

УДК 616.12-089

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-35-46

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

А.Н. Стасев, И.К. Халивопуло, А.В. Шабалдин, В.И. Афанасьев, А.В. Евтушенко,
Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Проведен ретроспективный анализ повторных операций по поводу дисфункции протеза в митральной позиции. Изучены предикторы риска неблагоприятных событий и летального исхода. Качество полученных предикторных характеристик верифицировано при помощи ROC-анализа.

Цель

Изучение предикторов риска неблагоприятных событий и летального исхода при репротезировании вследствие дисфункции протеза митрального клапана.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное регистровое исследование кадамнеза пациентов, оперированных по поводу дисфункции протеза митрального клапана. Учитывали возраст и пол пациентов, показатели анамнеза жизни, основного и сопутствующих заболеваний, особенности первичного и повторного протезирования, срок функционирования первичного протеза, неблагоприятные события, летальный исход после повторной операции и другие (более 30 факторов). Для статистической обработки использовали логистическую регрессию (пошаговый вариант). Качество полученных предикторных характеристик верифицировали при помощи ROC-анализа.

Результаты

Выявлены факторы риска, которые отнесены к модифицируемым (время искусственного кровообращения, продолжительность ишемии миокарда) и немодифицируемым (фактор реоперации, исходная тяжесть состояния пациента, осложнения рестернотомии, сопутствующие вмешательства на аортальном клапане при повторной операции). Кроме того, определен протективный характер коррекции фибрилляции предсердий во время первичной операции.

Заключение

Модифицируемыми факторами, на которые можно воздействовать во время репротезирования митрального клапана по поводу дисфункции механического протеза, являются длительность искусственного кровообращения и время ишемии миокарда.

Ключевые слова

Протезирование • Митральный клапан • Биологический протез • Механический протез • Реоперация • Искусственное кровообращение • Время пережатия аорты • Дегенерация биопротезов • Операционный риск

Поступила в редакцию: 25.07.2022; поступила после доработки: 20.09.2022; принята к печати: 05.10.2022

MODIFIABLE AND NONMODIFIABLE RISK FACTORS IN REDO MITRAL REPLACEMENT

A.N. Stasev, I.K. Khalivopulo, A.V. Shabaldin, V.I. Afanasyev, A.V. Evtushenko, L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- In the present study, we conducted a retrospective analysis redo mitral valve replacement due to prosthesis failure. Predictors of adverse events and death have been analyzed. The quality of obtained predictors was verified using ROC analysis.

Для корреспонденции: Виталий Игоревич Афанасьев, afanvi@ketcardio.ru; адрес: Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Vitaliy I. Afanasyev, afanvi@ketcardio.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Aim	To analyze predictors of adverse events and death in redo mitral procedure for treating mitral bioprostheses failure.
Methods	The retrospective registry study of catamnesis of patients undergoing treatment for mitral valve prosthesis dysfunction was carried out. The age and gender of patients, medical history, underlying and comorbid diseases, features of primary replacement and reoperation, durability of the primary prosthesis, adverse events and death after redo mitral valve replacement and others (more than 30 factors) were taken into account. Stepwise logistic regression was used for statistical processing. The quality of obtained predictors was verified using ROC analysis.
Results	The results of the study have revealed that there are modifiable risk factors such as cardiopulmonary bypass time, ischemia time, and nonmodifiable risk factors like reoperation, baseline severity of the patient's condition, complications of median sternotomy, concomitant interventions on aortic valve during reoperation. Moreover, treating atrial fibrillation during primary replacement proved to have an overall protective effect.
Conclusion	The only modifiable factors that can be influenced during redo mitral valve replacement due to biological prosthesis failure are cardiopulmonary bypass duration and aortic cross-clamping time.
Keywords	Mitral valve replacement • Redo cardiac surgery • Reoperations • Cardiopulmonary bypass • Aortic cross-clamp time (x-clamp) • Bioprosthetic dysfunction • Perioperative risk factors • Mitral valve • Biological prosthesis • Mechanical prosthesis

Received: 25.07.2022; received in revised form: 20.09.2022; accepted: 05.10.2022

Список сокращений

ОПН – острая почечная недостаточность ССВО – синдром системного воспалительного ответа

Введение

Количество хирургических коррекций приобретенных пороков сердца в России неуклонно растет. Так, в 2005 г. выполнено 6 604 операции на клапанах сердца, в 2010 г. число таких вмешательств возросло до 10 972. К 2019 г. этот показатель увеличился более чем в два раза от исходного, составив 13 639 операций в год [1].

Клапанный протез сердца влияет на организм пациента в целом при и после его имплантации. Это связано как с индукцией топического и системного воспалительного ответа, так и особенностями гемодинамики после хирургической коррекции порока [2]. Показано, что тип имплантируемого протеза определяет характер риска развития осложнений в ранний и отдаленный послеоперационный периоды. На данный момент возможна имплантация двух типов устройств: механического и биологического протезов клапана сердца. Результаты рандомизированных исследований, в которых сравнивают оба типа протезов, неизменно подтверждают сходную выживаемость, отсутствие значимых различий в частоте клапанных тромбозов и тромбоэмболий, а также более высокий риск кровотечения при имплантации механических протезов и более частые

повторные вмешательства при использовании биологических протезов [3, 4].

Главный недостаток биологического протеза – необходимость повторного вмешательства и связанные с ним риски неблагоприятного события, которые значительно превосходят таковые при первичной операции [5]. К наиболее значимым неблагоприятным событиям при реоперации вследствие дисфункции биологического клапана сердца в митральной позиции относятся травматизация структур камер сердца, более длительное время вмешательства и искусственного кровообращения. При кумуляции этих событий и конституциональных неблагоприятных факторов может наступить смерть [6].

Цель настоящего исследования: изучить предикторы риска неблагоприятных событий и летального исхода при репротезировании митрального клапана вследствие дисфункции биологического протеза.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 192 повторных операций по поводу дисфункции протеза в митральной позиции, выполненных в НИИ КПССЗ (Кемерово) с 2007 по 2021 г. (за 15 лет).

