}$	$Cond_1 N$	$C_{-1/2}$	13
$M_{-1/2}$	$MED_{00}$	$Cond_1 Y$	$C_{-1}$	7
$M_{-1/2}$	$MED_{00}$	$Cond_1 N$	$C_{-1/2}$	13
$M_{-1/2}$	$MED_{-0}$	$Cond_1 Y$	$C_{-1}$	7
$M_{-1/2}$	$MED_{-0}$	$Cond_1 N$	$C_{-1/2}$	13
$M_{-1/2}$	$MED_{-1/2}$	$Cond_1 Y$	$C_{-1}$	7
$M_{-1/2}$	$MED_{-1/2}$	$Cond_1 N$	$C_{-1/2}$	13
$M_{-1/2}$	$MED_{-1}$		$C_{-1}$	5
$M_{-1}$	$MED_{+1}$		$C_0$	15
$M_{-1}$	$MED_{+1/2}$	$Cond_1 Y$	$C_{-1}$	6
$M_{-1}$	$MED_{+1/2}$	$Cond_1 N$	$C_{-1/2}$	12
$M_{-1}$	$MED_{+0}$		$C_{-1}$	5
$M_{-1}$	$MED_{00}$		$C_{-1}$	5

$M_{-1}$	$MED_{.0}$		$C_{.1}$	5
$M_{.1}$	$MED_{.1/2}$		$C_{.1}$	5
$M_{-1}$	$MED_{.1}$		$C_{.1}$	5

#### 5.3.2.4 Тип на MFPCG и категоризиране на ефектът от R върху X

Нека  $b$  е число от множеството  $\{+1, +1/2, 0, -1/2, -1\}$ , съвпадащо с индекса на категорията  $C_b$ , в която първоначално са класифицирани различията между стойностите на параметъра на състоянието  $X$  в целевата популация  $P$  и в псевдо-контролната популация  $Q$ . Нека  $e$  е число от множеството  $\{+1, +1/2, 0, -1/2, -1\}$ , съвпадащо с индекса на категорията  $C_e$ , в която след въздействията са класифицирани различията между стойностите на параметъра на състоянието  $X$  в целевата популация  $P$  и в псевдо-контролната популация  $Q$ . Наредената двойка  $(C_b, C_e)$  се нарича тип на MFPCG, който зависи от данните в четирите извадки  $E_o, PC_o, E_e$  и  $PC_e$ .

Използвайки типа MFPCG, благоприятността и значимостта на влиянието на изследваното въздействие  $R$  върху избрания параметър  $X$  може да се категоризира в 5 категории, както следва:

Категория 'YES+' – въздействие  $R$  има статистически значимо благоприятно влияние върху параметър  $X$ .

Категория 'GR+' – въздействие  $R$  има гранично статистически значимо благоприятно влияние върху параметър  $X$ .

Категория 'NO' – липса на статистически значимо влияние на въздействие  $R$  върху параметър  $X$ .

Категория 'GR-' – въздействие  $R$  има гранично статистически значимо неблагоприятно влияние върху параметър  $X$ .

Категория 'YES-' – въздействие  $R$  има статистически значимо неблагоприятно влияние върху параметър  $X$ .

Категоризацията се осъществява по емпирично правило отчитащо благоприятността и значимостта на влиянието на въздействие  $R$  върху параметър  $X$ , използвайки типа на MFPCG:

$$\text{Категоризирай } (C_b, C_e) \text{ на MFPCG в } \begin{cases} \text{'YES+'} & , \text{ ако } b - e < -1/2 \\ \text{'GR+'} & , \text{ ако } b - e = -1/2 \\ \text{'NO' } & , \text{ ако } b - e = 0 \\ \text{'GR-' } & , \text{ ако } b - e = +1/2 \\ \text{'YES-' } & , \text{ ако } b - e > +1/2 \end{cases} \quad (5.1)$$

### 5.3.3 Оценка на ефекта от анулопластика при значима ИМР с развити псевдо-контролни групи

В Приложение П2 са показани пълните резултати от оценката на ефекта на анулопластиката върху два от най-важните интегрални диагностични параметри обобщаващи ИМР-състоянието на пациентите: RF (регургитационната фракция в %) и MR (дискретен безразмерен параметър измерващ степента на Митралната

Регургитация в 8-степенна скала). Оценката е получена чрез MFPCG както е описано в точка 5.3.2. За тази цел параметърът MR се разглежда като непрекъснат, тъй като дискретизационният ефект при 8 дискрета е пренебрежим.

От една страна, ефектът на анулопластиката е оценен чрез MFPCG при пациенти със сравнително запазено мединско състояние, като са сравнени стойностите на двата параметъра при подгрупи  $A_1$  и  $B_1$ . Използвани са четири размити извадки за RF и четири размити извадки за MR както е показано в точка 5.3.1. Размитите извадки са формирани от всички налични пациенти с нужните характеристики без значение дали последните са типични или аутлайери.

От друга страна, същият ефект е оценен и при пациенти със сравнително влошено медицинско състояние, като потделно са сравнени стойностите на MR и на RF при подгрупи  $A_2$  и  $B_2$ . Използвани са нови четири размити извадки за MR и нови четири размити извадки за RF както е показано в точка 5.3.1. Размитите извадки също са формирани от всички налични пациенти с нужните характеристики без значение дали последните са типични или аутлайери.

По същество, новопредложеният размит метод (MFPCG) е приложен 4 пъти за решаване на следните задачи:

- 1) Ефект на анулопластиката върху RF при пациенти със сравнително запазено мединско състояние.
- 2) Ефект на анулопластиката върху MR при пациенти със сравнително запазено мединско състояние.
- 3) Ефект на анулопластиката върху RF при пациенти със сравнително влошено мединско състояние.
- 4) Ефект на анулопластиката върху MR при пациенти със сравнително влошено мединско състояние.

При задача 1 се използват четири размити извадки за RF както следва.

$E_o$  е размита извадка, съдържаща 34 стойности на  $Preop\_RF$  и техните степени на принадлежност към експерименталната група  $A_1$ :

$E_o = \chi_{A_1, preop}^{RF} = \{(57,0.630), (63,0.900), (42,0.630), (42,0.630), (57,0.360), (64,0.810), (39,0.810), (47,0.630), (55,0.900), (65,0.630), (37,0.630), (67,0.630), (65,0.490), (62,0.630), (65,0.700), (31,0.490), (53,0.630), (64,0.630), (44,0.630), (56,0.630), (68,0.700), (43,0.900), (55,0.630), (36,0.630), (55,0.490), (55,0.900), (68,0.630), (37,0.490), (64,0.630), (56,0.490), (49,0.630), (69,0.700), (45,0.900), (56,0.700)\}$ .

$PC_o$  е размита извадка, съдържаща 43 стойности на  $Preop\_RF$  и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група  $B_1$ :

$PC_o = \chi_{B_1,preop}^{RF} = \{(34,0.900), (62,0.810), (28,0.900), (38,0.900), (59,0.630), (51,0.810), (38,0.630), (39,0.900), (36,0.810), (28,0.900), (24,0.900), (59,0.630), (38,0.490), (49,0.810), (40,0.900), (59,0.630), (35,0.630), (47,0.630), (24,0.490), (48,0.810), (25,0.900), (38,0.490), (34,0.900), (32,0.900), (21,0.490), (37,0.810), (22,0.630), (26,0.900), (34,0.810), (29,0.630), (36,0.900), (36,0.630), (60,0.490), (20,0.630), (21,0.900), (32,0.900), (15,0.900), (19,0.900), (31,0.700), (41,0.700), (36,0.700), (39,0.700), (21,0.357)\}$ .

$E_e$  е размита извадка, съдържаща 32 стойности на *Late\_Postop\_RF* и техните степени на принадлежност към експерименталната група  $A_1$ :

$E_e = \chi_{A_1,Lpostop}^{RF} = \{(0,0.630), (37,0.900), (27,0.630), (43,0.630), (0,0.360), (24,0.810), (18,0.810), (12,0.630), (0,0.900), (0,0.630), (0,0.630), (0,0.630), (0,0.630), (13,0.700), (0,0.630), (0,0.630), (0,0.630), (0,0.630), (0,0.700), (0,0.900), (17,0.630), (12,0.630), (0,0.490), (0,0.900), (0,0.630), (0,0.490), (0,0.630), (18,0.490), (0,0.630), (8,0.700), (7,0.900), (0,0.700)\}$ .

$PC_e$  е размита извадка, съдържаща 41 стойности на *Late\_Postop\_RF* и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група  $B_1$ :

$PC_e = \chi_{B_1,Lpostop}^{RF} = \{(0,0.900), (43,0.810), (6,0.900), (13,0.900), (88,0.630), (39,0.810), (48,0.630), (12,0.900), (65,0.810), (14,0.900), (0,0.900), (48,0.490), (41,0.810), (11,0.900), (38,0.630), (12,0.630), (14,0.630), (36,0.490), (58,0.810), (27,0.900), (0,0.490), (19,0.900), (24,0.900), (65,0.490), (23,0.630), (12,0.900), (43,0.810), (10,0.630), (18,0.900), (30,0.630), (41,0.490), (23,0.630), (0,0.900), (21,0.900), (33,0.900), (12,0.900), (0,0.700), (22,0.700), (0,0.700), (24,0.700), (0,0.357)\}$ .

При задача 2 се използват четири размити извадки за MR както следва.

$E_o$  е размита извадка, съдържаща 34 стойности на *Preop\_MR* и техните степени на принадлежност към експерименталната група  $A_1$ .

$E_o = \chi_{A_1,preop}^{MR} = \{(5,0.630), (6,0.900), (4,0.630), (6,0.630), (4,0.360), (6,0.810), (5,0.810), (4,0.630), (6,0.900), (6,0.630), (4,0.630), (5,0.630), (5,0.490), (5,0.630), (6,0.700), (4,0.490), (4,0.630), (6,0.630), (5,0.630), (5,0.630), (6,0.700), (6,0.900), (6,0.630), (4,0.630), (4,0.490), (6,0.900), (4,0.630), (5,0.490), (5,0.630), (5,0.490), (5,0.630), (7,0.700), (6,0.900), (6,0.700)\}$ .

$PC_o$  е размита извадка, съдържаща 43 стойности на *Preop\_MR* и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група  $B_1$ :

$PC_o = \chi_{B_1,preop}^{MR} = \{(3,0.900), (3,0.810), (3,0.900), (3,0.900), (4,0.630), (4,0.810), (4,0.630), (3,0.900), (4,0.810), (3,0.900), (3,0.900), (4,0.630), (4,0.490), (4,0.810), (3,0.900), (4,0.630), (4,0.630), (4,0.630), (4,0.490), (4,0.810), (3,0.900), (4,0.490), (3,0.900), (3,0.900), (4,0.490), (4,0.810), (4,0.630), (3,0.900), (4,0.810), (4,0.630), (3,0.900), (4,0.630), (4,0.490), (4,0.630), (3,0.900), (3,0.900), (3,0.900), (3,0.900), (3,0.700), (3,0.700), (4,0.700), (4,0.700), (4,0.357)\}$ .



