

VILNIUS UNIVERSITY

Mindaugas

BUDRA

Long-Term Results of Transventricular Mitral Valve Repair for Degenerative Mitral Regurgitation

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2022

The dissertation was prepared between 2015 and 2021 at Vilnius University Faculty of Medicine, Clinic of Cardiac and Vascular Diseases.

Academic supervisor – Prof. Dr. Kęstutis Ručinskas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

Academic consultant – Prof. Dr. Audrius Aidietis (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

This doctoral dissertation will be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Janina Tutkuvienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

Members:

Prof. Dr. Aleksandras Antušėvas (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

Prof. Dr. Giedrius Davidavičius (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

Prof. Dr. Evaldas Girdauskas (University Hospital Augsburg, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

Assoc. Prof. Dr. Gintaras Kalinauskas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 10 am on 25 March 2022 in the 5th Hall at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos.

Address: Santariškių str. 2, Vilnius, Lithuania.

The text of this dissertation can be accessed through Vilnius University Library as well as on the website of Vilnius University:

www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Mindaugas

BUDRA

Transventrikulinės mitralinio
vožtuvo plastikos gydant
degeneracinės kilmės mitralinio
vožtuvo nesandarumą atokiųjų
rezultatų analizė

DAKTARO DISERTACIJOS SANTRAUKA

Medicinos ir sveikatos mokslai,

Medicina (M 001)

VILNIUS 2022

Disertacija rengta 2015–2021 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Širdies ir kraujagyslių ligų klinikoje.

Mokslinis vadovas – prof. dr. Kęstutis Ručinskas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Mokslinis konsultantas – prof. dr. Audrius Aidietis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkė – prof. dr. Janina Tutkuvienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Nariai:

Prof. dr. Aleksandras Antušėvas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Prof. dr. Giedrius Davidavičius (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Prof. dr. Evaldas Girdauskas (Universitetinė Augsburgo ligoninė, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Doc. dr. Gintaras Kalinauskas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2022 m. kovo 25 d. 10 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų 5-ojoje auditorijoje. Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius, Lietuva.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

CONTENTS

ABBREVIATIONS	7
1. INTRODUCTION	9
1.1. Relevance of the problem. Importance and novelty of the research.....	9
1.2. The aim of the research.....	10
1.3. The objectives of the research	10
1.4. Scientific novelty	11
1.5. Practical significance of the research.....	11
2. SUBJECTS AND METHODS OF THE RESEARCH.....	12
2.1. Research subjects.....	12
2.2. Statistical analysis.....	14
3. RESULTS.....	15
3.1. Baseline demographics and comorbidities.....	15
3.2. Preoperative echocardiographic data	17
3.3. Mitral valve pathology and anatomical stratification	19
3.4. Intraoperative results.....	21
3.4.1. Concept of a successful procedure	21
3.4.2. Transventricular MV repair.....	21
3.4.3. Intraoperative residual MR.....	23
3.5. Early postoperative outcomes	24
3.6. Late postoperative outcomes	25
3.7. Long-term durability of the repair	25
3.8. Causes of the MR recurrence.....	32

3.9. Recurrent MR and redo surgery.....	32
3.10. Mortality and causes of death.....	32
3.11. Probability of recurrent MR greater than 2+	36
4. DISCUSSION.....	39
5. FINDINGS.....	41
6. PRACTICAL RECOMMENDATIONS.....	42
LIST OF PUBLICATIONS.....	43
BRIEF INFORMATION ABOUT THE AUTHOR.....	44
SUMMARY IN LITHUANIAN	45

ABBREVIATIONS

ACC/AHA – The American College of Cardiology and American Heart Association

AF – atrial fibrillation

AIC – Akaike information criterion

AMVL – anterior mitral valve leaflet

BMI – body mass index

BSA – body surface area

CI – confidence interval

COPD – chronic obstructive pulmonary disease

CPB – cardiopulmonary bypass

ePTFE – expanded polytetrafluorethylene

EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II

EROA – effective regurgitant orifice area

FED – fibroelastic deficiency

GFR – glomerular filtration rate

HR – hazard ratio

ICU – intensive care unit

IQR – interquartile range

LA – left atrium

LAI – leaflet-to-annulus index

LV – left ventricle

LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter

LVEDDi – left ventricular end-diastolic diameter index

LVEF – left ventricular ejection fraction

LVESD – left ventricular end-systolic diameter

MI – myocardial infarction

MIDA – Mitral regurgitation International DAtabase

MR – mitral regurgitation

MV – mitral valve

MVARC – Mitral Valve Academic Research Consortium

MVr – mitral valve repair

MVR – mitral valve replacement

NYHA – New York Heart Association
PMVL – posterior mitral valve leaflet
PISA – proximal isovelocity surface area
RA – right atrium
RF – renal failure
RV – right ventricle
SAM – systolic anterior motion
sPAP – systolic pulmonary artery pressure
STS – Society of Thoracic Surgeons
TACT – Transapical Artificial Chordae Tendineae
TOE – transoesophageal echocardiography
TTE – transthoracic echocardiography
TR – tricuspid regurgitation
TV – tricuspid valve
VUHKS – Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

1. INTRODUCTION

1.1. Relevance of the problem. Importance and novelty of the research

Mitral regurgitation (MR) is the most frequent heart valve disease, affecting 2–4% of the population, and the second most common valvar condition requiring surgery in Europe. Degenerative causes (ie, primary myxomatous disease, flail leaflet, annular calcification) account for 60% to 70% of MR cases in developed countries. Mitral insufficiency often progresses with no obvious symptoms, while the heart compensates for increasing regurgitant volume by left atrial enlargement. Over time, MR causes left ventricular overload and systolic dysfunction, and yields poor outcome when it becomes severe. If left untreated, it may cause irreversible cardiac changes and lead to arrhythmias, congestive heart failure, endocarditis, or sudden cardiac death. In most patients with severe MR, cardiac events arise within 10 years of diagnosis, and death occurs or cardiac surgery is needed in at least 90% of the patients. Normal function of the mitral valve may be successfully restored, symptoms can be improved, and a patient's life expectancy often can be achieved with modern surgical techniques.

Reconstructive MV repair is the preferred treatment for severe MR due to leaflet prolapse or flail and has been shown to restore survival equivalent to that of age-matched controls. Therefore, early diagnosis, evaluation, and timely consideration for treatment of patients with degenerative MR are of a great importance. The “gold standard” MV repair is performed using the cardiopulmonary bypass (CPB) and cardioplegia, and the perils of the pump are well-known.

In recent years, conventional mitral valve surgery techniques have been complemented with new minimally invasive beating-heart transventricular and transcatheter-based repair procedures. Transventricular off-pump implantation of expanded polytetrafluorethylene (ePTFE) sutures as artificial neochordae,

using the NeoChord DS1000 Artificial Chordae Delivery System (NeoChord Inc., St Louis Park, Minn, USA), has been introduced to correct MR under direct 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography (TOE) guidance. Although the NeoChord procedure has been proven to be safe and effective in selected patients with mitral leaflet prolapse (flail or chordal rupture), data from midterm and long-term follow-up are limited. This study reports long-term outcomes of transventricular off-pump MV repair at a single center.

1.2. The aim of the research

The aim of this study was to evaluate the long-term effectiveness of transventricular off-pump MV repair using the NeoChord DS1000 device in treating patients with severe degenerative MR as well as to identify the causes and prognostic risk factors of recurrent MR.

1.3. The objectives of the research

1. To evaluate the long-term durability of transventricular MV repair using the NeoChord DS1000 device.
2. To determine the frequency and causes of recurrent MR following the transventricular MV repair.
3. To estimate the probability of MR progression and recurrence of MR greater than 2+ after the transventricular MV repair.
4. To identify the prognostic risk factors of recurrent MR greater than 2+.
5. To analyze survival after the transventricular MV repair.
6. To examine the learning curve of the surgical team and its association with the long-term outcomes.

1.4. Scientific novelty

Since its first introduction in the animal model in 2009, transventricular MV repair has been performed in more than 1,500 patients worldwide. Although the safety and early efficacy of this technique have been proven by multiple investigators, the long-term durability data are limited. In the last decade, 115 NeoChord procedures have been performed at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos (VUHSK), representing probably the largest cohort of patients treated by this technology at a single center.

This study was designed to evaluate the long-term durability of tranventricular MV repair and demonstrate its association with the preoperative anatomy of the MV. Causes of recurrent MR and prognostic risk factors for recurrent MR greater than 2+ have been investigated.

1.5. Practical significance of the research

This nonrandomized observational study was conducted at a single center (VUHSK) aiming to evaluate the long-term outcomes of transventricular off-pump MV repair in patients with degenerative MR as well as to analyze the failure rates and causes of recurrent grade >2+ MR.

Although the Neochord procedure has been performed for more than a decade, data from long-term follow-up are scarce. The longitudinal observation of these patients was therefore necessary to assess the durability of the repair and provide the survival analysis. Based on the findings of this study, refinements of the patient selection criteria are likely to aid the decision making for cardiac specialists in practice.

2. SUBJECTS AND METHODS OF THE RESEARCH

2.1. Research subjects

Between December 2011 and December 2019, 115 patients with severe MR underwent transventricular off-pump MV repair using the NeoChord DS1000 system at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos (VUHKS).

All patients met indications for surgical treatment according to current ACC/AHA and ESC/EACTS guidelines. Patients with echocardiographic evidence of isolated or bi-leaflet MV prolapse or flail, with or without chordal rupture, were selected for transventricular MV repair. Patients with restrictive mechanism of regurgitation (due to rheumatic disease or cardiomyopathy), ischemic mitral regurgitation, infective endocarditis, and central regurgitation jet were not considered for transventricular approach.

Five of the 115 patients had an annuloplasty ring in situ after the previous conventional MV repair and underwent a transventricular re-do repair for severe recurrent MR. Four patients required intraoperative conversion to a conventional MV repair due to neochordae dehiscence from the leaflet or device-related complications (perforated leaflet, and bleeding from the device-entry site). Another five patients underwent transventricular MV repair in a setting of acute MR due to post-infarction papillary muscle rupture. An overall technical success of the procedure was 97%. One patient with an optimal post-procedural MR reduction died on postoperative day 2 due to bleeding and cardiac tamponade. Those 15 patients were excluded from further longitudinal analysis (Figure 1).