Проанализировано более 30 факторов из регистра операций на клапанах сердца, которые, в соответствии с гипотезой исследования, могли оказать влияние на исход процедуры (табл. 1). В данном регистре учитывали возраст и пол пациентов, показа-

тели анамнеза жизни, основного и сопутствующих заболеваний, особенности первичного и повторно-го протезирования, срок функционирования первичного протеза, а также неблагоприятные события и летальный исход после повторной операции.

Таблица 1. Анализируемые зависимые и независимые факторы из регистра операций на клапанах сердца (при перечислении нескольких факторов каждый из них получает свой балл, при наличии)
Table 1. The analyzed dependent and independent factors taken from the registry of cardiovascular surgeries (when listing several factors, each of these factors received its own score, in case it was available)

Классификация / Classification	Фактор / Factor	Размерность факторов / Dimension of factors
Зависимые факторы: неблагоприятные события / Dependent factors: adverse events	Смерть, синдром полиорганной недостаточности, дыхательные нарушения: пневмония, гидроторакс, сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца, неврологические нарушения, синдром системного воспалительного ответа, гнойно-септические нарушения, острая почечная и печеночная недостаточность, интраоперационные коагулопатии / Death, multiple organ failure syndrome, respiratory disorders: pneumonia, hydrothorax, heart failure, cardiac arrhythmia, neurological disorders, systemic inflammatory response syndrome, purulent-septic disorders, acute renal failure, acute liver failure, intraoperative coagulopathy	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие / Quality: 0 points – no event, 1 point – event occurred
	Срок функционирования первичного протеза / Durability of the primary prosthesis	Количественно, годы / Quantitatively, years
Анамнестические факторы / Anamnestic factors	Пол / Gender	1 – мужской, 2 – женский / 1 – male, 2 – female
	Возраст / Age	Количественно, годы / Quantitatively, years
	Этиологические факторы (ревматизм, инфекционный эндокардит, соединительнотканная дисплазия в анамнезе, врожденный порок сердца, мультифокальный атеросклероз), курение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, заболевания легких / Etiological factors (rheumatism, infectious endocarditis, connective tissue dysplasia, congenital heart disease, multifocal atherosclerosis), smoking, hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, lung diseases	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие / Quality: 0 points – no event, 1 point – event occurred
Особенности первичного протезирования / Features of primary replacement	Фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, закрытая и открытая митральная комиссуротомия, сохранение задней створки, радиочастотная абляция при фибрилляции предсердий / AF, VEs, CMC, OMC, preservation of the posterior leaflet, conducting RFA in AF	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие / Quality: 0 points – no event, 1 point – event occurred
	Тип протеза митрального, аортального клапанов (первичный) / Type of MV prosthesis, Type of AV prosthesis (primary)	1 – механический, 2 – биологический / 1 – mechanical, 2 – biological
	Размер протеза митрального клапана / The size of MV prosthesis	Количественно, мм / Quantitatively, mm
	Тип операции на аортальном и трикуспидальном клапанах / Type of operation AV, TV	1 – пластика, 2 – протезирование / 1 – repair, 2 – replacement
Особенности повторного протезирования / Features of redo replacement	Тип протеза митрального клапана / Type of MV prosthesis	1 – механический, 2 – биологический / 1 – mechanical, 2 – biological
	Размер протеза митрального клапана / The size of MV prosthesis	Количественно, мм / Quantitatively, mm
	Тип операции на аортальном и трикуспидальном клапанах / Type of surgery on TV and AV	1 – пластика, 2 – протезирование / 1 – repair, 2 – replacement
	Продолжительность искусственного кровообращения, ишемии / CPB time, ischemia time	Количественно, мин / Quantitatively, min
	Восстановление ритма, травма при рестернотомии, тромбоз, первичная тканевая дегенерация, осложнения ритма после реоперации (предсердный ритм, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла) / Restoration of sinus rhythm, injury during re sternotomy, thrombosis, PTD, rhythm complications after surgery (atrial rhythm, AF, AVB, SSS)	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие / Quality: 0 points – no event, 1 point – event occurred

Note: AF – atrial fibrillation; AV – aortic valve; AVB – atrioventricular block; CMC – closed mitral commissurotomy; CPB – cardiopulmonary bypass; MV – mitral valve; OMC – open mitral commissurotomy; PTD – primary tissue degeneration; RFA – radiofrequency ablation; SSS – sick sinus syndrome; TV – tricuspid valve; VEs – ventricular extrasystole.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ STATISTICA for Windows версия 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 17.5.3 (MedCalc Software Ltd., Бельгия) по правилам вариационной статистики. Для поиска предикторов летального исхода и неблагоприятных событий после реоперации на митральном клапане применена логистическая пошаговая регрессия (статистический метод классификации с использованием линейного дискриминанта Фишера). Зависимой переменной были случаи отсутствия (0 баллов) или наличия (1 балл) неблагоприятных событий или летального исхода, независимыми – все показатели регистра. Коэффициенты, полученные для выявленных значимых предикторов, указывали на степень их ассоциации с зависимой переменной, а знак (– или +) – на положительную или отрицательную связь. Положительная связь свидетельствовала о том, что показатель является предиктором, отрицательная – протектором. Кроме того, полученная при анализе логистическая функция с весовыми коэффициентами для каждого предиктора и протектора отражала взаимодействие и интегральное влияние полученных показателей на возможность наступления события (смерть, неблагоприятные исходы). Эффективность логистической функции оценена по показателю площади под кривой (AUC) из ROC-анализа, фактически ставшего стандартом оценки качества бинарной классификации. Поиск логистических функций выполнен как для летального исхода, так и отдельных неблагоприятных событий. Количественные данные представлены в

виде медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (Q25; Q75). Сравнение значений уровней метрических показателей в несвязанных выборках проведено с помощью критерия хи-квадрат. Вероятность ошибки первого рода принята за 5%, соответственно уровень статистической значимости выявлен при $p < 0,05$, что соответствует стандартным требованиям [7].