$E_e$  е размита извадка, съдържаща 32 стойности на *Late\_Postop\_MR* и техните степени на принадлежност към експерименталната група  $A_1$ :

$$E_e = \chi_{A_1, Lpostop}^{MR} = \{(0,0.630), (2,0.900), (2,0.630), (4,0.630), (2,0.360), (4,0.810), (2,0.810), (2,0.630), (0,0.900), (0,0.630), (1,0.630), (0,0.630), (0,0.630), (1,0.700), (0,0.630), (0,0.630), (0,0.630), (0,0.630), (0,0.700), (0,0.900), (2,0.630), (2,0.630), (0,0.490), (0,0.900), (0,0.630), (0,0.490), (0,0.630), (2,0.490), (0,0.630), (1,0.700), (1,0.900), (0,0.700)\}.$$

$PC_e$  е размита извадка, съдържаща 41 стойности на *Late\_Postop\_MR* и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група  $B_1$ :

$$PC_e = \chi_{B_1, Lpostop}^{MR} = \{(2,0.900), (2,0.810), (2,0.900), (2,0.900), (5,0.630), (4,0.810), (4,0.630), (2,0.900), (6,0.810), (1,0.900), (1,0.900), (3,0.490), (2,0.810), (2,0.900), (4,0.630), (1,0.630), (2,0.630), (4,0.490), (4,0.810), (4,0.900), (1,0.490), (1,0.900), (2,0.900), (5,0.490), (4,0.630), (2,0.900), (4,0.810), (2,0.630), (2,0.900), (2,0.630), (4,0.490), (3,0.630), (0,0.900), (2,0.900), (4,0.900), (2,0.900), (0,0.700), (1,0.700), (0,0.700), (2,0.700), (0,0.357)\}.$$

При задача 3 се използват четири размити извадки за RF както следва.

$E_o$  е размита извадка, съдържаща 53 стойности на *Preop\_RF* и техните степени на принадлежност към експерименталната група  $A_2$ :

$$E_o = \chi_{A_2, preop}^{RF} = \{(66,0.306), (46,0.630), (68,0.700), (65,0.900), (71,0.490), (61,0.700), (58,0.810), (50,0.810), (64,0.490), (50,0.306), (47,0.900), (53,0.900), (41,0.630), (51,0.306), (70,0.900), (65,0.700), (54,0.700), (33,0.810), (66,0.810), (71,0.490), (60,0.630), (54,0.810), (61,0.490), (50,0.490), (34,0.630), (63,0.700), (69,0.700), (63,0.900), (38,0.900), (64,0.700), (71,0.630), (60,0.700), (63,0.490), (73,0.700), (68,0.700), (43,0.700), (43,0.810), (59,0.700), (59,0.900), (65,0.490), (74,0.900), (50,0.700), (73,0.700), (82,0.700), (70,0.900), (50,0.900), (76,0.700), (51,0.630), (77,0.900), (43,0.900), (63,0.700), (68,0.630), (48,0.630)\}.$$

$PC_o$  е размита извадка, съдържаща 39 стойности на *Preop\_RF* и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група  $B_2$ :

$$PC_o = \chi_{B_2, preop}^{RF} = \{(50,0.490), (49,0.490), (46,0.357), (38,0.260), (31,0.630), (35,0.490), (26,0.700), (21,0.700), (31,1.000), (48,0.490), (28,0.630), (24,1.000), (43,0.510), (39,0.630), (24,0.490), (46,0.630), (50,0.357), (55,0.630), (39,0.700), (54,1.000), (47,1.000), (50,0.700), (56,0.810), (30,0.490), (47,1.000), (30,0.700), (41,0.700), (57,1.000), (60,1.000), (48,0.490), (45,0.357), (35,0.260), (44,0.630), (30,0.510), (43,0.260), (40,0.357), (53,1.000), (23,1.000), (74,1.000)\}.$$

$E_e$  е размита извадка, съдържаща 44 стойности на *Late\_Postop\_RF* и техните степени на принадлежност към експерименталната група  $A_2$ :

$$E_e = \chi_{A_2, Lpostop}^{RF} = \{(0,0.700), (42,0.900), (0,0.490), (0,0.700), (0,0.810), (0,0.810), (14,0.490), (31,0.306), (20,0.900), (11,0.700), (0,0.810), (10,0.490), (0,0.630), (21,0.810), (10,0.490),$$

(0,0.490), (0,0.630), (0,0.700), (20,0.700), (7,0.900), (13,0.900), (0,0.700), (12,0.700), (18,0.490), (24,0.700), (0,0.700), (0,0.700), (19,0.810), (0,0.700), (29,0.900), (0,0.490), (0,0.900), (0,0.700), (25,0.700), (0,0.700), (0,0.900), (0,0.900), (6,0.700), (0,0.630), (0,0.900), (11,0.900), (0,0.700), (0,0.630), (0,0.630)}.

$PC_e$  е размита извадка, съдържаща 32 стойности на  $Late\_Postop\_RF$  и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група  $B_2$ :

$PC_e = \chi_{B_2, Lpostop}^{RF} = \{(43,0.490), (35,0.490), (53,0.630), (0,0.700), (0,0.700), (7,1.000), (21,0.490), (15,1.000), (11,0.510), (44,0.630), (25,0.490), (78,0.630), (0,0.357), (77,0.630), (70,1.000), (57,1.000), (11,0.700), (66,0.490), (28,1.000), (0,0.700), (48,0.700), (76,1.000), (45,0.490), (19,0.357), (23,0.260), (10,0.630), (13,0.510), (32,0.260), (29,0.357), (16,1.000), (15,1.000), (47,1.000)\}$ .

При задача 4 се използват четири размити извадки за MR както следва.

$E_o$  е размита извадка, съдържаща 53 стойности на  $Preop\_MR$  и техните степени на принадлежност към експерименталната група  $A_2$ :

$E_o = \chi_{A_2, preop}^{MR} = \{(5,0.306), (5,0.630), (6,0.700), (6,0.900), (4,0.490), (6,0.700), (6,0.810), (6,0.810), (6,0.490), (4,0.306), (5,0.900), (6,0.900), (4,0.630), (4,0.306), (6,0.900), (6,0.700), (5,0.700), (4,0.810), (5,0.810), (5,0.490), (4,0.630), (6,0.810), (5,0.490), (5,0.490), (4,0.630), (6,0.700), (6,0.700), (6,0.900), (6,0.900), (6,0.700), (5,0.630), (6,0.700), (6,0.490), (6,0.700), (6,0.700), (6,0.700), (5,0.810), (5,0.700), (6,0.900), (5,0.490), (7,0.900), (7,0.700), (7,0.700), (7,0.700), (6,0.900), (6,0.900), (6,0.700), (6,0.630), (7,0.900), (6,0.900), (6,0.700), (6,0.630), (6,0.630)\}$

$PC_o$  е размита извадка, съдържаща 38 стойности на  $Preop\_MR$  и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група  $B_2$ :

$PC_o = \chi_{B_2, preop}^{MR} = \{(4,0.490), (4,0.490), (3,0.260), (4,0.630), (4,0.490), (3,0.700), (3,0.700), (4,1.000), (4,0.490), (4,0.630), (4,1.000), (4,0.510), (4,0.630), (4,0.490), (4,0.630), (4,0.357), (4,0.630), (3,0.700), (4,1.000), (4,1.000), (3,0.700), (4,0.810), (4,0.490), (4,1.000), (3,0.700), (3,0.700), (4,1.000), (3,1.000), (4,0.490), (3,0.357), (3,0.260), (4,0.630), (4,0.510), (4,0.260), (4,0.357), (5,1.000), (4,1.000), (7,1.000)\}$ .

$E_e$  е размита извадка, съдържаща 44 стойности на  $Late\_Postop\_MR$  и техните степени на принадлежност към експерименталната група  $A_2$ :

$E_e = \chi_{A_2, Lpostop}^{MR} = \{(0,0.700), (5,0.900), (0,0.490), (2,0.700), (0,0.810), (0,0.810), (2,0.490), (2,0.306), (2,0.900), (1,0.700), (0,0.810), (2,0.490), (0,0.630), (1,0.810), (1,0.490), (0,0.490), (0,0.630), (0,0.700), (2,0.700), (2,0.900), (1,0.900), (0,0.700), (2,0.700), (2,0.490), (2,0.700), (0,0.700), (0,0.700), (1,0.810), (0,0.700), (2,0.900), (0,0.490), (0,0.900), (0,0.700), (2,0.700), (0,0.700), (0,0.900), (0,0.900), (1,0.700), (0,0.630), (0,0.900), (1,0.900), (0,0.700), (0,0.630), (0,0.630)\}$ .

$PC_e$  е размита извадка, съдържаща 32 стойности на  $Late\_Postop\_MR$  и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група  $B_2$ :

$PC_e = \chi_{B_2, Lpostop}^{MR} = \{(4,0.490), (4,0.490), (5,0.630), (1,0.700), (0,0.700), (2,1.000), (2,0.490), (2,1.000), (2,0.510), (4,0.630), (3,0.490), (4,0.630), (2,0.357), (5,0.630), (4,1.000), (4,1.000), (2,0.700), (5,0.490), (4,1.000), (0,0.700), (4,0.700), (4,1.000), (5,0.490), (2,0.357), (2,0.260), (1,0.630), (1,0.510), (2,0.260), (2,0.357), (2,1.000), (2,1.000), (5,1.000)\}$ .

При всяко от отделните приложения на MFPCG се използват по  $2 \times 9 = 18$  размити Буутстрап стистически теста, както е описано в т. 5.3.2.2. Съгласно т. 2.10, за всеки размит Буутстрап тест съществуват четирите възможни подхода за генерация и формиране на синтетични Буутстрап размити извадки в отделните псевдо-реалности.

- a) Размит Буутстрап с квази-еднакво-информационна генерация използвайки Емпирична Функция на Разпределение (ECDF);
- b) Размит Буутстрап с квази-еднакво-информационна генерация използвайки Размита Емпирична Функция на Разпределение (FECDF);
- c) Размит Буутстрап с еднакво-размерна генерация използвайки Емпирична Функция на Разпределение (ECDF);
- d) Размит Буутстрап с еднакво-размерна генерация използвайки Размита Емпирична Функция на Разпределение (FECDF).

Всяка от задачите 1)-4) е решена по четири различни варианта на MFPCG. Вариантите се различават по използвания подход в генерацията и формиране на синтетични Буутстрап размити извадки, означени с a), b), c) и d) по-горе.

От Приложение П2 се вижда, че при всяко едно от 16-те решения се получава тип на MFPCG:  $(C_b, C_e) = (-1, +1)$ , с категория на MFPCG: 'YES+' както е описано в т. 5.3.2.4. Получените резултати консенсусно показват благоприятен и значим ефект на анулопластиката върху разглежданите параметри като при пациенти със сравнително запазено медицинско състояние така и при пациенти със сравнително влошено медицинско състояние.

Гореизложените изводи са в съгласие с публикуваните в [Charles E.J. et al., 2017; Doig F. et al., 2021; El-Hag-Aly M.A. et al., 2020; Panayotov P., 2013a; Михайлова Н., 2015]. Този като цяло потвърдителен резултат е подобрен в следните четири аспекта:

- Тук са използвани данни от всички налични пациенти докато в цитираните източници са отстранени всички аутлайери (около 20% от данните).
- Тук всяко влияние е доказано по четири различни начина, което дава огромна статистическа достоверност на всеки извод. Предложеният подход използва кластер от тестове, а не на отделни  $p_{value}$  стойности, което е в съгласие с най-модерните математически тенденции в обратката на данни [Hidi L. et al., 2021; Tenekedjiev K. et al., 2021].

- Тук за пръв път се отчита типичността на пациентите за съответната подгрупа, докато при цитираните източници класификацията на пациентите се приема за абсолютна
- Статистическата демонстрация за положителния ефект на анулопластиката е постигната ефективно само чрез 2 интегрални параметъра докато в цитираните източници са използвани двуцифрено число параметри за получаване на сходен извод.