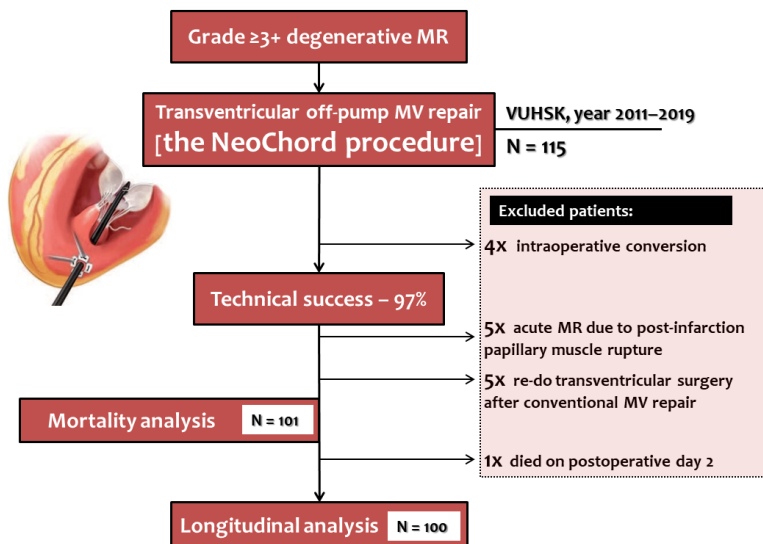


Figure 1. Design of a nonrandomized observational study of transventricular MV repair. Between 2011 and 2019, 115 patients underwent transventricular MV repair using the NeoChord DS1000 system at a single center. Follow-up data available for 100 were included in the longitudinal analysis. *MV*, Mitral valve; *MR*, mitral regurgitation; *VUHSK*, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos.

The study cohort included 100 patients. Permission No. 2021/9-1382-852 was obtained from the Vilnius Regional Committee for the Ethics of Biomedical Research for this retrospective non-randomized observational study and all patients provided an informed consent form prior to surgery. All patients underwent transventricular implantation of ePTFE artificial neochordae as previously described (Colli et al., 2015). All procedures were performed by the same surgical team of two principal operators and one to two assistants. To determine an impact of operator learning curve, the data were stratified into three groups by operation periods. Baseline patient, echocardiographic, and perioperative characteristics were compared between 34, 33, and 33

patients in each group, respectively. Postoperative clinical data and echocardiography assessment of effectiveness of the NeoChord repair were obtained at 1, 6 months and annually after the procedure, until 31 December, 2021. Follow-up was considered incomplete if a patient missed last two or more visits. In this study, completeness of the follow-up was 80%.

Technical and device success were determined on the basis of the MVARC (Mitral Valve Academic Research Consortium) recommendations. In our study, technical success meant successful deployment of the artificial neochordae at the intended position and retrieval of the delivery system without procedural mortality or need for emergency surgery. Device success characterized continued freedom from MR>2+ without procedural mortality and device-related complications at 30 days and at all follow-up intervals thereafter. MR reduction was considered optimal when post-procedure MR was reduced to trace or absent; MR reduction was considered acceptable when post-procedure MR did not exceed 2+ on intraoperative transesophageal echocardiography.

2.2. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the data collection and analysis software package SPSS 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). For advanced statistical analysis of the longitudinal data, the R statistical software (version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) was used. The quantitative normality of continuous data was evaluated using histograms, boxplots, and the Shapiro-Wilk test ($P > 0.05$). Quantitative data with a normal distribution is presented as a mean value \pm standard deviation. The quantitative continuous data distributed outside the normal distribution are presented as the median and quartile intervals. The categorical data are expressed as a percentage. Freedom from recurrent MR greater than 2+ and survival were estimated using the Kaplan-Meier method and compared using the log rank test. The

censored data include patients who had their follow-up terminated. To determine the risk factors associated with MR greater than 2+ recurrence, several multivariate Cox regression models were constructed using significant variables from the univariate regression. The likelihood ratio test was used to reduce the nested regression models and fit the final model. Longitudinal outcomes of MR grade were modelled using a mixed-effects continuation model. Candidate variables including all available baseline demographic and echocardiographic data were screened using univariable analysis. The exact time of echocardiographic measurement and MR grade, preoperative left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), and anatomic MV lesion type (A–D) still showed a significant association with outcome in the multivariable model and were included in the final model as fixed effects and patient as a random effect. The mixed-effects analysis was performed using the R package “GLMMadaptive”.

3. RESULTS

3.1. Baseline demographics and comorbidities

In the study cohort of 100 patients, mean age was 59.9 ± 12.1 years. 71 patients (71%) were male. The median preoperative risk was estimated using STS and EuroSCORE II calculators: 0.53% (interquartile range [IQR], 0.26–1.06%) and 0.81% (IQR, 0.67–1.38%), respectively. Eight patients were asymptomatic (NYHA functional class I) and 37 presented with marked limitation of physical activity or symptoms at rest (NYHA \geq III). Severe pulmonary hypertension (sPAP \geq 55 mmHg) was revealed in 17 (17%) patients, 18 patients (18%) had atrial fibrillation. A third of the patients (33%) had renal dysfunction of GFR $<$ 85 ml/min preoperatively. One patient had undergone an aortic valve replacement 9 years before the transventricular mitral repair. The preoperative patient characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. Baseline demographics and comorbidities

	Mean \pm SD or median (IQR)
Patients, n	100 (100 %)
Male gender, n (%)	71 (%)*
Age (years)	59.9 \pm 12.1
BMI (kg/m ²)	27.0 \pm 4.4
BSA (m ²)	1.98 \pm 0.23
Creatinine (μ mol/l)	74 (69–89)
GFR (ml/min.)	100.0 \pm 35.2
GFR < 85 ml/min., n (%)	33 (%)
Surgical risk	
STS score (%)	0.53 (0.26–1.06)
EuroSCORE II (%)	0.81 (0.67–1.38)
MIDA score	5 (3–8)
Functional classification	
NYHA I, n (%)	8 (%)
NYHA II, n (%)	55 (%)
NYHA III, n (%)	35 (%)
NYHA IV, n (%)	2 (%)
Severe symptoms (NYHA > II), n (%)	37 (%)
Comorbidities	
Primary hypertension, n (%)	57 (%)
Dyslipidaemia, n (%)	21 (%)
All types of AF, n (%)	18 (%)
Permanent AF, n (%)	5 (%)
Pulmonary hypertension (\geq 55 mmHg), n (%)	17 (%)
Coronary artery disease, n (%)	10 (%)
Stroke, n (%)	5 (%)
COPD, n (%)	4 (%)
Diabetes, n (%)	2 (%)
Previous cardiac surgery, n (%)	1 (%)

AF, Atrial fibrillation; BMI, body mass index; BSA, body surface area; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; IQR, interquartile range; MIDA, mitral regurgitation international database; NYHA, New York Heart Association; SD, standard deviation; STS, Society of Thoracic Surgeons. * In this study, the sample size was 100; the proportion of subjects in percentage corresponds to the absolute numbers, so that the notation of percentage was simplified, i.e., 71 (%).

3.2. Preoperative echocardiographic data

All patients had grade >2+ MR on preoperative TTE and 3D TOE. 82 patients had MV prolapse due to chordal rupture and 18 patients without chordal tear. 51 patients had an MV anterior-posterior annular diameter greater than 35 mm. Yet, no significant association between MR annular dilatation and MR greater than 2+ recurrence or reoperation was observed ($P > 0.05$). The preoperative echocardiography details are explained in Table 2.

Table 2. Preoperative echocardiography details

	Mean \pm SD or median (IQR)
Transthoracic echocardiography	
MR greater than 2+, n (%)	100 (%)
LVEF (%)	55 (55–56)
LVEDD (mm)	59.1 \pm 6.1
LVEDDi (cm/m ²)	3.01 \pm 0.37
Dilated LV [§] , n (%)	39 (%)
LVESD (mm)	35.7 \pm 6.1
LA length (mm)	67 (63–73)
LA width (mm)	55 (51–61)
LA volume (ml)	137 (110–162)
LA volume index (ml/m ²)	68.0 (56.3–82.2)
sPAP (mmHg)	38 (30–53)
sPAP \geq 55 mmHg, n (%)	17 (%)
TR \geq 2+, n (%)	4 (%)
Transoesophageal echocardiography	
MV annular dimensions:	
Anterior-posterior diameter (mm)	36 (33–39)
Dilatation (>35 mm), n (%)	51 (%)
Medio-lateral diameter (mm)	44.8 \pm 6.1
Perimeter (mm)	137 (125–148)

Table 2. Continued

	Mean \pm SD or median (IQR)
Transoesophageal echocardiography	
MV annular dimensions:	
MV area (mm ²)	1355 (1192–1578)
LAI	1.19 (1.11–1.28)
LAI \geq 1.25, n (%)	28 (%)
AMVL (mm)	21.4 (18.8–25.5)
PMVL (mm)	21.5 \pm 5.8
AMVL area (mm ²)	821 (718–942)
PMVL area (mm ²)	877 (704–1120)
Prolapse depth (mm)	9 (6–11)
Prolapse volume (ml)	2.1 (1.1–3.3)
Causes of MR	
Prolapse without chordal rupture, n (%)	18 (%)
Chordal rupture, n (%)	82 (%)
Isolated P2 prolapse, n (%)	31 (%)
Barlow's disease, n (%)	28 (%)

AMVL, Anterior mitral valve leaflet; IQR, interquartile range; LA, left atrium; LAI, leaflet-to-annulus index; LV, left ventricle; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEDDi, left ventricular end-diastolic diameter index; LVEF, left ventricular ejection fraction; MR, mitral regurgitation; MV, mitral valve; PMVL, posterior mitral valve leaflet; sPAP, systolic pulmonary artery pressure; TR, tricuspid regurgitation.

[§]Dilated LV was defined by LVEDDi \geq 3.1 cm/m² in the male patients or LVEDDi \geq 3.2 cm/m² in female patients, according to the recommendations of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.

The mean LVEDD and LVEDDi were 59.1 \pm 6.1 mm and 3.01 \pm 0.37 cm/m², respectively. According to the recommendations of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, LV dilatation was defined by LVEDDi \geq 3.1 cm/m² in males or LVEDDi \geq 3.2 cm/m² in females. The preoperative LV dilatation was documented in 39 subjects. The median of the leaflet-to-annulus index (LAI), proposed

by Colli and colleagues, was 1.19 (1.11–1.28). A prognostic LAI value of ≥ 1.25 was found in 28 patients. However, no association between LAI ≥ 1.25 and MR recurrence was observed ($P > 0.05$).