Результаты

Первичное протезирование митрального клапана биологическими протезами проведено в 192 случаях. Возраст пациентов на момент первой операции составил от 12 до 63 лет, медиана – 44,03 (28,23; 59,81) года. Хирургическая коррекция проведена 69 мужчинам и 123 женщинам (в соотношении 1:1,78). Срок функционирования первичного протеза варьировал от 6 мес. до 15 лет, медиана – 8,21 (1,14; 14,27) года.

При репротезировании митрального клапана использовали 56 биологических и 136 механических протезов. Возраст пациентов на момент повторной операции составил 13–64 года, медиана – 52,37 (34,91; 61,83) года. После повторной имплантации 6 больных умерли с биологическим протезом митрального клапана и 18 – с механическим. Продолжительность жизни пациентов с момента реимплантации биологических и механических протезов значимо не различалось ($p > 0,05$).

В табл. 2 представлено сравнение неблагоприятных событий и летального исхода у больных с повторно имплантированными механическими и биологическими протезами митрального клапана.

Таблица 2. Сравнение неблагоприятных событий и летального исхода у пациентов с различными типами протеза митрального клапана

Table 2. Comparison of adverse events and death in patients with different types of mitral valve prosthesis

Анализ / Events	Биологический протез / Biological prosthesis		Механический протез / Mechanical prosthesis	
	Абс. / absolute	%	Абс. / absolute	%
Летальный исход / Fatal outcome	6	10,91	18	13,24
Синдром полиорганной недостаточности / Multiple organ dysfunction syndrome	27	49,09	67	49,26
Дыхательная недостаточность (пневмония, гидроторакс и др.) / Respiratory failure (pneumonia, hydrothorax, etc.)	34	61,82	80	58,82
Сердечная недостаточность / Heart failure	32	58,18	91	66,91
Нарушения ритма сердца / Heart arrhythmias	16	29,09	36	26,47
Неврологические события / Neurological events	3	5,45	12	8,82
Синдром системного воспалительного ответа / Systemic inflammatory response syndrome	9	16,36	17	12,50
Гнойно-септические события / Purulent septic infections	9	16,36	11	8,09
Острая почечная недостаточность / Acute renal failure	11	20,00	20	14,71
Острая печеночная недостаточность / Acute liver failure	3	5,45	8	5,88
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание / Disseminated intravascular coagulation	4	7,27	4	2,94
Лимфоррея / Lymphorrhea	4	7,27	3	2,21

Примечание: все различия для сравниваемых показателей не имели статистической значимости.
Note: all the differences for the compared indicators had no statistical significance.

На периоперационную летальность и частоту неблагоприятных событий тип вновь имплантированного протеза влияния не оказывал.

Для определения предикторов летального исхода при репротезировании митрального клапана проведена логистическая регрессия, значимые результаты которой представлены в табл. 3. Необходимо отметить, что бета-коэффициенты логистической регрессии отражают относительное влияние предиктора на зависимую переменную, а В-коэффициенты – прогностическую значимость предиктора. Именно они использованы в логистической функции и в соответствующем уравнении.

Из табл. 3 видно, что предикторами летального исхода были значимые показатели репротезирования: длительность искусственного кровообращения во время реоперации, время пережатия аорты, травма при рестернотомии, дополнительное оперативное вмешательство на аортальном клапане, а также отсутствие радиочастотной абляции при фибрилляции предсердий при первичном протезировании клапана. Кроме того, из анамнестических факторов предикторами выступали преимущественно заболевания, приведшие к формированию приобретенного порока митрального клапана. Положительная ассоциация достигнута для ревматизма, инфекционного эндокардита, соединительнотканной дисплазии как различных факторов

этиологии порока митрального клапана. В то же время степень выраженности недостаточности кровообращения до реоперации была ассоциирована с летальным исходом. Тем самым выраженная недостаточность кровообращения является независимым предиктором смерти после репротезирования в митральной позиции.

В результате полученных данных, с учетом предикторных и протекторных коэффициентов, удалось вывести логистическую функцию и уравнение для расчета риска летального исхода после репротезирования митрального клапана:

$$Y = (\exp Z / (1 + \exp Z)) \times 100$$

$$Z = (-0,405 + 0,002 \times X1 + 0,281 \times X2 + 0,263 \times X3 + 0,274 \times X4 - 0,097 \times X5 + 0,202 \times X6 - 0,094 \times X7 + 0,322 \times X8 + 0,002 \times X9), \text{ где}$$

X1 – время ИК при репротезировании, мин; X2 – травма при рестернотомии, баллы (0 – нет, 1 – есть); X3 – факт влияния на повторный характер вмешательства (инфекционный эндокардит в анамнезе: 0 – нет, 1 – есть); X4 – факт влияния на повторный характер вмешательства (ревматизм в анамнезе: 0 – нет, 1 – есть); X5 – нарушение кровообращения до репротезирования митрального клапана, степень; X6 – факт влияния на повторный характер вмешательства (соединительнотканная дисплазия в анамнезе: 0 – нет, 1 – есть); X7 – применение метода для фибрилляции предсердия, радиочастотная

Таблица 3. Предикторы и протекторы смерти после репротезирования митрального клапана (смерть – 1 балл, выживаемость – 0 баллов; в таблице представлены значимые предикторы)

Table 3. Protectors and predictors of death after mitral valve replacement (death – 1 point, survival – 0 points; the table shows significant predictors)

Аналит / Parameter	Бета / Beta	Стандартная ошибка Бета / Standard Error Beta	В	Стандартная ошибка В / Standard Error B	Р
Свободный член логистической регрессии / Independent variable in regression			-0,405	0,189	0,034
Время искусственного кровообращения при реоперации / CPB time during redo replacement	0,413	0,090	0,002	0,001	0,000
Время ишемии (пережатия аорты) / Ischemia time (aortic cross-clamping)	0,176	0,099	0,002	0,001	0,046
Травма при рестернотомии / Cardiac injury during resternotomy	0,170	0,066	0,281	0,109	0,010
Фактор реоперации (инфекционный эндокардит) / Reoperation factor (infectious endocarditis)	0,267	0,078	0,263	0,076	0,001
Фактор реоперации (ревматизм) / Reoperation factor (rheumatism)	0,333	0,098	0,279	0,082	0,001
Фактор реоперации (соединительнотканная дисплазия) / Reoperation factor (connective tissue dysplasia)	0,178	0,090	0,202	0,102	0,049
Степень нарушения кровообращения до реоперации / CD degree before redo replacement	-0,154	0,070	-0,097	0,044	0,030
Лечение ФП методом РЧА (1 – есть, 0 – нет) / Treating AF with RFA (1 – yes, 0 – no)	-0,171	0,073	-0,094	0,040	0,020
Операции на АК при реоперации / Surgeries conducted on AV during redo replacement	0,220	0,086	0,322	0,125	0,011

Примечание: АК – аортальный клапан; РЧА – радиочастотная абляция; ФП – фибрилляция предсердий.