## 6 Заключение

### 6.1 Претенции за приноси

В резултат на представената разработка се претендира за следните приноси:

1. За пациенти с ИБС усложнена с ИМР е създаден 6-стъпков размит алгоритъм (МА), който за индивидуален пациент идентифицира степените на принадлежност към две нехомогенни групи:  $A$  (АКБ и корекция на митрална клапа) или  $B$  (изолирана АКБ).
2. Създадени са два условни размити алгоритъма за хомогенизираща стратификация на всяка от групите  $A$  и  $B$ . Ако МА е класифицирал пациент в група  $A$  с пълна сигурност, то 6-стъпковият условен размит алгоритъм ААА изчислява условните степени на принадлежност на пациента към две хомогенни погруппи по медицински статус:  $A_1$  (сравнително запазен) или  $A_2$  (сравнително увреден). Ако МА е класифицирал пациент в група  $B$  с пълна сигурност, то 7-стъпковият условен размит алгоритъм ААВ изчислява условните степени на принадлежност на пациента към две хомогенни погруппи по медицински статус:  $B_1$  (сравнително запазен) или  $B_2$  (сравнително увреден).
3. Алгоритмите МА, ААА и ААВ са организирани в диагностично-стратифицираща система, която за индивидуален пациент с ИБС усложнена с ИМР определя подгрупата ( $A_1$ ,  $A_2$ ,  $B_1$  или  $B_2$ ) на пациента и неговата абсолютна степен на принадлежност към тази подгрупа.
4. Създадена е пълна система от 49 примера за всички възможни комбинации от изходи на алгоритмите МА, ААА и ААВ, която онагледява по медицински разбираем начин приложението на създадените размити алгоритми. В практически план подобна система улеснява и персонализира вземането на решения за подхода към комплицирана медицинска ситуация, каквато е ИБС усложнена с хронична значима ИМР.
5. Съществуващата в ККХ база данни на пациенти с ИБС усложнена с ИМР е актуализирана чрез добавяне на нови пациенти, разширяване с нови медицински признаци и добавяне на изчисляемите от диагностично-стратифицираща система степени на принадлежност към групите и подгрупите, измерваща индивидуалната типичност на всеки пациент.
6. Чрез размития метод на псевдо-контролната група, статистически е доказано положителното влияние на анулопластиката върху интегралните параметри, регургитационната фракция и степента на МР. Методът сравнява размити извадки от измервания, където индивидуалната типичност на пациента е цифровизирана с неговата степен на принадлежност към съответната подгрупа, получена от диагностично-стратифициращата система.

## 6.2 Изводи и бъдещо развитие

В настоящето изследване е събрана база данни за 169 пациенти хоспитализирани в Клиниката по кардиохирургия с ИБС, усложнена с хемодинамично значима хронична ИМР. Беше демонстрирано, също така, как да се формират размити извадки за всеки от медицинските параметри, записани за 169-те пациенти. Теоретично погледнато, всеки пациент принадлежи към четирите размити подгрупи и всички тези четири степени на принадлежност могат да бъдат изчислени и сборът им ще бъде единица. С изчисляването на четирите степени на принадлежност бихме завършили размитото разделяне на пациентите на четирите подгрупи [Klir G., 2006]. Това не е подходът, избран в настоящата работа. Вместо това предложените тук алгоритми изчисляват само максималния от тези четири коефициента, който предопределя класификацията на пациента към дадена подгрупа. Нещо повече – ако максимумът е по-малък от 0.5, пациентът се счита за аутлайер и не участва в следващите изчисления. Целта е да се оценят по-адекватно характеристиките на подгрупата. Например, ако степента на принадлежност на даден пациент към дадена подгрупа е 35 %, тогава влиянието на неговите характеристики върху характеристиките на подгрупата е по-скоро „шум“, отколкото действителен принос за подобряване на адекватността на описанието на подгрупата. Възможни са и други подходи, например да се анализират всички пациенти, класифицирани в дадена подгрупа, независимо от това колко ниска е тяхната степен на принадлежност, ако тя е максимално възможна.

Алтернативно, всички пациенти (независимо от това в коя подгрупа са класифицирани) могат да участват във формирането на характеристиките на всичките четири групи. Известно е, че  $\mu_A + \mu_B = 1$  (това е размито разделяне, извършено от МА),  $\mu_{A_1/A} + \mu_{A_2/A} = 1$  (размито разделяне, извършено от ААА) и  $\mu_{B_1/B} + \mu_{B_2/B} = 1$  (размито разделяне, извършено от ААВ) [Wang Z. et al., 2009]. Като използваме формули (4.2) то (4.5), можем да изведем две от четирите степени на принадлежност към подгрупите за всеки пациент. За да се получат обаче другите две степени, трябва да се разработят два нови алгоритъма:

- а) Размит алгоритъм за хомогенизираща стратификация на пациентите от група  $A$ , ако те са били класифицирани в група  $B$  в две подгрупи: със сравнително запазен статус (подгрупа  $B_1$ ) и със сравнително увреден статус (подгрупа  $B_2$ );
- б) размит алгоритъм за хомогенизираща стратификация на пациентите от група  $B$ , ако те са били класифицирани в група  $A$  в две подгрупи: със сравнително запазен статус (подгрупа  $A_1$ ) и със сравнително увреден статус (подгрупа  $A_2$ ).

Разработването на тези алгоритми ще бъде истинско предизвикателство, тъй като няма медицинска практика за прилагане на такива алгоритми.

Тук разглеждаме групите  $A$  и  $B$ , както и подгрупите  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $B_1$  и  $B_2$  като размити, така че намираме степените на принадлежност. По този начин използвахме физическата интерпретация на размитите данни при експерименти с неопределен

(несигурен) резултат [Wang Z. et al., 2009]. Възможна е и друга епистемична интерпретация на нашите размити данни [Gil M.Á. et al., 2006], при която тези групи се разглеждат като чисти (класически) множества. Тогава стойностите на  $\mu_A$ ,  $\mu_B$ ,  $\mu_{A_1}$ ,  $\mu_{A_2}$ ,  $\mu_{B_1}$ ,  $\mu_{B_2}$  могат да се интерпретират като вероятности за принадлежност към дадено множество. Следователно всеки пациент принадлежи или не към тези множества, но информацията не е достатъчна, за да се твърди това със сигурност. По същия начин  $\mu_{A_1/A}$ ,  $\mu_{A_2/A}$ ,  $\mu_{B_1/B}$ ,  $\mu_{B_2/B}$  могат да се интерпретират като условни вероятности. Всяка класическа статистика може да бъде размита, като се използва принципът на разширението [GJ K. et al., 1995; Viertl R., 2006]. Дори ако интерпретацията може да варира, няма нищо, което да се промени във формулировката на извадките поради използването на t-norm на продукта. Следователно въпросът за интерпретацията е чисто теоретичен и няма практическо значение. Това заключение съвсем не е неочаквано, тъй като някои изследователи смятат, че вероятността може да се интерпретира като специален случай на степените на принадлежност, макар че това все още е малцинствена гледна точка в общността на изследователите на неопределеността [Klir G.J., 2001; Tenekedjiev K.I. et al., 2008]. В настоящата работа концепцията за класическите размити множества е достатъчно подходяща за стратифициране на пациентите в подгрупи и идентифициране на аутлайери. При други подобни проучвания обаче може да се наложи използването на по-сложни инструменти. Когато наличната медицинска информация не е пълна или е несигурна, интуиционистки размитите множества [Atanassov K.T., 1999] могат да подобрят начина, по който пациентите се класифицират в подходящи подгрупи. От друга страна, ако данните са неопределени и непоследователни, тогава Питагоровите размити множества (Pythagorean fuzzy sets) [Peng X. et al., 2017] и неутрофилни множества [Peng X. et al., 2018] предоставят обещаваща алтернатива за по-адекватно моделиране на процеса на класификация.

Както беше споменато по-рано, степените на принадлежност, използвани за размитите алгоритми, са оптимизирани, за да се постигне минимално несъответствие с "абсолютната" класификация. Други изследователски екипи могат да решат да използват различен подход при определянето на степените на принадлежност. Предложените процедури все пак ще бъдат валидни и въз основа на различните степени на принадлежност те ще доведат до различна стратификация на пациентите в групи и подгрупи, а оттам и до различна препоръка за лечение.

Когато става въпрос за стратификация, други медицински колективи могат да решат да стратифицират пациентите в три или повече подгрупи, за да подобрят хомогенността на извадките от подгрупи. Този подход би бил адекватен, когато е налична по-голяма първоначална извадка. За целите на настоящото проучване се реши, че четири подгрупи са подходящ баланс между постигнатата хомогенност в подгрупите и размера на получените подгрупови извадки (което от своя страна влияе върху точността на по-нататъшните статистически изводи, направени въз основа на данните).

За да се изчисли степента на принадлежност към подгрупата за всеки пациент, в настоящата работа е използвана мултипликативна t-норма, за да се намери степента на принадлежност към размитите подгрупи, като пресечна точка на две размити множества. Тъй като размитото пресичане не е уникална операция, за разлика от нейния чист аналог, различни функции могат да бъдат подходящи за представяне на тази операция в различен контекст. Ето защо изборът да се използва мултипликативна t-норма за изчисляване на  $\mu_{A_1}$ ,  $\mu_{A_2}$ ,  $\mu_{B_1}$  и  $\mu_{B_2}$  е едновременно допустим и рационален.

### 6.3 Публикации към дисертацията

В резултат на изследванията, са направени следните публикации:

1. Panayotov P, Ivanova S, Panayotova D, Nikolova N, Mircheva L, Petrov V, Donchev N, Tenekedjiev K: Algorithms for formal stratification of patients with ischemic mitral regurgitation. *Scripta Scientifica Medica*: 2018, 50(4):33-38.
2. Natalia N, Panayotov P, Panayotova D, Ivanova S, Tenekedjiev K: Using Fuzzy Sets in Surgical Treatment Selection and Homogenizing Stratification of Patients with Significant Chronic Ischemic Mitral Regurgitation. *International Journal of Computational Intelligence Systems* 2019, 12(2):1075–1090.
3. Panayotov P, Slavov M, Panayotova D, Nikolova N. Surgical Treatment of Ischemic Mitral Regurgitation Triggers Reverse Remodeling of Left Heart Chambers. *Cardiology* [Internet]. 2016;134(2):254–254.
4. Panayotov P, Slavov M, Panayotova D, Nikolova N. Left Atrial Reverse Remodeling and Atrial Fibrillation after Combined Surgical Revascularization and Mitral Repair. *Cardiology* [Internet]. 2016;134(2):255–255.