3.3. Mitral valve pathology and anatomical stratification

The most common cause of MR was a chordal rupture in one of the MV segments. The majority of the patients had pathology of the posterior MV leaflet.

According to the location of MV pathology, all patients were stratified into four anatomical types preoperatively (Figure 2): type A – isolated P2 prolapse (31 patients, 31%), type B – P2 prolapse and adjacent segment disease (48 patients, 48%), type C – isolated or bi-leaflet prolapse with the para-commissural lesion (15 patients, 15%), and type D – isolated A2 prolapse (6 patients, 6%).

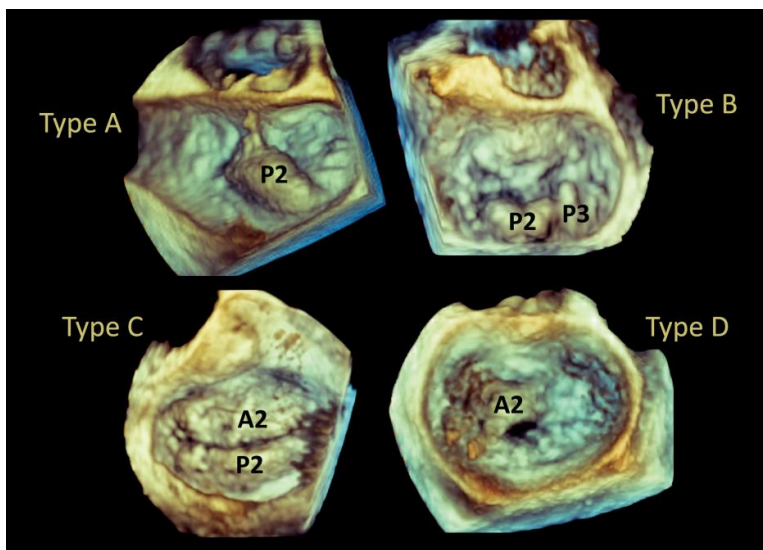


Figure 2. Anatomic stratification of the MV by lesion location as seen in 3-dimensional transoesophageal echocardiography in a zoomed surgical view of the MV from atrial perspective. Type A represents isolated prolapse of the P2 segment; type B represents lesion of the P2 and adjacent segments; type C represents isolated or bi-leaflet prolapse with involvement of the para-commissural segments; type D represents isolated A2 prolapse.

All baseline patient data were compared between the four anatomic types (A–D). The type C patients were the oldest in the study cohort, mean age 67.4 ± 12.9 , $P = 0.034$. There was no statistically significant difference in NYHA functional class, operative risk (STS, euroSCORE II, and MIDA), and other baseline patient characteristics observed.

Comparing the subjects by the study era, the largest proportion (84.8%) of the patients operated on during the period II in the study were men ($P = 0.032$). The patients with a higher STS score were treated in the last operation era; median, 0.77% (IQR, 0.49–1.39%; $P = 0.016$). There was no significant difference in NYHA functional status, comorbidities, and other demographic characteristics between the study eras.

The majority of the patients who had surgery in the study period I and II was classified type B, while 55% of the patients operated on in the study period III were type A ($P < 0.001$). The proportion of the type C patients decreased from 20.6% in the first third of the study to 6.1% in the last third ($P < 0.001$), indicating that the development of the NeoChord technology led to stricter patient selection criteria and the avoidance of more complex MV pathology.

There was no significant difference in the proportions of patients with a dilated LV between the study periods. LV dilatation was revealed in 12 (35.3%), 13 (39.4%), and 14 (42.4%) patients operated on in the study periods I, II, and III, respectively ($P = 0.835$).

3.4. Intraoperative results

3.4.1. Concept of a successful procedure

According to the Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) recommendations, *technical success* was referred to as a successful implantation of an artificial chord at the intended site of the MV leaflet and the removal of the device without complications, provided that the patient survived to exit from the operating room and / or there was no need of immediate conversion to the standard MV surgery.

MR reduction was considered *optimal* when post-procedure MR was reduced to trace or absent. MR reduction was considered *acceptable* when post-procedure MR was reduced by at least 1 grade from baseline and to no more than moderate (2+) in severity. In this study, MV repair with an acceptable result was considered a successful procedure.

Transventricular MV repair was unsuccessful in 2 (2%) patients.

3.4.2. Transventricular MV repair

Transventricular MV repair was performed through a small left anterolateral thoracotomy at the level of the LV apex. Two standard purse-string sutures were placed at the entry site, which was determined by the echocardiographic guidance. After ventriculotomy, a NeoChord DS1000 device with a preloaded ePFTE suture was inserted into the LV cavity and advanced towards the MV plane. All manipulations using the NeoChord DS1000 device as well as deployment of the artificial chordae to the free edge of the prolapsing segment were performed under 2D and 3D TOE guidance.

The number of implanted ePFTE chordae ranged from 2 to 7. Two thirds of the patients received 3 or 4 neochordae. This number

was assumed to be optimal for distribution of the load per artificial chord. The median operation duration was 120 mins (IQR, 110–145). The median count of attempts to attach the ePTFE chordae was 4 (IQR, 3–5), the median number of implanted chordae was 3 (IQR, 3–4). In 88 patients, the artificial chordae were implanted to the free edge of the posterior MV leaflet (PMVL) only, in 6 patients – to the anterior MV leaflet (AMVL) only, and in 6 patients – to both the anterior and posterior leaflets. In 82 patients, neochordae were implanted to the P2 segment. Twelve patients with PMVL disease received up to 3 neochordae to repair the MR.

No statistically significant difference was found between the number of neochordae implanted in patients with acceptable long-term repair durability and those with MR >2+ recurrence ($P = 0.424$). However, there was a tendency of fewer attempts towards acceptable long-term outcomes (4 attempts vs. 5 attempts, $P = 0.062$), raising concerns that numerous manoeuvres in the subvalvar apparatus may be accountable for earlier recurrence of the MR.

The median blood loss during the surgery was 500 ml (IQR, 325–645 ml). Since the operation is performed off-pump, on the beating heart, the blood of some patients was collected into the “Cell Saver” system, depending on the extent of surgical bleeding. On average, 250 mls of autologous blood was re-transfused in 47 patients.

Comparing the study parameters by anatomical types of the MV pathology (A–D), the median attempt count per patient, the median number of implanted chordae per patient and the median operation time did not differ significantly, but the type C patients lost the largest amount of blood during the surgery (median 700 ml (IQR, 525–965); $P = 0.001$).

Over time, the team of surgeons and echocardiographers gained more experience, but no change in the median operation time was observed ($P = 0.521$). However, there was a significant difference in the blood loss from 620 ml (IQR, 463–983) in the first study period

to 400 ml (IQR, 238–500) in the last study period (Kruskal-Wallis, $\chi^2 - 16.47$, $P < 0.001$).

On screening the operation notes and/or intraoperative echocardiography reports, certain intraoperative technical issues were found to have been documented in 55 patients. In order to assess their impact on the long-term outcomes, a variable *intraoperative technical issues* was added, indicating at least one or more technical problems of the following as described in the medical records: “the artificial chorda ruptured from the leaflet edge”; “the neochorda was pulled out by the operator because it did not reduce the regurgitation”; “the artificial chorda was unintentionally removed when implanting another neochorda”; “crossing of artificial chordae with the native chordae”; including iatrogenic damage to any MV structure. Although rupture of the native MV chordae was documented in 8 patients due to manipulations with the NeoChord device, such iatrogenic lesions were repaired by implantation of additional neochordae and the final repair result was acceptable ($MR \leq 2+$). The proportion of intraoperative technical issues and iatrogenic lesions was similar between the three study periods ($P > 0.05$).

An in-depth analysis of the study variables showed that overtensioning of the prolapsing leaflet was an independent predictor of $MR \leq 2+$ at the long-term. Nevertheless, there was a significant reduction in the proportion of patients with overtensioned leaflets during the three study periods: 44% vs. 39% vs. 9%, respectively ($P = 0.002$).

3.4.3. Intraoperative residual MR

Immediately after the NeoChord repair, a competent MV was revealed in 37 patients, local or trivial MR was observed in 30 patients, mild (grade 1+) MR – in 24 patients, and moderate (grade 2+) MR in 7 patients. Two patients had an unsuccessful procedure and with residual MR greater than 2+. Reduction of MR to

the less than 1+ (*optimal outcome*) was achieved in 67 patients: 83.9% of type A, 54.6% – type B, 46.7% – type C, and 50% of the type D patients. At exit from the operating room, residual grade >1+ MR was observed in 9 patients: 2 (6.5%) of the type A patients, 4 (8.3%) type B patients, and 3 (20%) type C patients with no statistically significant difference ($P = 0.459$). All type D patients had competent MV or trivial MR after the surgery.

3.5. Early postoperative outcomes

At the early postoperative period, the median drainage was 200 mls (IQR, 150–300). The red blood cell transfusion was required in only 5 patients (5%) and 2 (2%) were re-explored for bleeding. Median postoperative lung ventilation time was 4 hours (IQR 3–5.6), median ICU stay – 22 hours (IQR 21–24). The postoperative drainage was comparable between the groups by both the pathology types (A–D) and the operation eras (I–III) ($P > 0.05$).

New onset atrial fibrillation occurred in 17 (17%) patients, yet, 95% of the patients were in sinus rhythm at discharge. Two patients underwent permanent pacemaker implantation for preoperatively known sick sinus syndrome. An increase in creatinine by >150% from the baseline was documented in 3 patients. One patient had a stroke during the first postoperative day, but fully recovered during the hospitalization. No perioperative myocardial infarction or wound infection was reported.

Rates of postoperative complications were similar when compared between MV pathology types and operation eras. In type C patients, the median postoperative hospital stay was longer than in other patients (11 vs. 8 days; $P = 0.027$).

At discharge, 92 patients (92%) exhibited recurrent MR 2+ or less, 8 patients (8%) had recurrent severe MR (including 5 type C patients), and 3 patients were re-operated.

3.6. Late postoperative outcomes

At the end of observation, the median echocardiographic follow-up of 49 months (IQR, 28–77) was complete for 80 patients (80%) in the cohort.

Recurrent MR greater than 2+ was revealed in 43 patients (43%) and repeat surgery was performed in 25 patients (25%). Median time from transventricular repair until reoperation was 392 days (IQR, 114–801). 12 patients (12%) underwent reoperation within 6 months.

Severe MR recurred more frequently in patients with marked preoperative symptoms (NYHA >II) ($\chi^2 = 4.535$; $P = 0.033$), increased LA and LV measurements ($P < 0.001$), and severe pulmonary hypertension ($P = 0.016$).