Note: AF – atrial fibrillation; AV – aortic valve; CD – circulatory system disorders; RFA – radiofrequency ablation, CPB – cardiopulmonary bypass.

абляция (0 – нет, 1 – есть); X8 – дополнительное операционное вмешательство на аортальном клапане во время реоперации; X9 – время ишемии (пережатия аорты), мин.

Для выявления чувствительности и специфичности уравнения расчета риска танатогенного эффекта репротезирования митрального клапана проведен ROC-анализ (рис. 1).

Специфичность (способность определять истинно положительные результаты) полученного уравнения составила 83,2%, чувствительность (способность определять истинно отрицательные результаты) – 76,2%. Эти условия выполнялись при критерии разграничения положительных и отрицательных результатов (ассоциативный критерий), равном 52,57%. Коэффициенты, полученные при расчете по представленному уравнению свыше индекса разграничения, соответствовали высокому риску летального исхода. Высокая чувствительность и специфичность представленного уравнения способствует возможности определения вектора развития событий после репротезирования митрального клапана.

Необходимо отметить, что на танатогенный эффект не влияли вид протеза, возраст и пол пациента, вредные привычки (курение), особенности питания и другие медико-социальные факторы. Значимый вклад оказывали конституциональные факторы, проявляющиеся хроническими аутовоспалительными заболеваниями и патологией соединительной ткани. Управляемыми (модифицируемыми) факторами, влияющими на танатогенный эффект, на которые можно воздействовать при репротезировании митрального клапана, являлись время искусственного кровообращения и ишемия миокарда. В настоящее время в НИИ КПССЗ активно разрабатывают методы репротезирования митрального клапана, позволяющие существенно уменьшить время искусственного кровообращения и пережатия аорты.

В целом на основании полученной логистической функции возможна разработка прототипа калькулятора и шкалы рисков танатогенного эффекта репротезирования митрального клапана.

Далее по такому же алгоритму обработаны все неблагоприятные события, вызванные репротезированием митрального клапана. В частности, для дыхательных нарушений (пневмония, гидроторакс и другие), развившихся после реоперации, выявлены предикторы и протекторы и логистическая функция, описывающая совместное влияние этих факторов на развитие данного неблагоприятного события (табл. 4).

Значимым предиктором, влиявшим на развитие дыхательных нарушений после повторной операции по замене протеза клапана в митральной позиции, было время искусственного кровообращения во время реоперации. Предиктором данной группы

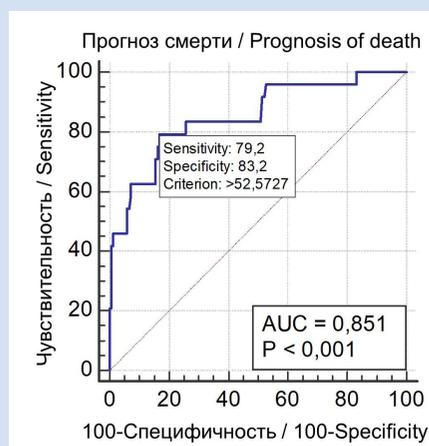


Рисунок 1. ROC-анализ для определения специфичности и чувствительности в расчете риска неблагоприятного исхода репротезирования митрального клапана (смерти). Критерий разграничения благоприятного и неблагоприятного исхода (ассоциативный критерий) определяется процентом более 52,57

Figure 1. ROC curve for an unfavorable outcome of mitral valve replacement (death). The cut-off value for distinguishing a favorable and unfavorable outcome is percentage greater than 52.57

Таблица 4. Предикторы и протекторы дыхательных нарушений (пневмония, гидроторакс и другие) после репротезирования митрального клапана (нарушение – 1 балл, отсутствие нарушения – 0 баллов; в таблице представлены значимые предикторы)

Table 4. Predictors and predictors of respiratory disorders (RD: pneumonia, hydrothorax and others) after mitral valve replacement (RD – 1 point, absence of RD – 0 points; the table shows significant predictors)

Аналит / Parameter	Бета / Beta	Стандартная ошибка Бета / Standard Error Beta	В	Стандартная ошибка В / Standard Error B	Р
Свободный член логистической регрессии / Independent variable in logistic regression			2,579	0,947	0,007
Время искусственного кровообращения при реоперации / Cardiopulmonary bypass time during redo	0,180	0,075	0,002	0,001	0,017
Сохранение задней створки / Preservation of the posterior leaflet	-0,171	0,074	-0,237	0,102	0,022
Закрытая митральная комиссуротомия в анамнезе / Closed mitral commissurotomy in the anamnesis	-0,143	0,070	-0,215	0,105	0,043
Курение / Smoking	-0,155	0,075	-0,138	0,066	0,039
Наличие врожденного порока сердца / Congenital heart defect	0,176	0,076	0,692	0,299	0,022

патологий было наличие врожденного порока сердца, при котором сформировался клапанный порок. В то же время протекторами дыхательных нарушений были закрытый тип митральной комиссуротомии и сохранение задней створки после первичного протезирования. При этом курение также является протектором дыхательных нарушений после репротезирования. Этот феномен может быть объяснен значительной адаптацией курильщиков к гипоксии и слабым реактивным ответом бронхов легочной интерстиции на оперативное вмешательство. В целом полученная логистическая функция указывает на совместное влияние протекторов и предикторов на риск формирования дыхательных нарушений.