## Референции

1. Abate E., et al. (2016). Time course, predictors, and prognostic implications of significant mitral regurgitation after ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*, 178, 115-25. doi:10.1016/j.ahj.2016.04.015
2. Abdul R. M. K., et al. (2016). The Frequency of Acute Ischemic Mitral Regurgitation Post-Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *International Journal of Science and Research*, 10.21275/ART20178142. doi:10.21275/ART20178142
3. Abe Y., et al. (2021). A new disease entity: Atrial functional mitral regurgitation. *J Cardiol*, 77(6), 565-69. doi:10.1016/j.jjcc.2020.12.002
4. Abou R., et al. (2020). Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart*, 106(18), 1438-44. doi:10.1136/heartjnl-2019-316215
5. Acker M. A., et al. (2014). Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 370(1), 23-32. doi:10.1056/NEJMoa1312808
6. Ad N., et al. (2013). *The effect of the Cox-maze procedure for atrial fibrillation concomitant to mitral and tricuspid valve surgery* (Vol. 146).
7. Agricola E., et al. (2008). Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *Eur J Echocardiogr*, 9(2), 207-21. doi:10.1016/j.euje.2007.03.034
8. Al-Attar N., et al. (2013). Right papillary muscle sling: proof of concept and pilot clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 43(6), e187-9. doi:10.1093/ejcts/ezt100
9. Alain Carpentier D. A., Farzan Filsuofi. (2010). *Carpentier's Reconstructive Valve Surgery In* (1 ed., pp. 368): © Saunders 2010.
10. Alajaji W. A., et al. (2015). Surgical versus medical management of patients with acute ischemic mitral regurgitation: a systematic review. *BMC Res Notes*, 8, 712. doi:10.1186/s13104-015-1704-9
11. Altarabsheh S. E., et al. (2017). Meta-Analysis of Usefulness of Concomitant Mitral Valve Repair or Replacement for Moderate Ischemic Mitral Regurgitation With Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol*, 119(5), 734-41. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.024
12. Altarabsheh S. E., et al. (2018). Chronic ischemic mitral valve regurgitation and surgical perspectives. *World Journal of Cardiology*, 10.
13. Ammirati E., et al. (2015). The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis. *Clin Exp Immunol*, 179(2), 173-87. doi:10.1111/cei.12477
14. Andalib A., et al. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes Following Mitral Valve Surgery in Patients with Significant Functional Mitral Regurgitation and Left Ventricular Dysfunction. *J Heart Valve Dis*, 25(6), 696-707.
15. Andell P., et al. (2017). Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart*, 103(21), 1696-703. doi:10.1136/heartjnl-2016-310894
16. Ani Anyanwu, et al. (2006). The Pathophysiology of Ischemic Mitral Regurgitation: Implications for Surgical and Percutaneous Intervention. *J Interv Cardiol*.
17. Armstrong W. F., et al. (2019). *Feigenbaum's Echocardiography*.
18. Armstrong W. F., et al. (2010). *Feigenbaum's Echocardiography. 7th Edition*.
19. Asch F. M., et al. (2019). Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients With Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*, 74(24), 2969-79. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.017
20. Asgar A. W., et al. (2015). Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*, 65(12), 1231-48. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.009
21. Assadi H., et al. (2022). Kat-ARC accelerated 4D flow CMR: clinical validation for transvalvular flow and peak velocity assessment. *Eur Radiol Exp*, 6(1), 46. doi:10.1186/s41747-022-00299-5
22. Atanassov K. T. (1999). *Intuitionistic Fuzzy Sets*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

23. Badano L. P., et al. (2015). Functional Classification of Secondary Mitral Valve Regurgitation. In *Secondary Mitral Valve Regurgitation* (10.1007/978-1-4471-6488-3\_4pp. 19-28).
24. Baez-Ferrer N., et al. (2018). Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of ischemic mitral regurgitation: a review. *J Thorac Dis*, *10*(12), 6969-86. doi:10.21037/jtd.2018.10.64
25. Bajaj A., et al. (2015). Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management. *J Investig Med*, *63*(7), 844-55. doi:10.1097/JIM.0000000000000232
26. Bartko P. E., et al. (2019). A Unifying Concept for the Quantitative Assessment of Secondary Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, *73*(20), 2506-17. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.075
27. Baumgartner H., et al. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, *38*(36), 2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
28. Bax J. J., et al. (2004). Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling. *Circulation*, *110*(11 Suppl 1), II103-8. doi:10.1161/01.CIR.0000138196.06772.4e
29. Bax J. J., et al. (2015). Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure. *J Nucl Cardiol*, *22*(2), 229-45. doi:10.1007/s12350-015-0096-5
30. Benedetto U., et al. (2009). Does combined mitral valve surgery improve survival when compared to revascularization alone in patients with ischemic mitral regurgitation? A meta-analysis on 2479 patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, *10*(2), 109-14. doi:10.2459/JCM.0b013e32831c84b0
31. Benfari G., et al. (2021). Functional Mitral Regurgitation Outcome and Grading in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*, *14*(12), 2303-15. doi:10.1016/j.jcmg.2021.05.017
32. Benussi S., et al. (2018). *Atrial remodelling and function: implications for atrial fibrillation surgery* (Vol. 53).
33. Bertrand P. B., et al. (2017). Exercise Dynamics in Secondary Mitral Regurgitation: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Circulation*, *135*(3), 297-314. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025260
34. Biner S., et al. (2010). Reproducibility of proximal isovelocity surface area, vena contracta, and regurgitant jet area for assessment of mitral regurgitation severity. *JACC Cardiovasc Imaging*, *3*(3), 235-43. doi:10.1016/j.jcmg.2009.09.029
35. Böhm W., et al. (2010). A Kolmogorov-Smirnov Test for r Samples *Research Report Series/ Department of Statistics and Mathematics*, 105.
36. Bolling S. F., et al. (1995). Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, *109*(4), 676-82.
37. Bolling S. F., et al. (2010). Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors. *Ann Thorac Surg*, *90*(6), 1904-11; discussion 12. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.07.062
38. Bonow R. O., et al. (2020). 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*, *75*(17), 2236-70. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.005
39. Bouchard D., et al. (2014). Effect of systematic downsizing rigid ring annuloplasty in patients with moderate ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *147*(5), 1471-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.05.024
40. Boyd J. H. (2013). Ischemic mitral regurgitation. *Circ J*, *77*(8), 1952-6. doi:10.1253/circj.cj-13-0743
41. Braun J., et al. (2005). Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg*, *27*, 847-53. doi:10.1016/j.ejcts.2004.12.031
42. Breithardt O. A., et al. (2003). Acute Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Functional Mitral Regurgitation in Advanced Systolic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *41*(5). doi:10.1016/S0735-1097(02)02937-6

43. Calafiore A. M., et al. (2017). Chronic Ischemic Mitral Regurgitation: Randomized Trials or Observational Studies? *Thorac Cardiovasc Surg*, 65(6), 442-44. doi:10.1055/s-0036-1580605
44. Calafiore A. M., et al. (2008). Impact of Ischemic Mitral Regurgitation on Long-Term Outcome of Patients With Ejection Fraction Above 0.30 Undergoing First Isolated Myocardial Revascularization. *The Annals of Thoracic Surgery*, 86(2), 464-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.03.069
45. Carabello B. A. (2007). The current therapy for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 52(5), 319-26. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.084
46. Carnevale R., et al. (2020). Low-grade endotoxaemia enhances artery thrombus growth via Toll-like receptor 4: implication for myocardial infarction. *Eur Heart J*, 41(33), 3156-65. doi:10.1093/eurheartj/ehz893
47. Carnevale R., et al. (2020). Low-grade endotoxaemia enhances artery thrombus growth via Toll-like receptor 4: implication for myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 41(33), 3156-65. doi:doi: 10.1093/eurheartj/ehz893.
48. Carpentier A. (1983). Cardiac valve surgery—the “French correction”. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 86(3), 323-37. doi:10.1016/s0022-5223(19)39144-5
49. Carpentier A., et al. (2010). Carpentier's reconstructive valve surgery : from valve analysis to valve reconstruction.
50. Cavalcante J. L., et al. (2020). Prognostic Impact of Ischemic Mitral Regurgitation Severity and Myocardial Infarct Quantification by Cardiovascular Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*, 13(7), 1489-501. doi:10.1016/j.jcmg.2019.11.008
51. Cermak T., et al. (2016). Fatty acid profile in erythrocyte membranes and plasma phospholipids affects significantly the extent of inflammatory response to coronary stent implantation. *Physiol Res*, 65(6), 941-51. doi:10.33549/physiolres.933194
52. Chan K. M., et al. (2012). Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation*, 126(21), 2502-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.143818
53. Charles E. J., et al. (2017). Data, not dogma, for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 154(1), 137-38. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.03.101
54. Chernobai A., et al. (2014). Composite Goodness-of-Fit Tests for Left-Truncated Loss Samples. *Handbook of Financial Econometrics and Statistics*, 575–96.
55. Chew P. G., et al. (2018). Multimodality imaging for the quantitative assessment of mitral regurgitation. *Quant Imaging Med Surg*, 8(3), 342-59. doi:10.21037/qims.2018.04.01
56. Chiocchini A., et al. (2021). Atrial fibrillation ablation in heart failure: What do we know? What can we do? *Europace*, 23(3), 353-61. doi:10.1093/europace/euaa217
57. Chioncel O., et al. (2017). Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 19(12), 1574-85. doi:10.1002/ejhf.813
58. Cho J. S., et al. (2015). Prognostic Value of the Left Ventricular Ejection Fraction Is Dependent upon the Severity of Mitral Regurgitation in Patients with Acute Myocardial Infarction. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2015.30.7.903>. doi:<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2015.30.7.903>
59. Cipriani M., et al. (2016). Prognostic implications of mitral regurgitation in patients after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 1060-8. doi:10.1002/ejhf.569
60. Coats A. J. S., et al. (2021). The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J*, 42(13), 1254-69. doi:10.1093/eurheartj/ehab086

61. Collaboration I. R. G. C. E. R. F., et al. (2012). Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*, 379(9822), 1205-13. doi:10.1016/S0140-6736(11)61931-4
62. Crestanello J. A. (2018). Mitral Valve Surgery for Congestive Heart Failure. *Heart Fail Clin*, 14(4), 585-600. doi:10.1016/j.hfc.2018.06.006
63. d'Arcy J. L., et al. (2016). Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*, 37(47), 3515-22. doi:10.1093/eurheartj/ehw229
64. Damiano R. J., Jr., et al. (2011). The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 141(1), 113-21. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.067
65. Dayan V., et al. (2014). Similar survival after mitral valve replacement or repair for ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*, 97(3), 758-65. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.10.044
66. De Baets B., et al. (2001). Systems of ordinal fuzzy logic with application to preference modelling. *Fuzzy Sets and Systems*, 124(3), 353-59. doi:10.1016/s0165-0114(01)00105-1
67. De Bonis M., et al. (2016a). Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: a position statement from the European Society of Cardiology Working Groups on Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 37(2), 133-9. doi:10.1093/eurheartj/ehv322
68. De Bonis M., et al. (2016b). Long-term results of mitral repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: does the technique matter? *Eur J Cardiothorac Surg*, 50(5), 882-89. doi:10.1093/ejcts/ezw139
69. De la Espriella R., et al. (2017). Functional Mitral Regurgitation Predicts Short-Term Adverse Events in Patients With Acute Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol*, 120(8), 1344-48. doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.023
70. Deferm S., et al. (2019). Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 73(19), 2465-76. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.061
71. Deja M. A., et al. (2012). Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*, 125(21), 2639-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.072256
72. Dion R. A., et al. (2012). Augmentation of the posterior leaflet of the mitral valve. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2012, mms015. doi:10.1093/mmcts/mms015
73. Doig F., et al. (2021). Long Term Survival After Surgery for Ischaemic Mitral Regurgitation: A Single Centre Australian Experience. *Heart Lung Circ*, 30(4), 612-19. doi:10.1016/j.hlc.2020.08.015
74. Dudzinski D. M., et al. (2014). Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation. *Cardiovasc Ultrasound*, 12(46). Retrieved from <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/12/1/46>
75. Dudzinski D. M., et al. (2014). Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation 1 and Judy Hung2\*. *Cardiovasc Ultrasound*, 12:46. Retrieved from <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/12/1/46>
76. Duncker D. J., et al. (2008). Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev*, 88(3), 1009-86. doi:10.1152/physrev.00045.2006
77. Dziadzko V., et al. (2018). Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet*, 391(10124), 960-69. doi:10.1016/s0140-6736(18)30473-2
78. E.P. K. (2000). *Triangular Norms*. Springer Science+Business Media Dordrecht 2000.
79. El-Hag-Aly M. A., et al. (2020). Moderate ischemic mitral incompetence: does it worth more ischemic time? *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 68(5), 492-98. doi:10.1007/s11748-019-01212-5
80. El Sabbagh A., et al. (2018). Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11(4), 628-43. doi:10.1016/j.jcmg.2018.01.009