3.7. Long-term durability of the repair

The overall freedom from recurrent MR greater than 2+ (*device success*) was $88 \pm 3.3\%$ at 1 month, $80 \pm 4\%$ at 6 months; decreased to $76 \pm 4.3\%$, $63.9 \pm 4.8\%$, and $57.9 \pm 5.1\%$ at 1, 3, and 5 years, respectively (Figure 3).

In patients with isolated P2 prolapse (type A), the estimated freedom from recurrent MR greater than 2+ was $93.5 \pm 4.4\%$ at 1 month, $80.6 \pm 7.1\%$ at 1 year, and $67.2 \pm 8.5\%$ at 2 to 7 years after the transventricular MV repair (Figure 4, *red curve*).

In the type B group, device success was $91.7 \pm 4.0\%$ at 1 month, $81.2 \pm 5.6\%$ at 1 year, $72.9 \pm 6.4\%$ at 3 years, and $66.4 \pm 6.9\%$ at 5 years and remained thereafter (Figure 4, *green curve*).

In patients with more complex MV degeneration (type C), recurrence of MR greater than 2+ was revealed the earliest. Device success was only $60 \pm 12.7\%$ at 1 month, $40 \pm 12.7\%$ at 1 year, and remained $13.3 \pm 8.8\%$ at 5 years and until the end of follow-up in these patients (Figure 4, *blue curve*).

All six patients with isolated A2 prolapse (type D) were free from MR greater than 2+ at 1 year after the transventricular MV repair. Device success was $66.7 \pm 19.2\%$ after 2 years and thereafter (Figure 4, purple curve).

At 49 months, the overall device success was approximately 62% (Figure 3): 67–71% in the type A, B, and D patients, respectively; and $20 \pm 10.3\%$ in the C group (Figure 4).

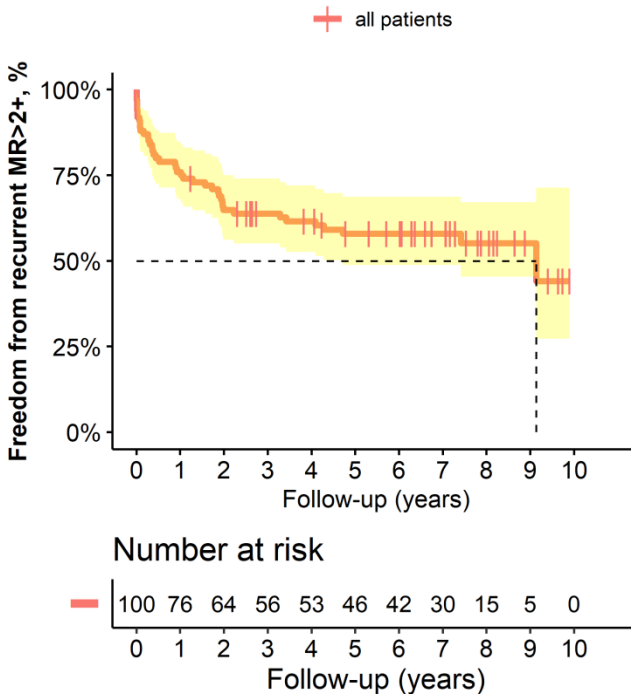


Figure 3. Estimated freedom from recurrent MR greater than 2+ after transventricular MV repair. *Black dotted line* indicates that 50% of the patients developed recurrent MR greater than 2+ at 9 years postoperatively. MR, mitral regurgitation; MR >2+, more than moderate mitral regurgitation.

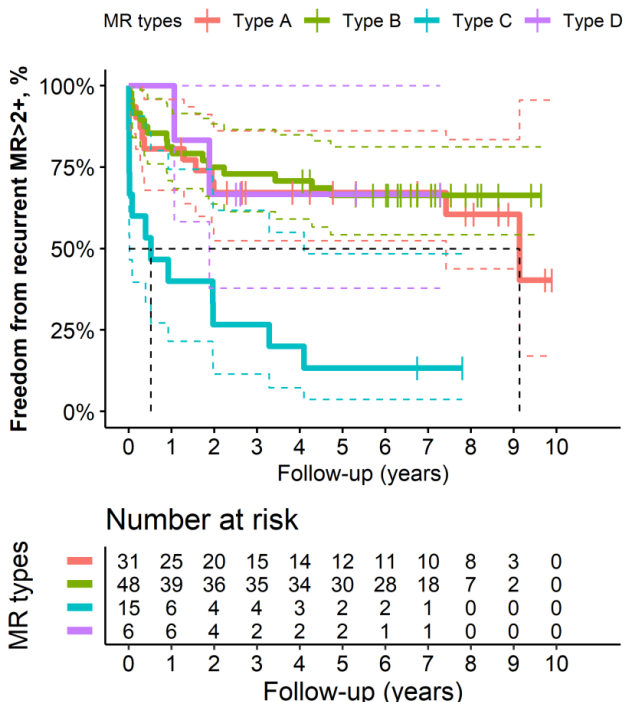


Figure 4. Estimated freedom from recurrent MR greater than 2+ after transventricular MV repair by MR types. *Color dotted lines* indicate the 95% confidence limits. *MR*, mitral regurgitation; *MR >2+*, more than moderate mitral regurgitation.

Preoperative LV dilatation, defined as LVEDDi ≥ 3.1 cm/m² in male patients or LVEDDi ≥ 3.2 cm/m² in females, was revealed in 39 patients (28 males, 11 females). As compared to a normal-sized LV, dilated LV was found to be significantly associated with lower device success rate after the transventricular repair, 61.5% vs. 31.1%; $\chi^2 - 8.96$, $P = 0.003$). There was a statistically significant difference in the median times from surgery to the recurrence of MR greater than 2+ between the groups: 629 days in patients with increased LVEDDi vs. 1939 days in patients with normal LVEDDi (Mann-Whitney U; $P = 0.006$). Furthermore, the Kaplan-Meier

analysis showed a significant difference in the long-term device success after transventricular MV repair between the two groups (*Log rank, P < 0.001*) (Figure 5).

In patients with normal preoperative LVEDDi, an acceptable durability of the repair was maintained in $88.5 \pm 4.1\%$, $80.2 \pm 5.1\%$, and $72.0 \pm 6.0\%$ of patients at 1, 3, and 5 years, respectively. In patients with an increased preoperative LVEDDi, the device success was $61.5 \pm 7.8\%$ at 1 year, $43.6 \pm 7.9\%$ at 3 years, and $40.9 \pm 7.9\%$ at 4 years and thereafter (Figure 5).

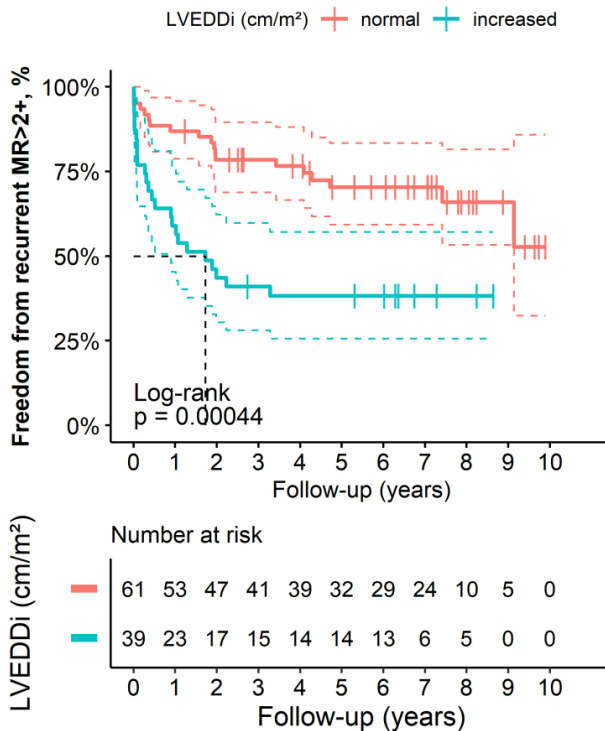


Figure 5. Estimated freedom from recurrent MR greater than 2+ after transventricular MV repair according to LVEDDi. Color dotted lines indicate the 95% confidence limits. LVEDDi, left ventricular end-diastolic diameter index; MR, mitral regurgitation; MR >2+, more than moderate mitral regurgitation.

During the follow-up, MR greater than 2+ recurred more frequently in patients with increased LVEDDi: in 19 patients (31.1%) with normal preoperative LVEDDi, 12 (52.2%) with a mildly dilated LV, 8 (66.7%) with a moderately dilated LV, and in all 4 patients (100%) with a severely dilated LV ($P = 0.005$) (Figure 6).

In patients with normal LVEDDi, device success was $86.9 \pm 4.3\%$ at 1 year, $78.5 \pm 5.3\%$ at 3 years, and $70.3 \pm 6.1\%$ at 5 years after the transventricular MV repair.

In patients with mildly increased LVEDDi (3.1–3.3 cm/m² in men, 3.2–3.4 cm/m² in women), the acceptable repair durability remained in $69.6 \pm 9.6\%$ of the patients at 1 year, and in $47.8 \pm 10.4\%$ at 2 years and until the end of the study period.

In patients with moderately increased LVEDDi (3.4–3.6 cm/m² in men, 3.5–3.7 cm/m² in women), device success was $50 \pm 14.4\%$, $41.7 \pm 14.2\%$, and $33.3 \pm 13.6\%$ at 1, 3 and 4 years and until the end of the observation, respectively.

All four patients (100%) with a severe LV dilatation (LVEDDi >3.6 cm/m² in men, >3.7 cm/m² in women), exhibited recurrent MR greater than 2+ earlier than in two years after the Neochord procedure (Figure 6).