Для выявления значимости логистической функции, описывающей риск дыхательных нарушений после репротезирования митрального клапана, проведен ROC-анализ (рис. 2). Уравнение для логистической функции, составленное с учетом всех полученных предикторов и протекторов и их весовых коэффициентов, значительно отличает полученную кривую, ограничивающую AUC, от равновероятной прямой и 50% площадью под ней ($p < 0,001$).

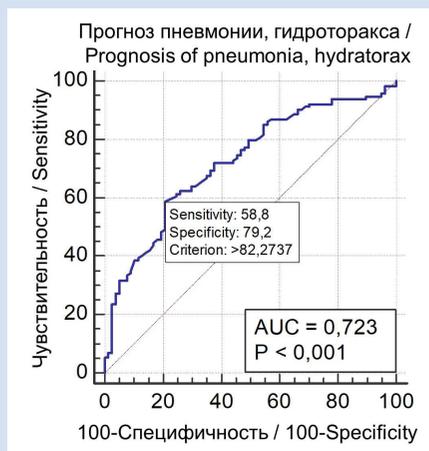


Рисунок 2. ROC-анализ эффективности логистической функции для риска формирования дыхательных нарушений по показателю AUC

Figure 2. ROC curve for respiratory disorders, according to AUC

Для синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), развившегося после реоперации и установленного врачами-реаниматологами по результатам клинического и лабораторного обследования, выявлены предикторы и протекторы и логистическая функция, описывающая совместное влияние этих факторов на развитие данного неблагоприятного события (табл. 5).

Значимыми предикторами были возраст пациента и дополнительная операция на трикуспидальном клапане. В то же время наличие нарушений ритма после реоперации являлось протектором в риске развития ССВО. Логистическая функция, полученная по результатам исследования, указывает на совместное влияние протекторов и предикторов на риск ССВО.

Для выявления значимости этой функции проведен ROC-анализ (рис. 3). Полученная по логистическому уравнению кривая, ограничивающая AUC, значительно отличалась от равновероятной прямой и 50% площадью под ней ($p < 0,001$).

Выявлены ассоциации для острой почечной недостаточности (ОПН), обусловленной повторным протезированием митрального клапана. Предикторные

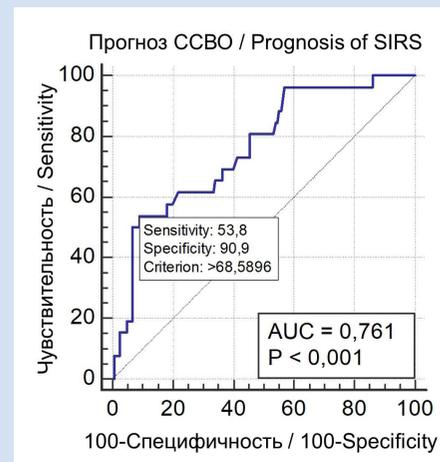


Рисунок 3. ROC-анализ эффективности логистической функции для риска формирования ССВО по показателю AUC

Примечание: ССВО – синдром системного воспалительного ответа.

Figure 3. ROC curve for SIRS, according to AUC

Note: SIRS – systemic inflammatory response syndrome.

Таблица 5. Предикторы и протекторы значимого синдрома системного воспалительного ответа после репротезирования митрального клапана (синдром – 1 балл, отсутствие синдрома – 0 баллов; в таблице представлены значимые предикторы)

Table 5. Protectors and predictors of significant systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after mitral valve replacement (SIRS – 1 point, absence of SIRS – 0 points; the table shows significant predictors)

Аналит / Parameter	Бета / Beta	Стандартная ошибка Бета / Standard Error Beta	В	Стандартная ошибка В / Standard Error B	Р
Свободный член логистической регрессии / Independent variable in logistic regression			-0,395	0,168	0,020
Наличие или отсутствие вмешательства на ТК / Presence or absence of interventions on TV	0,161	0,071	0,118	0,052	0,024
Нарушение ритма после реоперации / Rhythm disturbance after redo	-0,226	0,073	-0,157	0,051	0,002
Возраст / Age		0,072	0,006	0,002	0,019

Примечание: ТК – трикуспидальный клапан.

Note: TV – tricuspid valve.

и протекторные ассоциации представлены в табл. 6. Предикторами этого неблагоприятного события были функциональный класс до реоперации и возраст пациента. Чем выше функциональный класс и старше больной, тем выше риск формирования ОПН после репротезирования. В то же время протекторами ОПН были применение радиочастотной абляции при хирургическом лечении фибрилляции предсердий, высокие степени нарушения кровообращения до реоперации и гипертоническая болезнь. На примере ОПН можно увидеть совместное действие двух схожих факторов, но с противоположным знаком: функциональный класс и степень нарушения кровообращения (первый является предиктором, второй – протектором). Данные факторы выделены и внесены в логистическую функцию, которая указывает на совместное влияние этих и других состояний на развитие ОПН.

Для выявления значимости этой функции проведен ROC-анализ (рис. 4). Полученная по логистическому уравнению кривая, ограничивающая AUC, значимо отличалась от равновероятной прямой и 50% площадью под ней ($p < 0,001$). Кроме того, показаны положительные и отрицательные ассоциации для кровотечений вследствие коагулопатий, развившихся после повторного протезирования митрального клапана (табл. 7).

Предикторами данной патологии были время искусственного кровообращения и размер протеза митрального клапана, используемого при репротезировании, инфекционный эндокардит в анамнезе, ревматизм в анамнезе, а также фибрилляция предсердий после повторной имплантации протеза в митральную позицию. Представленные предикторы можно разделить на три группы: конституциональные, предрасполагающие к иммунным гиперреактивностям; операционные, влияющие на общую и топическую гипоксию; а также клапанные, в частности размер клапана.

Соответственно, протекторами коагулопатий были время ишемии миокарда при реоперации, применение радиочастотной абляции при фибрилляции предсердия и нарушения ритма после повторного протезирования митрального клапана. Для данного случая также характерно совместное действие двух схожих факторов (время искусственного кровообращения и продолжительность ишемии миокарда), усиливающих друг друга. Логистическая регрессия описала взаимосвязь факторов, представленных в табл. 6, с риском формирования коагулопатий. К внутрисудистым нарушениям, активирующим свертывание, могли привести большой размер митрального клапана, длительность искусственного кровообращения.