81. Elbadawi A., et al. (2019). Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*, 12(18), 1825-36. doi:10.1016/j.jcin.2019.04.039
82. Ennezat P. V., et al. (2013). Secondary mitral regurgitation in heart failure with reduced or preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiology*, 125(2), 110-7. doi:10.1159/000350356
83. Esposito G., et al. (2015). Sub-valvular repair of ischemic mitral regurgitation in a patient with severe tethering of mitral leaflets. *Ann Cardiothorac Surg*, doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.04.08. doi:doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.04.08
84. Fattouch K., et al. (2014a). Papillary muscle relocation and mitral annuloplasty in ischemic mitral valve regurgitation: midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(5), 1947-50. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.02.047
85. Fattouch K., et al. (2014b). Surgical management of moderate ischemic mitral valve regurgitation: Where do we stand? *World J Cardiol*, 6(11), 1218-22. doi:10.4330/wjc.v6.i11.1218
86. Fattouch K., et al. (2009). POINT: Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138(2), 278-85. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.11.010
87. Fattouch K., et al. (2015). Secondary mitral valve regurgitation. DOI: 10.1007/9781447164883. doi:DOI: 10.1007/9781447164883
88. Fattouch K., et al. (2010). Impact of moderate ischemic mitral regurgitation after isolated coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 90(4), 1187-94. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.103
89. Faugeras O. P. (2015). Maximal coupling of empirical copulas for discrete vectors. *Journal of Multivariate Analysis*, 137, 179-86. doi:10.1016/j.jmva.2015.02.013
90. Fazlinezhad A., et al. (2014). Frequency of Ischemic Mitral Regurgitation after FirstTime Acute Myocardial Infarction and its Relation to Infarct Location and In-Hospital Mortality *The Journal of Tehran University Heart Center*.
91. Fedele Francesco, et al. (2013). Role of ion channels in coronary microcirculation: a review of the literature. *FUTURE CARDIOLOGY*, VOL. 9, (NO. 6). doi:doi.org/10.2217/fca.13.65
92. Filsoufi F., et al. (2006). Physiologic basis for the surgical treatment of ischemic mitral regurgitation. *Am Heart Hosp J*, 4(4), 261-8. doi:doi: 10.1111/j.1541-9215.2006.05932.x.
93. Fiore A., et al. (2022). Learning from Controversy and Revisiting the Randomized Trials of Secondary Mitral Regurgitation. *Rev Cardiovasc Med*, 23(3), 88. doi:10.31083/j.rcm2303088
94. Fiorilli P. N., et al. (2021). Transcatheter mitral valve replacement: latest advances and future directions. *Ann Cardiothorac Surg*, 10(1), 85-95. doi:10.21037/acs-2020-mv-21
95. Francesco Piccirillo, et al. (2019). Changes of the coronary arteries and cardiac microvasculature with aging: Implications for translational research and clinical practice Affiliations expand *Review Mech Ageing Dev*, DOI: 10.1016/j.mad.2019.111161. doi:DOI: 10.1016/j.mad.2019.111161
96. Francisco Mil-Homens Luz\*, et al. (2022). ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION – TO REPAIR OR REPLACE? LOOKING BEYOND THE VALVE. *PORTUGUESE JOURNAL OF CARDIAC THORACIC AND VASCULAR SURGERY*.
97. Frater R. W. (2014). Re: Interpapillary muscle distance independently affects severity of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(6), 3252. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.08.044
98. Frostegard J. (2013). Immune mechanisms in atherosclerosis, especially in diabetes type 2. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 4, 162. doi:10.3389/fendo.2013.00162
99. Fukunaga K. (1990). Introduction to Statistical Pattern Recognition 2nd Ed. *COMPUTER SCIENCE AND SCIENTIFIC COMPUTING*.

100. Fundaro P., et al. (2002). Chronic ischemic mitral regurgitation: Types and subtypes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 124, Number 4 855.
101. Gaasch W. H., et al. (2008). Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. *Circulation*, 118(22), 2298-303. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.755942
102. Gaasch W. H., et al. (2018). Secondary mitral regurgitation (part 2): deliberations on mitral surgery and transcatheter repair. *Heart*, 104(8), 639-43. doi:10.1136/heartjnl-2017-312002
103. Gao S., et al. (2013). Random Weighting Estimation of Confidence Intervals for Quantiles. *Australian & New Zealand Journal of Statistics*, 55(1). doi:DOI: 10.1111/anzs.12018
104. Garg P., et al. (2020). Assessment of mitral valve regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Nat Rev Cardiol*, 17(5), 298-312. doi:10.1038/s41569-019-0305-z
105. Gelsomino S., et al. (2011). Impact of preoperative anterior leaflet tethering on the recurrence of ischemic mitral regurgitation and the lack of left ventricular reverse remodeling after restrictive annuloplasty. *J Am Soc Echocardiogr*, 24(12), 1365-75. doi:doi: 10.1016/j.echo.2011.09.015
106. Gelsomino S. S., et al. (2009). Left ventricular diastolic function after restrictive mitral ring annuloplasty in chronic ischemic mitral regurgitation and its predictive value on outcome and recurrence of regurgitation. *International Journal of Cardiology*, 132(3), 419-28. doi:org/10.1016/j.ijcard.2007.12.058
107. Gentry Iii J. L., et al. (2017). The Role of Stress Echocardiography in Valvular Heart Disease: A Current Appraisal. *Cardiology*, 137(3), 137-50. doi:10.1159/000460274
108. Gerdisch M. W., et al. (2014). Clinical experience with CorMatrix extracellular matrix in the surgical treatment of mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(4), 1370-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.10.055
109. Gertz Z. M., et al. (2011). Evidence of Atrial Functional Mitral Regurgitation Due to Atrial Fibrillation Reversal With Arrhythmia Control. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 58(14). doi:10.1016/j.jacc.2011.06.032
110. Gil I. J. N., et al. (2023). Ischemic Mitral Regurgitation and Non-ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction: Long-Term Prognosis. Retrieved from <https://www.revespcardiol.org/?ref=1390648611>.
111. Gil M. Á., et al. (2006). Overview on the development of fuzzy random variables. *Fuzzy Sets and Systems*, 19, 1, 2546-57. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fss.2006.05.002>
112. Girdauskas E., et al. (2022). Subannular repair for functional mitral regurgitation with reduced systolic ventricle function: rationale and design of REFORM-MR registry. *J Cardiothorac Surg*, 17(1), 343. doi:10.1186/s13019-022-02045-9
113. GJ K., et al. (1995). Fuzzy Sets and Fuzzy Logic Theory and Applications.
114. Gleissner C., et al. (2016). Galectin-3 binding protein plasma levels are associated with long-term mortality in coronary artery disease independent of plaque morphology. *Atherosclerosis*, 251, 94-100. doi:doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.002.
115. Goldstein D. J., et al. (2016). Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 374, 344-53. doi:10.1056/NEJMoa1512913
116. Goliash G., et al. (2021). The Paradox of Secondary Mitral Regurgitation: Why Less Is More. *JACC Cardiovasc Imaging*, 14(4), 740-41. doi:10.1016/j.jcmg.2020.08.016
117. Goliash G., et al. (2018). Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 39(1), 39-46. doi:10.1093/eurheartj/ehx402
118. González-Rodríguez G., et al. (2006). Bootstrap Techniques and Fuzzy Random Variables: Synergy in Hypothesis Testing with Fuzzy Data *Fuzzy Sets and Systems*, 157, 2608–13.
119. Grayburn P. A., et al. (2014). Defining "severe" secondary mitral regurgitation: emphasizing an integrated approach. *J Am Coll Cardiol*, 64(25), 2792-801. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.016
120. Grayburn P. A., et al. (2021). Distinguishing Proportionate and Disproportionate Subtypes in Functional Mitral Regurgitation and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 14(4), 726-29. doi:10.1016/j.jcmg.2020.05.043

121. Grayburn P. A., et al. (2012). Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*, 126(16), 2005-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121590
122. Grigioni F., et al. (2005). Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 45(2), 260-7. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.030
123. Groebner D. F., et al. (2011). Business Statistics – A Decision-Making Approach. *Eighth Edition*, 770-88.
124. Gürbüz A., et al. (2006). The progress of mitral regurgitation after isolated coronary artery bypass in cases of ischemic mitral regurgitation. *Heart Surg Forum*, 9(2), 555-9. doi:10.1532/HSF98.20051015
125. Hagendorff A., et al. (2019). Echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation: opening Pandora's box? *ESC Heart Fail*, 6(4), 678-85. doi:10.1002/ehf2.12491
126. Hagendorff A., et al. (2021). Echocardiographic assessment of mitral regurgitation: discussion of practical and methodologic aspects of severity quantification to improve diagnostic conclusiveness. *Clin Res Cardiol*, 110(11), 1704-33. doi:10.1007/s00392-021-01841-y
127. Harmel E., et al. (2019). Standardized Subannular Repair Improves Outcomes in Type IIIb Functional Mitral Regurgitation. *Ann Thorac Surg*, 108(6), 1783-92. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.04.120
128. Henderson R. (2005). The bootstrap: A technique for data-driven statistics. Using computer-intensive analyses to explore experimental data. *Clinica Chimica Acta*, 359(Issues 1–2), 1-26. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.04.002>
129. Hennessey B., et al. (2022). Acute Ischaemic Mitral Valve Regurgitation. *J Clin Med*, 11(19). doi:10.3390/jcm11195526
130. Hidi L., et al. (2021). Cryopreservation moderates the thrombogenicity of arterial allografts during storage. *PLoS One*, 16(7), e0255114. doi:10.1371/journal.pone.0255114
131. Hines M. H., et al. (2011). Anterior leaflet augmentation for ischemic mitral regurgitation in patients with anomalous left coronary artery from the pulmonary artery and preserved left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142(3), 716-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.01.025
132. Hoke U., et al. (2017). Usefulness of the CRT-SCORE for Shared Decision Making in Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With a Left Ventricular Ejection Fraction of  $\leq$ 35. *Am J Cardiol*, 120(11), 2008-16. doi:10.1016/j.amjcard.2017.08.019
133. Huang A. L., et al. (2022). Secondary Mitral Regurgitation: Cardiac Remodeling, Diagnosis, and Management. *Structural Heart*, 10.1016/j.shj.2022.100129. doi:10.1016/j.shj.2022.100129
134. Huang G.-Y., et al. (2016). Relationship between platelet-leukocyte aggregation and myocardial perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Heart Lung Circ*, 45(5), 429-33. doi:doi:10.1016/j.hrtlng.2016.06.005.
135. Hung J. W. (2013). Ischemic (functional) mitral regurgitation. *Cardiol Clin*, 31(2), 231-6. doi:10.1016/j.ccl.2013.04.003
136. Inciardi R. M., et al. (2018). Fill in the Gaps of Secondary Mitral Regurgitation: a Continuum Challenge From Pathophysiology to Prognosis. *Curr Heart Fail Rep*, 15(2), 106-15. doi:10.1007/s11897-018-0379-7
137. Ito K., et al. (2017). Mechanism of atrial functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: A study using three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Cardiol*, 70(6), 584-90. doi:10.1016/j.jjcc.2017.03.013
138. Izquierdo-Gómez, et al. (2018). Ischaemic mitral valve regurgitation. *European Society of Cardiology Journals e-Journal of Cardiology Practice, Volume 16*.
139. Jain P., et al. (2019). ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Review of the 2017 Document for the Cardiac Anesthesiologist. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 33(2), 274-89. doi:10.1053/j.jvca.2018.07.029