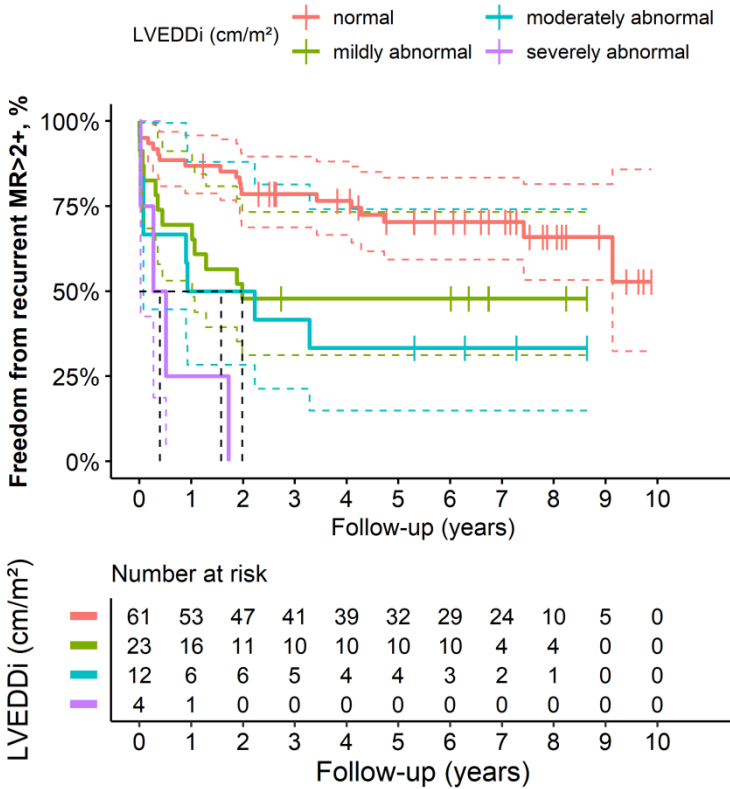


Figure 6. Estimated freedom from recurrent MR greater than 2+ after transventricular MV repair according to LVEDDi. A half of the patients with abnormal LVEDDi had recurrence of severe MR within 2 years after the surgery (*black dotted lines*). *Color dotted lines* indicate the 95% confidence limits. LVEDDi, left ventricular end-diastolic diameter index; MR, mitral regurgitation; MR >2+, more than moderate mitral regurgitation.

The effect of preoperative LV dilatation (D+/-) and intraoperative overtensioning of the repaired MV leaflet (O+/-) on the long-term durability of transventricular MV repair was evaluated regardless of the anatomical type of the MV pathology.

In patients with normal preoperative LVEDDi and relative intraoperative overtensioning of the leaflet (D-/O+), device success

was $89.5 \pm 7.0\%$, $84.2 \pm 8.4\%$, and $78.9 \pm 9.4\%$ at 1, 3, and 5 years and thereafter, respectively. (Figure 7, *green curve*).

When overtensioning of the repaired leaflet was not achieved in patients with dilated LV (D+/O-), freedom from recurrent MR greater than 2+ was $77.8 \pm 8.0\%$ at 1 month; further decreased to $51.9 \pm 9.6\%$, $33.3 \pm 9.1\%$, and $25.4 \pm 8.5\%$ at 1, 2, and 4 years, respectively (Figure 7, *blue curve*).

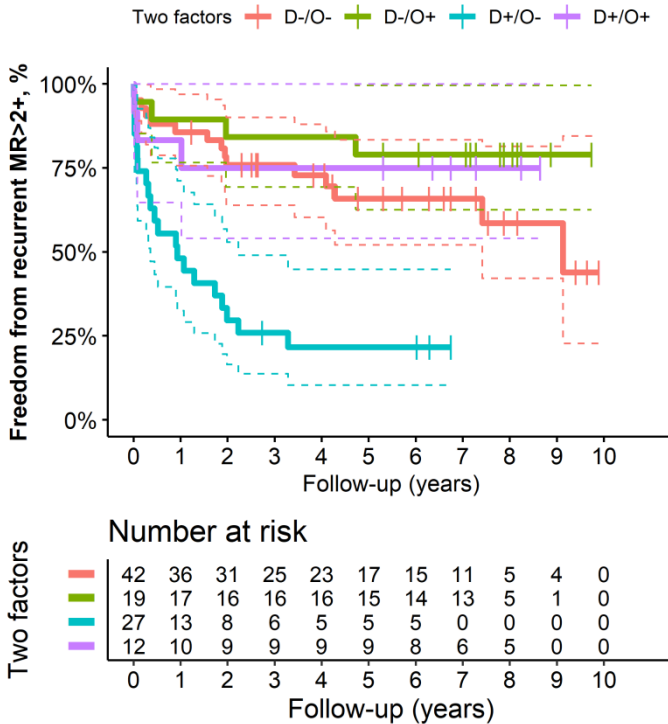


Figure 7. Estimated freedom from recurrent MR greater than 2+ after transventricular MV repair. A comparison by two combined factors: LV dilatation [D+/-] and presence or absence of overtensioning of the repaired leaflet [O+/-]. *Color dotted lines* indicate the 95% confidence limits. *LVEDDi*, left ventricular end-diastolic diameter index; *MR*, mitral regurgitation; *MR >2+*, more than moderate mitral regurgitation.

3.8. Recurrent MR and re-do surgery

By the end of the observation, recurrent MR greater than 2+ was revealed in 43 patients: 12 (27.9%), 16 (37.2%), 13 (86.7%), and 2 (33.3%) patients of the type A, B, C, and D group, respectively. There were 26 repeat operations performed in 25 patients (25%), including 18 patients (72%) of both type A and B. Eighteen (69.2%) patients underwent a conventional MV repair, 3 (11.5%) – neochordal length readjustment, 2 (7.7%) had a redo transventricular MV repair, and 3 patients (11.5%) had MV replacement (Table 4).

Table 4. Reinterventions after transventricular mitral valve repair

Reoperation, <i>n</i> = 26	<i>n</i> (%)
MV repair	18 (69.2 %)
MV replacement	3 (11.5 %)
Readjustment of neochordal length	3 (11.5 %)
Re-do transventricular repair	2 (7.7 %)
No intervention	18 (41.9 %)

MV, Mitral valve.

3.9. Causes of the MR recurrence and reoperations

The causes of recurrent MR greater than 2+ were determined based on echocardiographic data and/or intraoperative findings. More than one failure mechanism was reported in 12 patients (28%) (Table 5).

Relative elongation of the artificial chordae was the most common etiology of severe recurrent MR and was reported in 18 (41.9%) patients. There was a rupture of the native chordae also detected in three patients; thus, it remains unclear which mechanism was primary. Three patients underwent a subsequent transventricular length readjustment of the neochordae (followed by further conventional MV repair in 1 patient). Six patients had a conventional MV repair.

Fifteen (34.9%) patients were found to have ruptured native chordae, predominantly those of the anterior MV leaflet (67%). This may have occurred spontaneously or have been induced by mechanical interactions with the artificial chordae. Six patients (40%) underwent MV repair, 2 patients (13%) had a redo transventricular repair with artificial neochordae, and 3 patients (20%) underwent MV replacement.

Rupture of the artificial neochordae was seen in 14 (32.6%) patients, both in the middle part and at the level of the apex of the ventricle. Mechanical damage of the neochordae during the implantation is the most likely mechanism. Four patients underwent MV repair. Leaflet restriction caused a recurrent MR in two patients (4.7%).

Table 5. Mechanism of MR recurrence

Mechanism of recurrent MR greater than 2+	<i>n (%)</i>
Elongation of artificial chordae	18 (41.9%)
Rupture of native chordae	15 (34.9%)
Rupture of artificial chordae	14 (32.6%)
Leaflet restriction	2 (4.7%)
Residual MR greater than 2+	1 (2.3%)

MV, Mitral valve; MR, mitral regurgitation.

3.10. Mortality and causes of death

Survival data were available from 101 patients including the single patient who died on postoperative day 2 due to bleeding-related cardiac tamponade. Overall survival was $98 \pm 1.4\%$, $96 \pm 1.9\%$, $92.8 \pm 2.6\%$, and $90.6 \pm 3.0\%$ at 1, 2, 3, and 5 years, respectively (Figure 8). The actuarial survival was 84.2% at the end of the observation.

Sixteen patients (15.8%) died during the follow-up period: 4 patients of the type A, 3 – type B, 7 – type C, and 2 – type D. Nine patients (56.3%) died of cardiac causes, 7 (43.7%) due to non-cardiac. Before death, 5 patients had MR <2+ and 11 had recurrent MR greater than 2+ (four of these patients had undergone conventional MV re-repair).

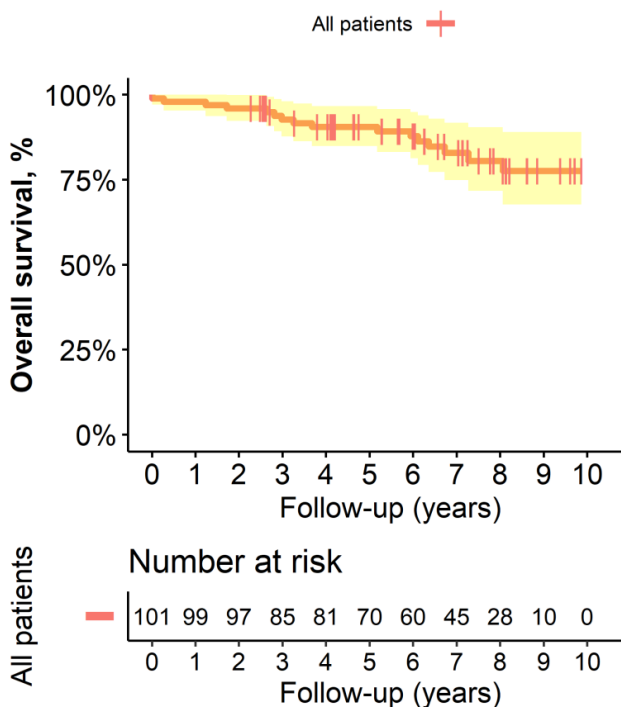


Figure 8. Overall survival after transventricular MV repair. Eighty-four percent of the patients treated in the study were alive at the end of the observation period.

According to the Kaplan-Meier analysis, 6-year survival was 100% in the group B patients, $88.5 \pm 6.3\%$ in the group A, $60 \pm 12.7\%$ in the group C, and $64.3 \pm 21.0\%$ in the group D. The best overall 9-year survival was in the anatomical type A and B groups, $78.7 \pm 10.8\%$ and $88.4 \pm 6.5\%$, respectively (Figure 9).