По результатам логистической регрессии получены соответствующая функция и уравнение, эффективность которых проверена ROC-анализом (рис. 5). Полученная в логистическом уравнении кривая, ограничивающая AUC, значимо отличалась

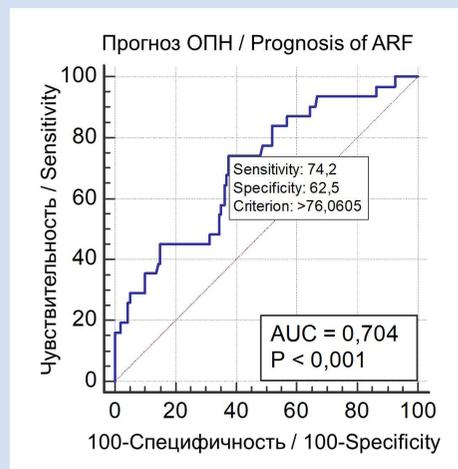


Рисунок 4. ROC-анализ эффективности логистической функции для риска формирования ОПН по показателю AUC
Примечание: ОПН – острая почечная недостаточность.
Figure 4. ROC curve for ARF, according to AUC
Note: ARF – acute renal failure.

Таблица 6. Предикторы и протекторы острой почечной недостаточности после репротезирования митрального клапана (недостаточность – 1 балл, отсутствие недостаточности – 0 баллов; в таблице представлены значимые предикторы)

Table 6. Protectors and predictors of ARF after mitral valve replacement (ARF – 1 point, absence of ARF – 0 points, the table shows significant predictors)

Аналит / Parameter	Бета / Beta	Стандартная ошибка Бета / Standard Error Beta	В	Стандартная ошибка В / Standard Error B	Р
Свободный член логистической регрессии / Independent variable in logistic regression			-0,569	0,198	0,005
ФК до реоперации / FC before redo	0,264	0,081	0,148	0,045	0,001
Возраст / Age	0,243	0,081	0,008	0,003	0,003
Лечение ФП методом РЧА (1 – есть, 0 – нет) при первичной операции / Treatment of AF by RFA (1 – yes, 0 – no) during primary surgery	-0,156	0,077	-0,095	0,047	0,044
Степень нарушения кровообращения до реоперации / CD degree before redo	-0,175	0,079	-0,122	0,055	0,029
Гипертоническая болезнь / Hypertension	-0,173	0,084	-0,064	0,031	0,042

Примечание: РЧА – радиочастотная абляция; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий.
Note: AF – atrial fibrillation; CD – circulatory system disorders; FC – functional class; RFA – radiofrequency ablation.

от равновероятной прямой и 50% площадью под ней ($p < 0,001$). Так, 100% чувствительность и 90,2% специфичность уравнения указывают на возможность прогнозирования такого тяжелого осложнения репротезирования митрального клапана, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Обсуждение

Биологические протезы клапанов сердца имеют ряд преимуществ, основным из которых является сохранение физиологичного потока крови через имплант. Пациент не нуждается в постоянной антикоагулянтной терапии, в результате чего снижается риск геморрагических кровотечений. Кроме того,

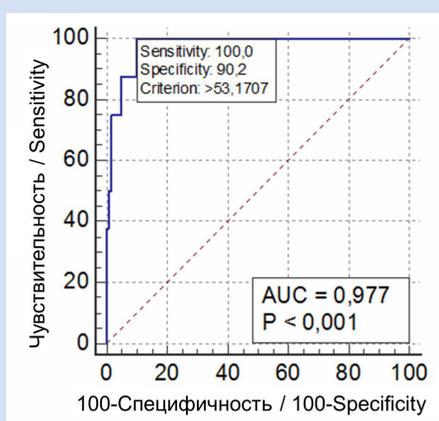


Рисунок 5. ROC-анализ эффективности логистической функции для риска формирования коагулопатий по показателю AUC

Figure 5. ROC curve for coagulopathy, according to AUC

отсутствует необходимость в соблюдении строгой диеты; остается возможность для активного образа жизни, путешествий (пациент не привязан к медицинской организации для контроля международного нормализованного отношения, что лишь частично решается портативными устройствами), занятий спортом, в том числе контактными видами (бокс, футбол, баскетбол). Существенным преимуществом служит отсутствие шума при работе протеза, провоцирующего у некоторых больных и их близких развитие навязчивых состояний [6].

Несмотря на указанные преимущества, биологический клапанный протез имеет один существенный недостаток – ограниченный срок службы с необходимостью повторной операции, что делает его неоптимальным выбором у пациентов со сроком предполагаемой жизни больше среднего срока функционирования протеза. С учетом заявленных преимуществ многие молодые пациенты предпочитают биологический протез, несмотря на риск повторной операции. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, выбор биологического протеза зависит в первую очередь от информированного согласия пациента [8].

Результаты проведенного исследования показали, что на танатогенный эффект и неблагоприятные события после репротезирования митрального клапана значимо влияет продолжительность искусственного кровообращения. Механизм этого влияния, вероятно, связан с накоплением токсических метаболитов в крови, которые могут воздействовать

Таблица 7. Предикторы и протекторы кровотечений вследствие коагулопатий после репротезирования митрального клапана (кровотечение – 1 балл, отсутствие кровотечения – 0 баллов; в таблице представлены значимые предикторы)

Table 7. Protectors and predictors of bleeding due to coagulopathy after mitral valve replacement (bleeding – 1 point, absence – 0 points; the table shows significant predictors)

Аналит / Parameter	Бета / Beta	Стандартная ошибка Бета / Standard Error Beta	В	Стандартная ошибка В / Standard Error B	Р
Свободный член логистической регрессии / Independent variable in logistic regression			-0,871	0,255	0,001
Время ИК при реоперации / CPB time during redo	0,639	0,088	0,002	0,000	0,000
Время ишемии миокарда при реоперации / Ischemia time during redo	0,369	0,087	0,002	0,001	0,000
Лечение ФП методом РЧА (1 – есть, 0 – нет) при первичной операции / Treatment of AF by RFA (1 – yes, 0 – no) during primary surgery	-0,145	0,069	-0,048	0,023	0,036
Размер протеза МК при реоперации / The size of MV prosthesis (redo)	0,207	0,065	0,026	0,008	0,002
Фактор реоперации (инфекционный эндокардит, ревматизм) / Reoperation factor (infectious endocarditis, rheumatism)	0,235	0,076	0,139	0,045	0,002
Нарушения ритма после реоперации / Rhythm disturbances after redo	-0,364	0,127	-0,149	0,052	0,005
ФП после реоперации / AF after redo	0,293	0,109	0,131	0,049	0,008

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; МК – митральный клапан; РЧА – радиочастотная абляция; ФП – фибрилляция предсердий.