140. Jampates S., et al. (2016). MITRAL REGURGITATION SEVERITY IS ASSOCIATED WITH INCREASED DIFFUSE MYOCARDIAL FIBROSIS BY EXTRACELLULAR VOLUME QUANTIFICATION IN NON-ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY *JACC Cardiovasc Imaging*, 67(13).
141. Jassar A. S., et al. (2012). Posterior leaflet augmentation in ischemic mitral regurgitation increases leaflet coaptation and mobility. *Ann Thorac Surg*, 94(5), 1438-45. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.05.025
142. Jha A. K., et al. (2019). Diagnosis and Management of Ischemic Mitral Regurgitation: Evidence-Based Clinical Decision Making at the Point of Care. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 23(3), 268-81. doi:10.1177/1089253217745363
143. Jimmy M., et al. (2014). Predictors and prognosis of early ischemic mitral regurgitation in the era of primary percutaneous coronary revascularisation. *CARDIOVASCULAR ULTRASOUND RESEARCH Open Access* Retrieved from <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/12/1/14>.
144. Jones R. H. (2007). Adding Mitral Valve Annuloplasty to Surgical Revascularization Does Not Benefit Patients With Functional Ischemic Mitral Regurgitation. Editorials published in the *Journal of the American College of Cardiology* reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(22), 2202-03. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.018
145. Jouan J. (2015). Mitral valve repair over five decades. *Ann Cardiothorac Surg*, 4(4), 322-34. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2015.01.07
146. Kainuma S., et al. (2011). *Does Stringent Restrictive Annuloplasty for Functional Mitral Regurgitation Cause Functional Mitral Stenosis and Pulmonary Hypertension?* (Vol. 124).
147. Kaji S., et al. (2014). Why does papillary separation play a major role in functional mitral regurgitation caused by left ventricular dysfunction? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(6), 3252-4. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.09.072
148. Kamperidis V., et al. (2016). Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *Eur Heart J*, 37(10), 811-6. doi:10.1093/eurheartj/ehv680
149. Kang D.-H., et al. (2006). Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation. *Circulation*, 114, 499-503. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000398
150. Kang D. H., et al. (2019). Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*, 139(11), 1354-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077
151. Karaca O., et al. (2011). Tenting area reflects disease severity and prognosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and functional mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail*, 13(3), 284-91. doi:10.1093/eurjhf/hfq208
152. Karagodin I., et al. (2020). Pathoanatomy of Mitral Regurgitation. *Struct Heart*, 4(4), 254-63. doi:10.1080/24748706.2020.1765055
153. Kim D. H., et al. (2014). Aortic valve adaptation to aortic root dilatation: insights into the mechanism of functional aortic regurgitation from 3-dimensional cardiac computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*, 7(5), 828-35. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001976
154. Kim D. H., et al. (2019). Mitral Valve Adaptation to Isolated Annular Dilation: Insights Into the Mechanism of Atrial Functional Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 12(4), 665-77. doi:10.1016/j.jcmg.2017.09.013
155. Kim H. M., et al. (2018). Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11(9), 1235-44. doi:10.1016/j.jcmg.2018.03.016
156. Kim K., et al. (2014). Interpapillary muscle distance independently affects severity of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc*



- Surg*, 148, 434-40. Retrieved from [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(13\)01106-9/pdf](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(13)01106-9/pdf)
157. Kim T. H., et al. (2016). Prognostic importance of mitral regurgitation complicated by acute myocardial infarction during a 5-year follow-up period in the drug-eluting stent era. *Coron Artery Dis*, 27(2), 109-15. doi:10.1097/mca.0000000000000324
  158. Kincaid E. H., et al. (2004). Anterior leaflet augmentation for ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*, 78(2), 564-8; discussion 68. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.02.040
  159. Klement P., et al. (2004). Triangular norms. Position paper I: basic analytical and algebraic properties. *Fuzzy Sets and Systems*, 143(1, 1 April 2004), 5-26. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fss.2003.06.007>
  160. Klir G. (2006). *Uncertainty and Information: Foundations of Generalized Information Theory*.
  161. Klir G. J. (2001). Foundations of Fuzzy Set Theory and Fuzzy Logic: A Historical Overview. *International Journal of General Systems*, 30(2), 91-132. doi:10.1080/03081070108960701
  162. Kramer C. M., et al. (2020). Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*, 22(1), 17. doi:10.1186/s12968-020-00607-1
  163. Kron I. L., et al. (2016). 2015 The American Association for Thoracic Surgery Consensus Guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151(4), 940-56. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.08.127
  164. Kron I. L., et al. (2002). Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 74(2), 600-01.
  165. Kron I. L., et al. (2015). Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149(3), 752-61 e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.10.120
  166. Kumanohoso T., et al. (2003). Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 125(1), 135-43. doi:10.1067/mtc.2003.78
  167. Kwon D. H., et al. (2016). Predictors and Prognostic Impact of Progressive Ischemic Mitral Regurgitation in Patients With Advanced Ischemic Cardiomyopathy: A Multimodality Study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9(7). doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004577
  168. L. P. G., et al. (2005). Computational Methods for Measuring the Difference of Empirical Distributions *American Journal of Agricultural Economics*, 87(2), 353-65.
  169. Lam B. K., et al. (2005). Importance of moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*, 79(2), 462-70; discussion 62-70. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.07.040
  170. Lancellotti P., et al. (2018). Stress echocardiography in patients with native valvular heart disease. *Heart*, 104(10), 807-13. doi:10.1136/heartjnl-2017-311682
  171. Lancellotti P., et al. (2015). Therapeutic decision-making for patients with fluctuating mitral regurgitation. *Nat Rev Cardiol*, 12(4), 212-9. doi:10.1038/nrcardio.2015.16
  172. Lancellotti P., et al. (2010). European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 11(4), 307-32. doi:10.1093/ejechocard/jeq031
  173. Lancellotti P., et al. (2008). How to manage ischaemic mitral regurgitation. *Heart, BMJournals*, 94(11). Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2007.134833>
  174. Lancellotti P., et al. (2013). Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14(7), 611-44. doi:10.1093/ehjci/jet105
  175. Lang R. M., et al. (2011). Valvular heart disease. The value of 3-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 58(19), 1933-44. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.035

176. LaPar D. J., et al. (2014). Mitral valve repair rates correlate with surgeon and institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(3), 995-1003; discussion 03-4. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.06.039
177. LaPar D. J., et al. (2011). Should all ischemic mitral regurgitation be repaired? When should we replace? *Curr Opin Cardiol.*, 26(2), 113–17. doi:10.1097/HCO.0b013e3283439888
178. Lavalley C., et al. (2020). Electrocardiographic features, mapping and ablation of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol*, 57(2), 207-18. doi:10.1007/s10840-019-00617-9.
179. Lee J., et al. (2022). Valvular regurgitation flow jet assessment using in vitro 4D flow MRI: Implication for mitral regurgitation. *Magn Reson Med*, 87(4), 1923-37. doi:10.1002/mrm.29082
180. Lemeshko B., et al. (2013). Application and Power of the Nonparametric Kuiper, Watson, and Zhang Tests of Goodness-of-Fit. *Measurement Techniques* 56((5)), 465-75.
181. Libby P., et al. (2001). Inflammation and Thrombosis formation. The Clot Thickens. *Circulation*, 103(13), 1718-20. doi:<https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.13.1718>
182. Lio A., et al. (2014). Mitral valve repair versus replacement in patients with ischaemic mitral regurgitation and depressed ejection fraction: risk factors for early and mid-term mortality. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 19(1), 64-9. doi:10.1093/icvts/ivu066
183. Liuzzo G., et al. (1994). The Prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*.
184. Lopes F. M.-H. L. (2016). Ischemic Mitral Regurgitation Review of a unique pathophysiology and the problem of treatment. .
185. Lopes P. M., et al. (2022). Assessing proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation with individualized thresholds. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 23(3), 431-40. doi:10.1093/ehjci/jeab023
186. Lorusso R., et al. (2008). Mitral valve surgery in emergency for severe acute regurgitation: analysis of postoperative results from a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 33(4), 573-82. doi:10.1016/j.ejcts.2007.12.050
187. Mallidi H. R., et al. (2004). Late outcomes in patients with uncorrected mild to moderate mitral regurgitation at the time of isolated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127(3), 636-44. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.09.010
188. Maltais S., et al. (2011). Mitral regurgitation surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and ischemic mitral regurgitation: factors that influence survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142(5), 995-1001. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.07.044
189. Manabe S., et al. (2013). Do Semi-Rigid Prosthetic Rings Affect Left Ventricular Function After Mitral Valve Repair? *Circulation Journal*, 77(8), 2038-42. doi:10.1253/circj.CJ-12-1600
190. Marciniak A., et al. (2017). Cohort profile: prevalence of valvular heart disease in community patients with suspected heart failure in UK. *BMJ Open*, 7(1), e012240. doi:10.1136/bmjopen-2016-012240
191. Martin A. C., et al. (2021). Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Native Atrioventricular Valve Regurgitation in Heart Failure Patients. *Front Cardiovasc Med*, 8, 713658. doi:10.3389/fcvm.2021.713658
192. Mazin I., et al. (2022). The Prognostic Role of Mitral Valve Regurgitation Severity and Left Ventricle Function in Acute Heart Failure. *J Clin Med*, 11(15). doi:10.3390/jcm11154267
193. Medvedofsky D., et al. (2021). Left Ventricular Global Longitudinal Strain as a Predictor of Outcomes in Patients with Heart Failure with Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *J Am Soc Echocardiogr*, 34(9), 955-65. doi:10.1016/j.echo.2021.04.003
194. Mesana TG e. a. (2006). Combined atrial fibrillation ablation with mitral valve surgery. *J Heart Valve Dis*.