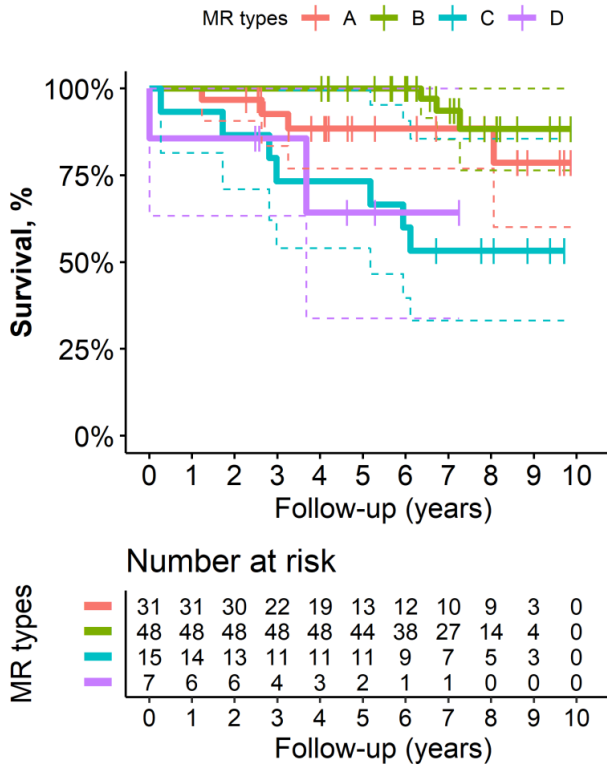


Figure 9. Survival after the transventricular MV repair by MV pathology. The 4-year reoperation-free survival was 86%, 84% and 80% in the type A, B, and D groups, respectively. Freedom from reoperation and death was only 56% in patients with the leaflet pathology and paracommissural lesions (type C). *Color dotted lines* indicate the 95% confidence limits (N = 101, including the single patient who died of cardiac tamponade on postoperative day 2). *MR*, Mitral regurgitation.

3.11. Probability of recurrent MR greater than 2+

To investigate the probability of exhibiting recurrent MR greater than 2+ over time, while accounting for the correlation in serial echocardiographic MR measurements, a mixed-effects continuation ratio model was used. Covariates significantly associated with increasing grade of recurrent MR were longer time since the repair ($P < 0.001$), greater preoperative LVEDD ($P = 0.004$), and both anatomic type B ($P = 0.012$) and type C ($P < 0.001$). Type A was a reference in the model. The probability of a particular recurrent MR grade at a particular time after the transventricular MV repair for patients with preoperative LVEDD at values of 50, 60, and 70 mm is plotted in Figure 10. As shown, the probability of postoperative MR progression was higher in patients with greater preoperative LVEDD. Patients with isolated P2 prolapse (type A) had the lowest probability of the repair failure. In type B pathology, MR was demonstrated to progress more rapidly than in the type A patients. Patients with the leaflet and paracommissural disease (type C) demonstrated the highest progression rate earlier in the observation period (Figure 10).

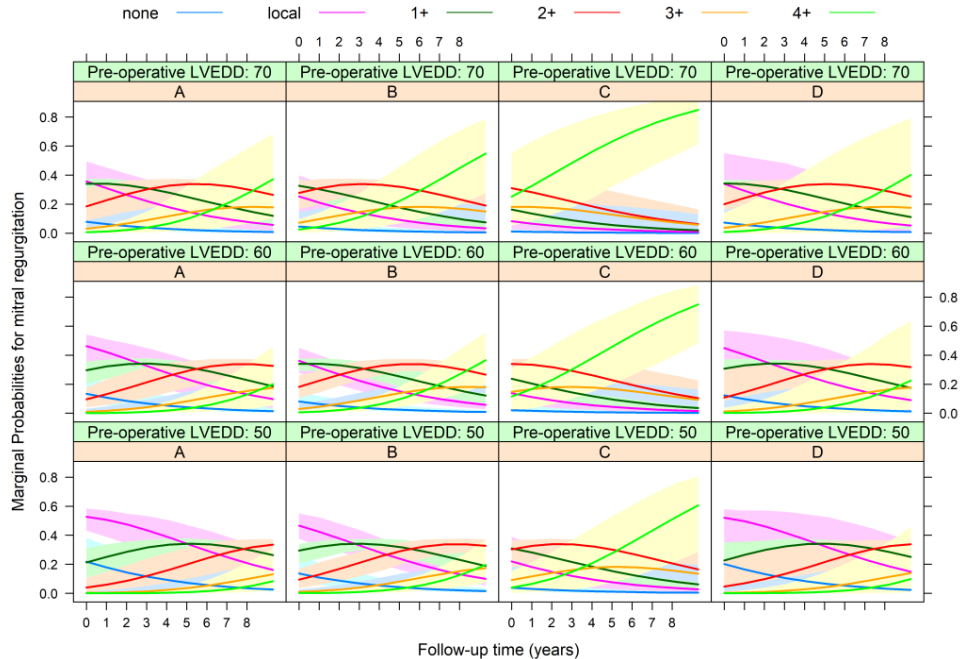


Figure 10. Marginal probabilities from the mixed-effects continuation ratio model for MR. Profiles represent association between different anatomic types of the MV lesion (A–D); preoperative LVEDD at values of 50, 60, and 70 mm; and probability of postoperative MR progression over time. In this study, probability of postoperative MR progression was higher in patients with greater preoperative LVEDD and type C pathology ($P < 0.05$). *LVEDD*, left ventricular end-diastolic diameter; *MR*, mitral regurgitation.

When the preoperative LVEDD was 59 mm (*median*), the probability of recurrent MR>2+ at 10 years was approximately 20% in patients of anatomical types A and D (Figure 11, panels A and D), about 40% in the type B patients (Figure 11, panel B), and about 80% in the type C patients (Figure 11, panel C). In type C patients with preoperative LVEDD of 59 mm, the probability of recurrent severe MR at 4 years was approximately 40% (Figure 11, panel C).

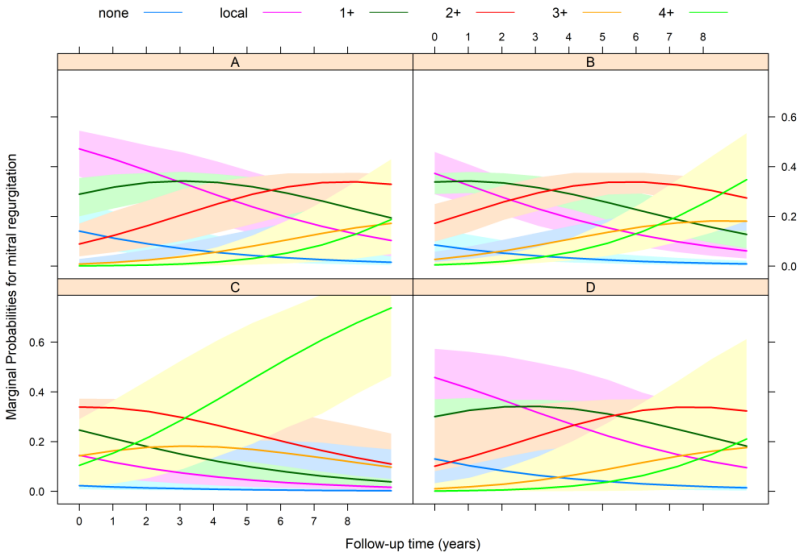


Figure 11. Marginal probabilities from the mixed-effects continuation ratio model for MR. Profiles represent association between different anatomic types of the MV lesion (A–D); preoperative LVEDD at 59 mm (*median*); and probability of postoperative MR progression over time. Type C patients had the highest probability of recurrent MR>2+ earlier in the follow-up. *LVEDD*, left ventricular end-diastolic diameter; *MR*, mitral regurgitation.

The analysis of prognostic factors for recurrent MR>2+ was performed in accordance with the methodological recommendations for regression analysis. Significant variables were first screened using the univariate Cox regression. Statistically significant variables that met the hazard proportionality assumption over the observation

period were included in the multivariate Cox regression analysis. Of the fitted regression models, one model explained 58% of the study data and was the most appropriate for this study. Independent significant variables were identified and to reliably predict the progression of MR and the recurrence of MR >2+ in the late postoperative period after the transventricular MV repair.

Recurrence of MR greater than 2+ was strongly predicted by preoperative LV dilatation (increased LVEDDi) (HR, 2.17; 95% CI, 1.09–4.30; $P = 0.027$), severe pulmonary hypertension (HR, 2.67; 95% CI, 1.24–5.77; $P = 0.012$), and the type C pathology (HR, 2.79; 95% CI, 1.21–6.43; $P = 0.016$). The risk of MR recurrence was increased twice in patients with documented intraoperative technical issues (HR, 2.03; 95% CI, 1.03–4.03; $P = 0.04$). Intraoperative overtensioning of the repaired leaflet resulted in 67% lower rate of recurrent MR >2+ at the long-term (HR, 0.33; 95% CI, 0.14–0.76; $P = 0.009$).

4. DISCUSSION

Conventional MV repair has been established as a gold standard to treat degenerative mitral regurgitation. Since the 1980s, the use of ePTFE artificial chordae has become a standard tool in modern cardiac surgery and is one of the most commonly used components of the repair nowadays. MV repair using artificial chordae is associated with good long-term durability and good hemodynamic parameters of the reconstructed valve. In literature, the reported freedom from recurrent moderate or severe MR after conventional MV repair varies between 71% and 81% at 10 years. In a large long-term study by David et al., the probability of recurrent moderate or severe MR was 12.5% at 20 years.

In recent years, the NeoChord technology has emerged and successfully complemented the list of safe and reproducible surgical techniques. Moreover, it has received approval from the United

States Food and Drug Administration (FDA) and subjects are being enrolled in the ReChord (Randomized Trial of the NeoChord™ DS1000™ System Versus Open Surgical Repair) prospective, multicenter, randomized clinical trial (ClinicalTrials.gov NCT02803957) which is expected to prove whether or not ring annuloplasty is imperative for durable long-term mitral repair as opposed to neochordae alone.

To date, the transventricular NeoChord procedure has been successfully performed in over 1,500 patients in Europe and the U.S. respectively. Vast majority of publications on transventricular MV repair present intraoperative and early postoperative results only. No long-term durability data of transventricular MV repair are available as yet.

In 2018, Colli et al. reported overall survival of $98 \pm 1\%$ from the early European experience with a follow-up to 1 year. Overall composite endpoint, including freedom from recurrent severe MR, was achieved in $84 \pm 2.5\%$ patients and in $94 \pm 2.6\%$, $82.6 \pm 3.8\%$ and $63.6 \pm 8.4\%$ in type A, type B and type C patients, respectively ($P < 0.001$). Such findings, in line with our results, suggest a high rate of MR recurrence in patients with a complex mitral valve disease. Recently, Kiefer et al. has reported 50% durability of transventricular MV repair with only mild to moderate recurrent MR in a small cohort of 6 patients at 5-year follow-up.