Note: AF – atrial fibrillation; CPB – cardiopulmonary bypass; MV – mitral valve; RFA – radiofrequency ablation.

непосредственно на клетки и ткани-мишени. Кроме того, они могут активировать чувствительные окончания афферентных путей вегетативной нервной системы и через эти пути влиять на трофическую иннервацию сердца и других органов и тканей. Также существует вероятность активации врожденного клеточного иммунитета за счет стресс-ассоциированных молекул, образующихся при длительном искусственном кровообращении [9].

Действие экзогенных факторов может быть усилено конституциональными характеристиками индивидуума. В частности, показаны ассоциации с ревматизмом, инфекционным эндокардитом, дисплазией соединительной ткани и врожденными пороками сердца как основными катамнестическими факторами, приводящими как к первичной, так и повторной операции. В то же время обнаруженные ассоциации указывают на высокий аутовоспалительный потенциал данных пациентов [10], а также на конституциональную несостоятельность соединительной ткани и способность к восстановлению поврежденных тканей [11]. Именно гиперреактивность иммунной системы у данной группы больных служит существенным неблагоприятным фактором, способствующим дисфункции биологического протеза в митральной позиции. Это состояние развивается постепенно и дает возможность проводить дополнительные лечебные и реабилитационные мероприятия.

Возраст пациентов выступил предиктором только клинически значимого ССВО, при котором требовалось применение вазоконстрикторов, и ОПН. Пожилые больные имели более высокий риск развития указанных неблагоприятных событий. При этом пол исследуемых не влиял на танатогенный эффект и риск формирования неблагоприятного события после повторного протезирования митрального клапана.

Необходимо отметить, что радиочастотная абляция при первичной операции повышает вероятность сохранения правильного ритма при повторном вмешательстве и снижает риск развития тяжелых расстройств кровообращения. Возможно, что ключевые предрасполагающие факторы определяют ССВО, коагулопатии, смерть. К таким факторам можно отнести конституциональную иммунную гиперреактивность, при которой развивается высокий гуморальный врожденный иммунный ответ через повышенный синтез молекул компонентов комплемента. Известно, что анафилотоксины, образующиеся при активации комплемента, активируют компоненты и факторы гемостаза [12]. Тем самым ССВО может быть триггером синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Сочетание этих двух процессов может предопределить судьбу пациента в ранние сроки после операции.

Еще раз отметим, что управляемыми факторами могут быть длительность искусственного кровообращения

и продолжительность ишемии миокарда. Очевидно, эти два фактора можно модифицировать, уменьшив время внутрисердечного этапа. К таким технологиям следует отнести отказ от иссечения каркаса первичного биопротеза и имплантацию нового клапана в уже установленную конструкцию. Кроме того, современные технологии, в частности катетерные методы замещения митрального клапана при дисфункции биопротеза, помогают в целом избежать как искусственного кровообращения, так и пережатия аорты. Однако по ряду причин эта технология применима не во всех случаях, поэтому в настоящее время значительная часть повторных процедур при дисфункциях биопротезов в митральной позиции осуществляются рутинным путем – с использованием искусственного кровообращения и кардиopleгии. В этих условиях основные усилия должны быть направлены на сокращение времени ишемии миокарда (операция без пережатия аорты) и искусственного кровообращения (сокращение времени внутрисердечного этапа).

Таким образом, высокой чувствительностью и специфичностью обладают бинарные модели предсказания риска летального исхода и коагулопатических кровотечений.

Заключение

Танатогенный эффект репротезирования митрального клапана связан с длительностью искусственного кровообращения, а также этиологическими факторами, приводящими как к поражению митрального клапана, так и дисфункции биологического протеза (инфекционный эндокардит и ревматизм). Управляемыми факторами, на которые можно воздействовать во время повторного протезирования митрального клапана, являются длительность искусственного кровообращения и продолжительность ишемии миокарда. Регрессионные модели дисфункций дыхательной системы, острой почечной недостаточности, системного воспалительного ответа имеют умеренную предсказательную мощь, что требует поиска более значимых предикторов.

Конфликт интересов

А.Н. Стасев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.К. Халивопуло заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Шабалдин заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Афанасьев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Евтушенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Стасев Александр Николаевич, научный сотрудник лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Халивопуло Иван Константинович, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0661-4076

Шабалдин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук и. о. ведущего научного сотрудника лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8785-7896

Афанасьев Виталий Игоревич, ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1582-2707

Евтушенко Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

Барбараиш Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Author Information Form

Stasev Alexander N., Researcher at the Laboratory of Heart Defects, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Halivopulo Ivan K., Head of the Cardiac Surgery Department No. 2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0661-4076

Shabaldin Andrey V., PhD, Acting Chief Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8785-7896

Afanasyev Vitaly I., Resident in Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1582-2707

Yevtushenko Alexey V., PhD, Head of the Laboratory of Heart Defects, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

Barbarash Leonid S., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Вклад авторов в статью

САН – вклад в дизайн исследования, получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХИК – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШАВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АВИ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЕАВ – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЛС – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SAN – contribution to the design of the study, data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

HIK – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShAV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AVI – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