195. Meucci M. C., et al. (2022). Preoperative assessment of mitral valve regurgitation with two- and three-dimensional transesophageal echocardiography. *Cirurgia Cardiovascular*, 29, S54-S61. doi:10.1016/j.circv.2022.03.024
196. Michler R. E. (2018). Surgical management of moderate ischemic mitral regurgitation at the time of coronary artery bypass grafting remains controversial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 156(4), 1498-500. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.05.060
197. Michler R. E. (2019). Learning From Controversy: Management of Severe Ischemic Mitral Regurgitation at the Time of CABG. *Ann Thorac Surg*, 108(2), 321-23. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.05.004
198. Michler R. E. (2020). Wisdom of experience or faculty of reason: Ischemic mitral regurgitation trials-Cardiothoracic Surgical Trials Network and beyond. *JTCVS Open*, 1, 12-16. doi:10.1016/j.xjon.2019.12.004
199. Michler R. E., et al. (2016). Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 374(20), 1932-41. doi:10.1056/NEJMoa1602003
200. Mihaila Baldea S., et al. (2020). Relation of Mitral Annulus and Left Atrial Dysfunction to the Severity of Functional Mitral Regurgitation in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Cardiol Res Pract*, 2020, 3261714. doi:10.1155/2020/3261714
201. Mihaljevic T., et al. (2009). Functional Ischemic Mitral Regurgitation Myocardial Viability as a Predictor of Postoperative Outcome After Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation*, 120, 1459-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.893347
202. Mihos C. G., et al. (2016a). A Systematic Review of Mitral Valve Repair With Autologous Pericardial Leaflet Augmentation for Rheumatic Mitral Regurgitation. *Ann Thorac Surg*, 102(4), 1400-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.04.009
203. Mihos C. G., et al. (2016b). Is an adjunctive subvalvular repair during mitral annuloplasty for secondary mitral regurgitation effective in preventing recurrent regurgitation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 22(2), 216-21. doi:10.1093/icvts/ivv328
204. Mihos C. G., et al. (2016c). Mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation: lessons from the Cardiothoracic Surgical Trials Network randomized study. *J Thorac Dis*, 8(1), E94-9. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.27
205. Milano C. A., et al. (2008). Survival prognosis and surgical management of ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*, 86(3), 735-44. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.05.017
206. Miller D. C. (2001). Ischemic mitral regurgitation redux--to repair or to replace? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 122(6), 1059-62. doi:10.1067/mtc.2001.120341
207. Mollace V., et al. (2015). Oxidized LDL attenuates protective autophagy and induces apoptotic cell death of endothelial cells: Role of oxidative stress and LOX-1 receptor expression. *Int J Cardiol*, 184, 152-58. doi:doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.007
208. Morbach C., et al. (2018). Systolic characteristics and dynamic changes of the mitral valve in different grades of ischemic mitral regurgitation - insights from 3D transesophageal echocardiography. *BMC Cardiovasc Disord*, 18(1), 93. doi:10.1186/s12872-018-0819-z
209. Morgan A. E., et al. (2018). Ischemic Mitral Regurgitation: Abnormal Strain Overestimates Nonviable Myocardium. *Ann Thorac Surg*, 105(6), 1754-61. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.01.005
210. Mosteller. (1987). Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med*, 317, 1098. doi:DOI: 10.1056/NEJM198710223171717
211. Namazi F., et al. (2021). Regurgitant Volume/Left Ventricular End-Diastolic Volume Ratio: Prognostic Value in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 14(4), 730-39. doi:10.1016/j.jcmg.2020.06.032
212. Nappi F., et al. (2016a). Papillary Muscle Approximation Versus Restrictive Annuloplasty Alone for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 67(20), 2334-46. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.478

213. Nappi F., et al. (2016b). Predictive factors of long-term results following valve repair in ischemic mitral valve prolapse. *Int J Cardiol*, 204, 218-28. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.137
214. Nappi F., et al. (2016c). Coronary artery bypass grafting (CABG) alone in moderate ischemic mitral regurgitation: is CABG really enough? *Ann Transl Med*, 4(20), 413. doi:10.21037/atm.2016.08.47
215. Nappi F., et al. (2015). A Surgical Perspective on Ischemic Mitral Regurgitation: Tethering or Prolapse? Going Back to Papillary Muscles Anatomy. What the Surgeons Really Need to Know. *World Journal of Cardiovascular Surgery*, 05(07), 63-69. doi:10.4236/wjcs.2015.57011
216. Nappi F., et al. (2017). Is subvalvular repair worthwhile in severe ischemic mitral regurgitation? Subanalysis of the Papillary Muscle Approximation trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 153(2), 286-95 e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.09.050
217. Natalia N., et al. (2019). Using Fuzzy Sets in Surgical Treatment Selection and Homogenizing Stratification of Patients with Significant Chronic Ischemic Mitral Regurgitation. *International Journal of Computational Intelligence Systems*, 12(2), 1075-90. doi:<https://doi.org/10.2991/ijcis.d.190923.002>
218. Nazario Carrabba, et al. (2008). Clinical implications of early mitral regurgitation in patients with reperfused acute myocardial infarction. *J Card Fail*, 14, 48-54. doi:10.1016/j.cardfail.2007.08.005
219. Nickenig G., et al. (2016). Treatment of Chronic Functional Mitral Valve Regurgitation With a Percutaneous Annuloplasty System. *J Am Coll Cardiol*, 67(25), 2927-36. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.591
220. Nikolova N., et al. (2017). Calculation of the Kolmogorov-Smirnov and Kuiper statistics over fuzzy samples. 2017 Proceedings Of The Jangjeon Mathematical Society. *Monte Carlo methodArtificial intelligenceArt*, 20 (2), 269-311. doi:10.23001/pjms2017.20.2.269
221. Nikolova N., et al. (2015a). Bootstrap Kuiper Testing of the Identity of 1D Continuous Distributions using Fuzzy Samples *International Journal of Computational Intelligence Systems*, 8, 63-75.
222. Nikolova N., et al. (2015b). Bootstrap tests for mean value differences over fuzzy samples. *IFAC-PapersOnLine* 48-24, 2015b, 007-14.
223. Nishimura R. A., et al. (2012). Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation*, 125(17), 2138-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060319
224. Nishimura R. A., et al. (2014). 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129(23), e521-643. doi:10.1161/CIR.0000000000000031
225. Nishimura R. A., et al. (2017). 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 135(25), e1159-e95. doi:10.1161/cir.0000000000000503
226. Nishino S., et al. (2016). The Course of Ischemic Mitral Regurgitation in Acute Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention: From Emergency Room to Long-Term Follow-Up. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9(8), e004841. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.004841
227. Nishino S., et al. (2018). Acute Versus Chronic Ischemic Mitral Regurgitation: An Echocardiographic Study of Anatomy and Physiology. *Circ Cardiovasc Imaging*, 11(4), e007028. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007028
228. Nogi M., et al. (2020). Predictors and prognostic impact of secondary mitral regurgitation in myocardial infarction with preserved ejection fraction. *Journal of Echocardiography*, 18, 67-72.
229. Noma K., et al. (2006). Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*, 290(3), C661-8. doi:10.1152/ajpcell.00459.2005

230. O'Gara P. T. (2012). Randomized trials in moderate ischemic mitral regurgitation: many questions, limited answers. *Circulation*, 126(21), 2452-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.146068
231. O'Gara P. T., et al. (2020). Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 383(15), 1458-67. doi:10.1056/NEJMcp1903331
232. Obadia J. F., et al. (2018). Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 379(24), 2297-306. doi:10.1056/NEJMoa1805374
233. Otto C. M., et al. (2021). 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 143(5), e72-e227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923
234. Otto C. M., et al. (2014). Valvular Heart Disease. *FOURTH EDITION*, 295-340.
235. Oxorn D. C., et al. (2016). Atlas of Intraoperative Transesophageal Echocardiography.
236. Panayotov P. (2013a). Contemporary Methods for Diagnosis and Surgical Treatment of Significant Chronic Ischemic Mitral Regurgitation (A study of influence of mitral valve repair on left cardiac chambers reverse remodeling) // Съвременни методи за диагностика и оперативно лечение на значимата хронична исхемична митрална регургитация (изследване на влиянието на пластиката на митралната клапа върху обратното ремоделиране на левите сърдечни кухини). *Medical Academy Repository, Medical University - Varna* Retrieved from <http://repository.mu-varna.bg/handle/nls/97>
237. Panayotov P. (2013b). CONTEMPORARY METHODS FOR DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF SIGNIFICANT CHRONIC ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION (study of influence of mitral repair on left heart chambers reverse remodeling) ABSTRACT of a thesis for granting an educational and scientific degree "Doctor of Medicine".
238. Panayotov P., et al. (2018a). ALGORITHMS FOR FORMAL STRATIFICATION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION *Scripta Scientifica Medica*.
239. Panayotov P., et al. (2018b). ALGORITHMS FOR FORMAL STRATIFICATION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION. *Scripta Scientifica Medica*, ;, 50(4), 33-38.
240. Panayotov P., et al. (2016). Surgical Treatment of Ischemic Mitral Regurgitation Triggers Reverse Remodeling of Left Heart Chambers. *Cardiology [Internet]*, 134(2), 254–54.
241. Panayotov P., et al. (2016). Left Atrial Reverse Remodeling and Atrial Fibrillation after Combined Surgical Revascularization and Mitral Repair. *Cardiology [Internet]*, 134(2), 255–55.
242. Papadopoulou K., et al. (2009). Differences in Echocardiographic Characteristics of Functional Mitral Regurgitation in Ischaemic Versus Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: A Pilot Study. *Hellenic journal of cardiology*, 50(1), 37-44.
243. Paragh G., et al. (2014). Dynamic interplay between metabolic syndrome and immunity. *Adv Exp Med Biol*, 824, 171-90. doi:doi: 10.1007/978-3-319-07320-0\_13.
244. Patel M. R., et al. (2017). ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 69(17), 2212-41. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.001
245. Patrizio Lancellotti T. M., Luc A Pierard3. (2007). How to manage ischaemic mitral regurgitation. *Education in Heart Valvular heart disease, Volume 94* (Issue 11). doi:<http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2007.134833>
246. Paul C. Ho, et al. (2008). Multivessel Coronary Drug - Eluting Stenting Alone in Patients with Significant Ischemic Mitral Regurgitation: A 4-Year Follow *Journal of Invasive Cardiology*.

247. Pausch J., et al. (2021). Secondary mitral regurgitation repair techniques and outcomes: Subannular repair techniques in secondary mitral regurgitation type IIIb. *JTCVS Tech*, 10, 92-97. doi:10.1016/j.jtc.2021.09.019
248. Pavon A. G., et al. (2022). The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients with Mitral Regurgitation. *J Cardiovasc Dev Dis*, 9(11). doi:10.3390/jcdd9110399
249. Peng X., et al. (2018). A bibliometric analysis of neutrosophic set: two decades review from 1998 to 2017. *Artificial Intelligence Review*, 53(1), 199-255. doi:10.1007/s10462-018-9652-0
250. Peng X., et al. (2017). Pythagorean fuzzy set: state of the art and future directions. *Artificial Intelligence Review*, 52(3), 1873-927. doi:10.1007/s10462-017-9596-9
251. Penicka M., et al. (2009). Predictors of improvement of unrepaired moderate ischemic mitral regurgitation in patients undergoing elective isolated coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 120(15), 1474-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842104
252. Peter K. Smith M., a Robert E. Michler, MD,c Y. Joseph Woo, MD,d John H. Alexander, MD, MHS,b, et al. (2012). Design, rationale, and initiation of the Surgical Interventions for Moderate Ischemic Mitral Regurgitation Trial: A report from the Cardiothoracic Surgical Trials Network. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143, 111-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.05.006
253. Piatkowski R., et al. (2021). Stress Echocardiography Protocol for Deciding Type of Surgery in Ischemic Mitral Regurgitation: Predictors of Mitral Regurgitation Recurrence following CABG Alone. *J Clin Med*, 10(21). doi:10.3390/jcm10214816
254. Pierard L. A., et al. (2010). Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J*, 31(24), 2996-3005. doi:10.1093/eurheartj/ehq411
255. Pocar M., et al. (2009). Baseline left ventricular function and surgical annular stiffening to predict outcome and reverse left ventricular remodeling after undersized annuloplasty for intermediate-degree ischemic mitral regurgitation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 139(6), 1529-38. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.08.043>
256. Politis D. (1998). Computer-intensive methods in statistical analysis. *Signal Processing Magazine*, 39-55.
257. Ponikowski P., et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37(27), 2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
258. Pourafkari L., et al. (2016). Statin drugs mitigate cellular inflammatory response after ST elevation myocardial infarction, but do not affect in-hospital mortality. *J Cardiovasc Thorac Res*, 8(1), 34-9. doi:10.15171/jcvtr.2016.06
259. Prendergast B. D., et al. (2017). Valve Repair. *A Durable Surgical Option in Degenerative Mitral Regurgitation*, 135(5), 423-25. doi:10.1161/circulationaha.116.026280
260. Press W. H., et al. (2007). Numerical Recipes – The Art of Scientific Computing. 732; 37.
261. Rabbah J. P., et al. (2014). Mitral valve annuloplasty and anterior leaflet augmentation for functional ischemic mitral regurgitation: quantitative comparison of coaptation and subvalvular tethering. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(4), 1688-93. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.04.008
262. Ray K. K., et al. (2019). Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*, 380(11), 1022-32. doi:10.1056/NEJMoa1803917
263. Ridker P. M., et al. (2017). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 377(12), 1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914
264. Ritschel V. N., et al. (2016). Circulating Levels of IL-6 Receptor and gp130 and Long-Term Clinical Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*, 5(6). doi:10.1161/JAHA.115.003014