Similarly, our study demonstrated an overall 57% freedom from recurrent severe MR at 49 months after the NeoChord procedure. The operator learning curve had no impact on the long-term outcomes. Patients with isolated or bi-leaflet prolapse and paracommissural disease (type C) had a two-fold higher risk of developing recurrent MR $>2+$ than the patients with isolated P2 prolapse (type A). Complex mitral valve pathology and dilated left ventricle significantly increased the risk of MR progression over time.

Transventricular MV repair may be an initially safe method of treatment of degenerative mitral regurgitation characterized by the

low incidence of postoperative adverse events in the early postoperative period. Initial technical success was possible but the four-year durability was poor. Patients with isolated or bi-leaflet prolapse and normal LV end-diastolic diameter had the lowest probability of MR progression. Patients with degenerative disease more than P2 prolapse and dilated left ventricle are at high risk of early MR recurrence after the transventricular MV repair.

5. FINDINGS

1. Acceptable long-term durability of transventricular MV repair was observed in 80% of the patients with normal preoperative LVEDDi and relative intraoperative overtension of the leaflet by artificial chordae.
2. At 49 months, recurrent MR greater than 2+ was observed in 29% of the group B patients, 33% of group A and D patients, and 80% of the group C patients. The most common causes of recurrent MR were relative elongation of neochordae, rupture of native chordae, and rupture of artificial chordae.
3. The probability of MR recurrence at 10 years after the Neochord procedure is less than 20% in patients with isolated leaflet prolapse and/or pathology of the adjacent segments (types A, B and D), and approximately 80% in patients with complex MV disease (type C). Patients with LV dilatation and advanced MV degeneration are the most likely to develop recurrence of MR>2+ early after the transventricular repair.
4. Prognostic risk factors for recurrent MR >2+ include preoperative dilatation of the left-sided cardiac chambers (LA and LV), severe pulmonary hypertension, complex MV degeneration (type C), absence of overtensioning of the leaflet, and presence of intraoperative technical issues.

5. In the study cohort, the overall survival of the patients was 84%.
6. No impact of operator learning curve and sonographer experience on the long-term outcomes was observed. There were less patients with complex MV degeneration undergoing the NeoChord procedure in the last third of the study. Despite that, the refinements of the surgical technique and patient selection criteria remained insufficient.

6. PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. Since the transventricular MV repair is associated with a high rate of recurrent MR at long-term, young patients with complex MV degeneration and low operative risk (STS score or euroScore II) should not undergo Neochord repair.
2. Less invasive transventricular MV repair using the NeoChord DS1000 device may be a procedure of choice in the elderly patients with severe degenerative MR who are deemed too risky for conventional MV surgery.
3. Besides the leaflet involvement of MR, refinements of patient selection criteria for transventricular MV repair should take into consideration NYHA functional class, LV size, and pulmonary artery systolic pressure. Patients with more advanced MV degeneration (type C pathology), enlargement of the left-sided cardiac chambers, and severe pulmonary hypertension should not be considered for the Neochord procedure. A combination of several factors, including preoperative NYHA functional class >II, increases the risk of recurrent MR postoperatively.
4. Intraoperative overtensioning of the repaired leaflet is necessary to prevent prolongation of the artificial chordae and MR>2+ recurrence considering the reverse remodeling of the LV after the surgery.

LIST OF PUBLICATIONS

1. **Budra, Mindaugas**; Janušauskas, Vilius; Zorinas, Aleksejus; Zakarkaitė, Diana; Aidietis, Audrius; Samalavičius, Robertas Stasys; Ručinskas, Kęstutis. Rescue transventricular off-pump mitral valve repair with artificial neochordae for acute mitral regurgitation due to postinfarction papillary muscle rupture // *JTCVS Techniques*. Amsterdam : Elsevier Inc. eISSN 2666-2507. 2021, vol. 10, spec. no. p. 231-242.
DOI: [10.1016/j.xjtc.2021.09.047](https://doi.org/10.1016/j.xjtc.2021.09.047).
2. **Budra, Mindaugas**; Janušauskas, Vilius; Drąsutienė, Agnė; Zorinas, Aleksejus; Zakarkaitė, Diana; Lipnevičius, Artūras; Ručinskas, Kęstutis; Aidietis, Audrius; Samalavičius, Robertas Stasys; Aidietienė, Sigita; Bleizgytė, Viktorija; Purnaitė, Roma. Midterm results of transventricular mitral valve repair: Single-center experience // *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. New York : Mosby-Elsevier. ISSN 0022-5223. 2021, first on line, p. [1-10]. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2020.12.142](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.12.142).
3. Zorinas, Aleksejus; Lipnevičius, Artūras; Bleizgytė, Viktorija; Janušauskas, Vilius; Liekienė, Daina; **Budra, Mindaugas**; Samalavičius, Robertas Stasys; Drąsutienė, Agnė; Zakarkaitė, Diana; Aidietis, Audrius; Ručinskas, Kęstutis. Comparison of early postoperative results between conventional and transapical mitral valve repair // *Postepy w Kardiologii Interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. Poznan : Termedia Publishing House Ltd. ISSN 1734-9338. eISSN 1897-4295. 2019, vol. 15, no. 4, p. 439-445.
DOI: [10.5114/aic.2019.90218](https://doi.org/10.5114/aic.2019.90218).

BRIEF INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

PERSONAL INFORMATION

Name, surname: Mindaugas Budra
Email: mindaugas.budra@gmail.com

EDUCATION

2004 – 2010 Medical doctor's professional qualification,
Vilnius University, Vilnius, Lithuania

POSTDOCTORAL TRAINING

May–June 2010 Internship, S. Kudirka District Hospital,
Alytus, Lithuania

2010 – 2015 Residency in Cardiac Surgery, Vilnius
University Hospital Santaros Klinikos,
Vilnius, Lithuania

WORK EXPERIENCE

2011 – 2014 Clinical Fellow in Cardiothoracic Surgery,
University Hospital Southampton,
Southampton, United Kingdom

2015 – present Cardiac Surgeon, Department of Cardiac
and Thoracic Surgery, Vilnius University
Hospital Santaros Klinikos, Vilnius,
Lithuania

PROFESSIONAL INTERESTS

Coronary revascularization
Minimally invasive cardiac surgery
Valve surgery

SUMMARY IN LITHUANIAN

Santrauka

ĮVADAS

TIRIAMOJI PROBLEMA, DARBO AKTUALUMAS IR REIKŠMĖ

Mitralinio vožtuvo (MV) nesandarumas yra viena iš dažniausių širdies vožtuvų ydų išsivysčiusiose šalyse, nustatoma 2–4 % populiacijos. Framinghamo Širdies studijos duomenimis, iš daugiau kaip 3500 į tyrimą įtrauktų asmenų 19 % buvo nustatytas MV nesandarumas (MVN). Europoje MV nesandarumas yra antra dažniausia chirurgiškai gydoma širdies vožtuvų yda po aortos vožtuvo stenozės. MVN paplitimas tarp vyresnių nei 75 metų amžiaus asmenų siekia daugiau kaip 10 % ir tarp lyčių nesiskiria.

Degeneracinės kilmės nesandarumas sudaro 60–70 % visų MVN atvejų išsivysčiusiose šalyse. Pagrindinis nesandarumo mechanizmas yra MV burių ir povožtuvinio aparato morfologiniai pakitimai, dėl kurių atsiranda burių prolapsas arba pailgėja ar nutrūksta natyvinės vožtuvo chordos. Atsiradus MV nesandarumui, ilgą laiką pacientas gali nejausti jokių simptomų, o širdis iš kairiojo skilvelio (KS) į kairįjį prieširdį (KP) grįžtantį regurgitacinį kraujo tūrį kompensuoja KP padidėjimu. Progresuojant ydai, atsiranda KS perkrovos požymių, vystosi KS sistolinė disfunkcija. Nustačius didelio laipsnio MV nesandarumą, reikšmingai pablogėja ligonio gyvenimo kokybė ir prognozė: apie 90 % pacientų miršta arba yra operuojami per 10 metų nuo diagnozės nustatymo.

Siekiant užkirsti kelią širdies nepakankamumui ir išvengti mirties, MV nesandarumą būtina anksti diagnozuoti ir gydyti. Todėl kuriami dirbtinio intelekto algoritmai, kurie greičiau ir tiksliau, nei leidžia žmogaus galimybės, geba atpažinti širdies ūžesius, 95–99 % tikslumu nustato MVN laipsnį pagal echokardiografijos duomenis ir

prognozuoja MVN išsivystymo riziką pagal elektrokardiografinius matavimus.

MV degeneracija yra dažniausia indikacija chirurginiam MVN gydymui. Klasikinė MV plastika yra pripažinta „auksiniu standartu“. Iki šiol plačiai taikomas tris efektyvios MV plastikos principus dar 1983 m. aprašė A. Carpentier: 1) išsaugoti arba atkurti burės judrumą, 2) atkurti didelį burių koaptacijos plotą, 3) stabilizuoti MV angos plotą. Standartinė MV plastika yra invazinė procedūra, kai darant vidurinę sternotomiją kaniuliuojamos stambiosios kraujagyslės, naudojama dirbtinė kraujo apytaka (DKA), kardioplegija, perspaudžiama aorta, daromas prieširdžio pjūvis ir tik tada, vizualizavus dviburį vožtuvą, atliekami visi reikalingi chirurginiai veiksmai vožtuvo sandarumui atkurti. Su standartinės MV plastikos metu naudojama DKA ir kardioplegija susijusi pooperacinių komplikacijų rizika yra gerai žinoma. Vis dėlto klasikinė MV plastika išlieka pirmo pasirinkimo operacija, kai ji techniškai įmanoma ir kai galima tikėtis gero ilgalaikio rezultato.

Per paskutinį dešimtmetį MV chirurgijos arsenalą papildė naujos minimaliai invazinės transventrikulinės, perkaterinės ir transseptalinės MV plastikos technologijos. Vienas iš pagrindinių šių technologijų privalumų yra tai, kad operacijos atliekamos fiziologinėmis sąlygomis širdžiai ir esant įprastam širdies ertmių užpildymui krauju. Pažengusiems degeneraciniams MV procesams (burių kalcinozė, žiedo dilatacija ar morfologiškai sudėtinga degeneracinė yda) perkaterinis gydymas netinka, todėl jis skinasi kelią gydant pacientus, kurių yda yra ankstyvų stadijų.