EAV – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

BLS – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдульянов И. В., Вагизов И. И., Каипов А. Э. Клинические результаты протезирования клапанов сердца двустворчатым полнопроточным механическим протезом «МедИнж-СТ». *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020; 26(4): 141-148. doi: 10.33529/ANGIO2020419
2. Полиданов М. А., Блохин И. С. Септический эндокардит: клиника, морфологическая характеристика, протезирование клапанов. *Applied science of today: problems and new approaches*. Материалы Международной научно-практической конференции; 2019; 4 декабря; Петрозаводск; 2019. с. 129-137.
3. Энгиноев С.Т., Козьмин Д.Ю., Магомедов Г.М., Макеев С.А., Илов Н.Н., Чернов И.И., Тарасов Д.Г. Сравнительный анализ мини-торакоми и стернотомии при патологии митрального клапана – опыт одного центра. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019; 61 (4): 323-327. doi: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-323-327
4. Евтушенко В.В., Макогончук И.С., Евтушенко А.В. Правила и принципы отбора пациентов на хирургическое лечение приобретенных пороков сердца, осложненных фибрилляцией предсердий. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2017;32(3):29-34. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-3-29-34
5. Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Стасев А.Н., Щеглова Н.А., Одаренко Ю.Н., Халивопуло И.К., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. In vitro исследование биологического протеза клапана для бесшовной фиксации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;19(4):61-69. doi:10.15825/1995-1191-2017-4-61-69
6. Крючкова О. Н. Европейский кардиологический конгресс 2021 г., результаты основных исследований, новые клинические рекомендации. *Крымский терапевтический журнал*. 2021;3: 17-21.
7. Лакин, Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1990.
8. Малиновский Н. Н., Константинов Б. А., Дземешкевич С. Л. Биологические протезы клапанов сердца. М: Медицина; 1988.
9. Лебедев Д.И., Евтушенко А.В., Хорлампенко А.А. Факторы развития фибрилляции предсердий после операции на «открытом» сердце. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(2):40-44. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-40-44
10. Шилкина, Н. П., Масина, И. В., Дряженкова, И. В., Виноградов, А. А., Юнонин, И. Е. Аутоиммунитет и аутовоспаление в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):120-125. doi:10.26442/00403660.2020.12.200442
11. Евтушенко В.В., Евтушенко А.В., Павлюкова Е.Н., Сулова Т.Е., Гусакова А.М., Жилина А.Н., Курлов И.О., Попов С.В. Дисфункция синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий: клинико-лабораторные параллели. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(1):123-128. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-1-123-128
12. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н., Витковский Ю. А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2005; 2 (22): 3-16.

REFERENCES

1. Abdulyanov I.V., Vagizov I.I., Kaipov A.E. Clinical results of cardiac valve repair with bicuspid full-flow mechanical prosthesis “MedEng-ST”. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020; 26(4): 141-148. doi: 10.33529/ANGIO2020419 (In Russian)
2. Polidanov M. A., Blohin I. S. Septicheskiy endokardit: klinika, morfologicheskaya harakteristika, protezirovaniye klapanov. *Applied science of today: problems and new approaches*. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii; 2019; 4 dekabrya; Petrozavodsk; 2019. s. 129-137. (In Russian)
3. Enginoyev S.T., Koz'min D.Yu., Magomedov G.M., Makeev S.A., Ilov N.N., Chernov I.I., Tarasov D.G. Comparative analysis of minithoracotomy and sternotomy in the pathology of mitral valve – the experience of one center. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019; 61 (4): 323–7 (in Russian). doi: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-323-327
4. Evtushenko V.V., Makogonchuk I.S., Evtushenko A.V. Rules and principles of patient selection for surgical treatment of acquired heart diseases complicated by atrial fibrillation. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;32(3):29-34. (In Russian) doi:10.29001/2073-8552-2017-32-3-29-34
5. Klyshnikov K.U., Ovcharenko E.A., Stasev A.N., Scheglova N.A., Odarenko Yu.N., Khalivopulo I.K., Kudravtseva Yu.A., Barbarash L.S. In vitro study of a biological prosthetic valve for seamless fixation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017;19(4):61-69. (In Russ.) doi:10.15825/1995-1191-2017-4-61-69 (In Russian)
6. Kryuchkova O. N. Evropejskiy kardiologicheskij kongress 2021 g., rezul'taty osnovnyh issledovaniy, novye klinicheskie rekomendacii. *Krymskiy terapevticheskij zhurnal*. 2021;3: 17-21. (In Russian)
7. Lakin, G. F. Biometriya. Moscow: Vysshaya shkola; 1990.
8. Malinovskij N. N., Konstantinov B. A., Dzemeshkevich S. L. Biologicheskie protezy klapanov serdca. M: Medicina; 1988. (In Russian)
9. Lebedev D.I., Evtushenko A.V., Khorlampenko A.A. Factors for the development of atrial fibrillation after open heart surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2):40-44. (In Russian) doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-40-44
10. Shilkina N.P., Masina I.V., Dryazhenkova I.V., Vinogradov A.A., Yunonin I.E. Autoimmunity and autoinflammation in pathogenesis of immunoinflammatory diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):120-125 (In Russian) doi:10.26442/00403660.2020.12.200442
11. Evtushenko V.V., Evtushenko A.V., Pavlyukova E.N., Suslova T.E., Gusakova A.M., Zhilina A.N., Kurlov I.O., Popov S.V. Sinus node dysfunction in patients with long-standing persistent atrial fibrillation: Clinical and laboratory parallels. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):123-128. (In Russian) doi:10.29001/2073-8552-2021-36-1-123-128
12. Kuznik B. I., Cybikov N. N., Vitkovskij YU. A. Edinaya kletочно-gumoral'naya sistema zashchity organizma. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2005; 2 (22): 3-16. (In Russian)

Для цитирования: Стасев А.Н., Халивопуло И.К., Шабалдин А.В., Афанасьев В.И., Евтушенко А.В., Барбараш Л.С. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска репротезирования митрального клапана. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4): 35-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-35-46

To cite: Stasev A.N., Khalivopulo I.K., Shabaldin A.V., Afanasyev V.I., Evtushenko A.V., Barbarash L.S. Modifiable and nonmodifiable risk factors in ReDo mitral surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4): 35-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-35-46