265. Robb J. D., et al. (2011). Posterior leaflet augmentation improves leaflet tethering in repair of ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 40(6), 1501-7; discussion 07. doi:10.1016/j.ejcts.2011.02.079
266. Robert J Henning\*, 2. (2021). The current diagnosis and treatment of high-risk patients with chronic primary and secondary mitral valve regurgitation.
267. Sabatine M. S. (2019). PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation. *Nat Rev Cardiol*, 16(3), 155-65. doi:doi: 10.1038/s41569-018-0107-8.
268. Sachin S. Goel M., et al. (2014). Prevalence and Outcomes of Unoperated Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation and Heart Failure Comprehensive Analysis to Determine the Potential Role of MitraClip for This Unmet Need. *JACC Cardiovasc Imaging*, 63(2), 185–90. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.723
269. Sameer M. A., et al. (2023). Comparison of Coronary Artery Bypass Grafting Combined With Mitral Valve Repair Versus Coronary Artery Bypass Grafting Alone in Patients With Moderate Ischemic Mitral Regurgitation: A Meta-Analysis. *Cureus*, 10.7759/cureus.37238. doi:10.7759/cureus.37238
270. Sannino A., et al. (2017). Survival and Cardiovascular Outcomes of Patients With Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*, 2(10), 1130-39. doi:10.1001/jamacardio.2017.2976
271. Savarese G., et al. (2017). Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*, 3(1), 7-11. doi:10.15420/cfr.2016:25:2
272. Severino P., et al. (2020). Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*, 21(21). doi:10.3390/ijms21218118
273. Shane N., et al. (2018). The ageing heart: the systemic and coronary circulation. *Heart Asia*, 104(5), 370-76. doi:10.1136/heartjnl-2017-312114
274. Sharma H., et al. (2020). Ischaemic mitral regurgitation: incidence, clinical and angiographic characteristics of 1000 patients with type 1 myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 41(Issue Supplement\_2).
275. Sharma H., et al. (2021). Mitral Regurgitation Following Acute Myocardial Infarction Treated by Percutaneous Coronary Intervention-Prevalence, Risk factors, and Predictors of Outcome. *Am J Cardiol*, 157, 22-32. doi:10.1016/j.amjcard.2021.07.029
276. Shimokawa H., et al. (2015). 2015 ATVBA Plenary Lecture: translational research on rho-kinase in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 35(8), 1756-69. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305353
277. Shiota M., et al. (2011). Recurrent mitral regurgitation late after annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Echocardiography*, 10.1111/j.1540-8175.2010.01284.x. doi:10.1111/j.1540-8175.2010.01284.x.
278. Silbiger J. J. (2011). Mechanistic insights into ischemic mitral regurgitation: echocardiographic and surgical implications. *J Am Soc Echocardiogr*, 24(7), 707-19. doi:10.1016/j.echo.2011.04.001
279. Smith P. K., et al. (2014). Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 371(23), 2178-88. doi:10.1056/NEJMoa1410490
280. Sorajja P., et al. (2017). Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States: An STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol*, 70(19), 2315-27. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.015
281. Starck C. T. S., Felix; Scherman, Jacques; Caliskan, Etem; Falk, Volkmar (2013). Surgical management of the functional mitral regurgitation in heart failure patients. *Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich*, 10.5167/uzh-90126. doi:10.5167/uzh-90126
282. Stassen J., et al. (2022). Left Atrial Reservoir Function and Outcomes in Secondary Mitral Regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*, 35(5), 477-85 e3. doi:10.1016/j.echo.2022.01.007

283. Sun X., et al. (2015). Predictors of moderate ischemic mitral regurgitation improvement after off-pump coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149(6), 1606-12. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.02.047
284. Sundt T. M. (2014). Surgery for Ischemic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 371(23), 2228-29. doi:10.1056/NEJMe1412045
285. Takagi H., et al. (2016). Similar Survival After Repair vs Replacement for Ischemic Mitral Regurgitation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 28(4), 748-56. doi:10.1053/j.semtcvs.2016.09.001
286. Tchong J.E., et al. (1992). Outcome of Patients Sustaining Acute Ischemic Mitral Regurgitation.pdf. *Annals of Internal Medicine*, 117(1), 18-24.
287. Tenekedjiev K., et al. (2002). Building Frequentist Distributions of Continuous Random Variables. *Machine Mechanics*, 47 164-68.
288. Tenekedjiev K., et al. (2021). Bootstrap testing of central tendency nullity over paired fuzzy samples. *International Journal of Fuzzy Systems*, 23, 1934-54.
289. Tenekedjiev K. I., et al. (2008). Ranking discrete outcome alternatives with partially quantified uncertainty. *International Journal of General Systems*, 37(2), 249-74. doi:10.1080/03081070701409046
290. Teng Z., et al. (2017). Additional mitral valve procedure and coronary artery bypass grafting versus isolated coronary artery bypass grafting in the management of significant functional ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 58(1), 121-30. doi:10.23736/S0021-9509.16.08852-2
291. Thomas H Marwick 1 P. L., Luc Pierard. (2009). Ischaemic mitral regurgitation: mechanisms and diagnosis. *Heart Asia, Oct;95(20)*, 1711-8. doi:doi: 10.1136/hrt.2007.135335
292. Thompson R. C., et al. (2013). Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet*, 381(9873), 1211-22. doi:10.1016/S0140-6736(13)60598-X
293. Toufan M., et al. (2018). Correlation between echocardiographic severity of ischemic mitral valve regurgitation following acute myocardial infarction and its electrocardiographic location. *J Cardiovasc Thorac Res*, 10(3), 169-73. doi:10.15171/jcvtr.2018.27
294. Tsang W., et al. (2013). Three-dimensional echocardiography is essential for intraoperative assessment of mitral regurgitation. *Circulation*, 128(6), 643-52; discussion 52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120501
295. Uretsky S., et al. (2020). Concordance and Discordance of Echocardiographic Parameters Recommended for Assessing the Severity of Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*, 13(5), e010278. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.010278
296. V B. M., et al. (2009). Surgical Management of Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation*, 120(13, 29 September 2009), 1287-93. Retrieved from <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.836627>
297. Vahanian A., et al. (2022). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 43(7), 561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
298. Vajapey R., et al. (2021). Guide to functional mitral regurgitation: a contemporary review. *Cardiovasc Diagn Ther*, 11(3), 781-92. doi:10.21037/cdt-20-277
299. Valuckiene Z., et al. (2016). Predicting ischemic mitral regurgitation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: Does time to reperfusion really matter and what is the role of collateral circulation? *Int J Cardiol*, 203, 667-71. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.225
300. Varma P. K., et al. (2017). Ischemic mitral regurgitation. *Ann Card Anaesth*, 20(4), 432-39. doi:10.4103/aca.ACA\_58\_17
301. Viertl R. (2006). Univariate statistical analysis with fuzzy data. *Computational Statistics & Data Analysis*, 51(1), 133-47. doi:DOI: 10.1016/j.csda.2006.04.002
302. Wagner C. E., et al. (2014). Subvalvular techniques to optimize surgical repair of ischemic mitral regurgitation. *Curr Opin Cardiol*, 29(2), 140-4. doi:10.1097/HCO.0000000000000042



303. Wakasa S., et al. (2014a). The extent of papillary muscle approximation affects mortality and durability of mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *J Cardiothorac Surg*, 9, 98. doi:10.1186/1749-8090-9-98
304. Wakasa S., et al. (2014b). Benefits of submitral procedures for ischemic mitral regurgitation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 62(9), 511-5. doi:10.1007/s11748-014-0453-3
305. Wang X., et al. (2015a). LOX-1 in macrophage migration in response to ox-LDL and the involvement of calpains. *Biochem Biophys Res Commun*, 467(1), 135-9. doi:doi: 10.1016/j.bbrc.2015.09.100
306. Wang X., et al. (2015b). LOX-1 in macrophage migration in response to ox-LDL and the involvement of calpains. *Biochem Biophys Res Commun*, 467(1), 135-9. doi:doi: 10.1016/j.bbrc.2015.09.100.
307. Wang X., et al. (2020). Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 19(1), 128. doi:10.1186/s12933-020-01101-9
308. Wang Y., et al. (2016). Repair or replace ischemic mitral regurgitation during coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*, 11(1), 141. doi:10.1186/s13019-016-0536-6
309. Wang Z., et al. (2009). General Measure Theory. *BOOK REVIEWS /KYBERNETIKA*, 45(2).
310. Wasserman L. (2006). All of Nonparametric Statistics. 27-35.
311. Wijdh-den Hamer I. J., et al. (2016). The value of preoperative 3-dimensional over 2-dimensional valve analysis in predicting recurrent ischemic mitral regurgitation after mitral annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 152(3), 847-59. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.06.040
312. Wu N., et al. (2014). Inhibition of Rho-kinase by fasudil restores the cardioprotection of ischemic postconditioning in hypercholesterolemic rat heart. *Mol Med Rep*, 10(5), 2517-24. doi:10.3892/mmr.2014.2566
313. Yahagi K., et al. (2017). Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 37(2), 191-204. doi:10.1161/ATVBAHA.116.306256
314. Yanase Y., et al. (2009). Off-pump coronary artery bypass surgery for the ischemic cardiomyopathy patient with moderate mitral regurgitation and stenosis of bilateral vertebral arteries. *Kyobu Geka*, 62(10), 875-9.
315. Yap J., et al. (2019). Role of Macrophages in Cardioprotection. *Int J Mol Sci*, 20(10). doi:10.3390/ijms20102474
316. Zakynthinos E., et al. (2009). Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol*, 53(3), 317-33. doi:10.1016/j.jjcc.2008.12.007
317. Zeng X., et al. (2011). Diagnostic value of vena contracta area in the quantification of mitral regurgitation severity by color Doppler 3D echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*, 4(5), 506-13. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.961649
318. Zhang Y., et al. (2015). Efficacy of mitral valve repair as an adjunct procedure to coronary artery bypass grafting in moderate ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis of randomized trials. *J Card Surg*, 30(8), 623-30. doi:10.1111/jocs.12585
319. Zoghbi W. A., et al. (2017). Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 30(4), 303-71. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007
320. Михайлова Н. (2015). Буутстрап-базирана симулационна система за обработка на медицинска информация. *Дисертация, ВВМУ "Н.Вапцаров"*.
321. Михайлова Н., et al. (2014). Bootstrap статистически тестове за установяване на разлики в разсейването на извадки. *Доклади на Съюза на учените – Варна, България, Серия Морски науки*, 161-72.

322. Николова Н. Д., et al. (2013). Статистическо доказване на разлики между извадки чрез bootstrap тест за проверка на хипотези. *Наука, труд и капитал*, 3-4, 79-90.
323. Панайотов П. (2013а). Съвременни методи за диагностика и оперативно лечение на значимата хронична исхемична митрална регургитация (изследване на влиянието на пластиката на митралната клапа върху обратното ремоделиране на левите сърдечни кухини). *Автореферат - бълг. език*.
324. Панайотов П. (2013b). Съвременни методи за диагностика и оперативно лечение на значимата хронична исхемична митрална регургитация (изследване на влиянието на пластиката на митралната клапа върху обратното реоделиране на левите сърдечни кухини).