2009 m. G. Speziali su kolegomis eksperimentiniame *in vivo* modelyje pasiūlė alternatyvų, mažiau invazinį MV plastikos metodą, nenaudojant DKA. Po kelerių metų transventrikulinė MV rekonstrukcija prietaisu „NeoChord DS1000“ buvo pristatyta kaip minimaliai invazinė technologija, skirta degeneracinės kilmės didelio laipsnio MV nesandarumui gydyti, kai nustatytas MV burių prolapsas ar plevėsuojanti burė su plyšusiomis arba neplyšusiomis natyvinėmis chordomis. Operacija atliekama padarius nedidelį pjūvį

krūtinės laštoje. Per anterolateralinę KS sienelę netoli širdies viršūnės į laisvąjį prolabuojančios MV burės kraštą, taikant realaus laiko 3D transezofaginės echokardiografijos (TEE) kontrolę, yra implantuojama dirbtinė ePTFE chorda (neochorda). Įtempus neochordą ir 3D TEE patvirtinus gerą procedūros efektą, kitas jos galas pritvirtinamas prie širdies viršūnės ir taip atkuriamas MV sandarumas. Operacija atliekama plakant širdžiai ir nenaudojant DKA. Šios technologijos saugumas ir efektyvumas gydant atrinktus ligonius, turinčius MV degeneraciją (prolapsą), buvo ne kartą įrodytas klinikiniais tyrimais. Geri ankstyvieji pooperaciniai rezultatai „Neochord“ operacijos pradininkams teikė vilčių ir skatino galvoti apie MV chirurgijos revoliuciją, o 2012 m. šiai technologijai suteiktas CE ženklimas leido pradėti ne vieną klinikinį tyrimą Europoje.

Pastaraisiais metais transventrikulinės MV plastikos tema buvo nagrinėta ir kolegų iš Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinikos. Apgintos dvi daktaro disertacijos.

2018 m. A. Lipnevičius apgynė daktaro disertaciją lygindamas transventrikulinės MV plastikos prietaisu „NeoChord DS1000“ (n = 91) ir klasikinės plastikos per sternotomiją (n = 108) rezultatus. Po transventrikulinės operacijos buvo mažiau komplikacijų, tačiau vėlesnio laikotarpio stebėjimai atskleidė reikšmingai prastesnę transapikalinės plastikos rezultatą, palyginti su klasikine MV rekonstrukcija. Padaryta išvada, kad geriausi „Neochord“ operacijų rezultatai buvo izoliuoto P2 prolapsu pacientų grupėje, o sudėtingesnės kompleksinės patologijos MV nesandarumas šiuo būdu neturėtų būti gydomas. Buvo pateikta atsinaujinusio MVN priežasčių analizė. Paaiškėjo, kad dažniausiai MVN atsinaujinimą lemia dirbtinių ir natyviųjų chordų plyšimas ir santykinis neochordų pailgėjimas.

2020 m. A. Drąsutienė apgynė daktaro disertaciją nagrinėdama echokardiografinius širdies remodeliacijos parametrus. Disertantė parodė, kad po sėkmingos transventrikulinės dirbtinių chordų

implantavimo operacijos nustatomi reikšmingi grįžtamosios KS ir KP remodeliacijos parametrai. Priešoperaciniai echokardiografiniai KS ir KP remodeliacijos bei burių restrikcijos požymiai, padidėjęs MV žiedo diametras didina atsinaujinančio sunkaus pooperacinio MV nesandarumo riziką, dėl to būtina detali priešoperacinė ligonių atranka.

Nors abu disertantai konstatavo, kad sėkminga transventrikulinė dirbtinių chordų implantavimo operacija yra saugus ir efektyvus degeneracinės kilmės MVN gydymo metodas atrinktiems ligoniams, vidutinės trukmės tyrimai rodo, kad bėgant laikui atsinaujinančio MV nesandarumo tik daugėja. Duomenų apie ilgalaikį šio gydymo efektyvumą nėra.

TYRIMO TIKSLAS

Įvertinti transventrikulinės MV plastikos, naudojant dirbtinių chordų įterpimo sistemą „NeoChord DS1000“, efektyvumą atokiuoju pooperaciniu laikotarpiu, gydant didelio laipsnio degeneracinės kilmės MV nesandarumą, ir nustatyti atsinaujinusio MVN priežastis bei prognostinius rizikos veiksnius.

TYRIMO UŽDAVINIAI

1. Įvertinti atokiuosius transventrikulinės MV plastikos, naudojant „NeoChord DS1000“ sistemą, rezultatus;
2. Nustatyti atsinaujinusio $> 2+$ laipsnio MVN dažnį ir priežastis;
3. Apskaičiuoti MVN progresavimo tikimybę po transventrikulinės MV plastikos;
4. Nustatyti $> 2+$ laipsnio MVN atsinaujinimo prognostinius rizikos veiksnius;

5. Įvertinti ligonių išgyvenamumą po transventrikulinės MV plastikos;
6. Nustatyti chirurginės komandos patirties įtaką atokesiems rezultatams.

DARBO NAUJUMAS

MV plastika atliekant sternotomiją DKA ir kardioplegijos sąlygomis yra laikoma „aukso standartu“ širdies vožtuvų chirurgijoje ir yra I B klasės rekomendacija reikšmingam degeneracinės kilmės MV nesandarumui gydyti. Pastaraisiais metais, siekiant sumažinti chirurginės operacijos traumą, sutrumpinti ligonio hospitalizacijos ir nedarbingumo laikotarpį, yra aktyviai kuriamos, tobulinamos ir į klinikinę praktiką diegiamos naujos mažiau invazinės chirurginės technikos, transventrikulinės ir perkateterinės metodikos. Vienas iš tokių naujoviškų gydymo metodų yra transventrikulinė MV plastika, naudojant dirbtinių chordų įterpimo sistemą „NeoChord DS1000“.

„NeoChord DS1000“ – tai unikalus chirurginis instrumentas, vienkartinis rankinis prietaisas, kuriuo plakančios širdies sąlygomis į prolabuojantį MV burės segmentą mažiau invaziniu būdu yra įterpiama „dirbtinė chorda“ arba neochorda, nuo 1980 metų praktikoje naudojamas išplėstinio politetrafluoretileno (angl. *expanded polytetrafluorethylene, ePTFE*) siūlas. Neochordomis pakeičiamos pailgėjusios ar nutrūkusios natyvinės chordos ir taip atkuriami normali vožtuvo anatomija bei funkcija. MV ydos korekcija „NeoChord DS1000“ prietaisu atliekama per mažą kairiąją šoninę torakotomiją. Šis gydymo metodas gali būti taikomas, kai yra nustatyta degeneracinė MV liga ir MV burės prolapsas dėl pailgėjusių arba nutrūkusių natyvinių chordų. Kadangi operacija yra atliekama be DKA ir kardioplegijos, išvengiama susijusių pooperacinių komplikacijų.

Pasaulyje transventrikulinės MV plastikos operacijos naudojant „NeoChord DS1000“ atliekamos nuo 2009 m. Šis prietaisas buvo

įvertintas kaip atitinkantis aukštus saugos, sveikatos ir aplinkos apsaugos reikalavimus ir tinkamas naudoti medicinos praktikoje. 2012 m. gruodžio 21 d. jam suteiktas CE sertifikatas. Šiuo metu pasaulyje yra atlikta daugiau kaip 1500 transventrikulinės MV plastikos operacijų. Jos yra atliekamos daugiau kaip 25 šalyse, daugiausia Italijoje, Lietuvoje, Prancūzijoje, JAV.

Lietuvoje transventrikulinė MV plastika Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VULSK) yra atliekama nuo 2011 m. gruodžio mėn. Per dešimtmetį VULSK atlikta 115 tokių operacijų. Tyrimo centras dalyvavo prietaiso „NeoChord DS1000“ klinikiniuose tyrimuose TACT, TACT–R, yra įtrauktas į šiuo metu vykdomą daugiacentrį „NeoChord DS1000“ sistemos stebėsenos po pateikimo į rinką registrą „AcChord“. Tyrimo centre sukaupta nemaža patirtis, tačiau iki šiol nei Lietuvoje, nei kitur pasaulyje tyrimas, vertinantis ilgalaikį transventrikulinės MV plastikos efektyvumą, nebuvo atliktas.

Literatūroje yra daugiausia publikuota duomenų apie transventrikulinės MV plastikos rezultatus ankstyvuju pooperaciniu laikotarpiu (30 dienų po operacijos). Keli darbai pateikia 1–2 metų pooperacinio sekimo duomenis. Kiefer ir bendraautorijų publikacijoje aprašyti 5 metų rezultatai, tačiau analizuoti vos 6 ligonių duomenys. Šiuo metu didesnės imties ilgalaikio transventrikulinės MV plastikos efektyvumo tyrimų literatūroje nėra.

PRAKTINĖ DARBO REIKŠMĖ

Šis kohortinis stebėsenos tyrimas buvo atliktas tęsiant anksčiau VULSK pradėtus transventrikulinės MV plastikos mokslinius darbus ir siekiant medicinos mokslą papildyti naujais duomenimis apie ilgalaikius operacijų rezultatus. Įvertinti atokūs rezultatai, atsinaujinusio > 2+ laipsnio MVN dažnis bei priežastys. Tyrimas yra svarbus ir aktualus dėl kelių priežasčių:

1. Pasaulyje „Neochord“ operacijos yra atliekamos nuo 2012 m., bet literatūroje trūksta duomenų apie šio gydymo efektyvumą ir pacientų išgyvenamumą vėlyvuojų pooperaciniu laikotarpiu.
2. VULSK šiuo metodu operuotų ligonių kohorta viename centre yra viena didžiausių pasaulyje, todėl buvo labai svarbu tęsti šių ligonių stebėseną.
3. Remiantis ilgalaikės stebėsenos tyrimo išvadomis, numatyta tikslinti ligonių atrankos kriterijus ir teikti praktines rekomendacijas.

TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

Šis stebėsenos tyrimas atliktas 2018–2021 m. Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose. Tyrimui atlikti buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 2021/9-1382-852.

Į tyrimą įtraukta 100 suaugusiųjų (≥ 18 metų amžiaus), kuriems dėl MV degeneracijos ir didelio laipsnio ($> 2+$) nesandarumo nuo 2012 m. sausio 1 d. iki 2019 m. gruodžio 31 d. buvo atlikta minimaliai invazinė transventrikulinė MV plastika naudojant dirbtinių chordų įterpimo sistemą „NeoChord DS1000“ ir kurie sutiko dalyvauti tyrime bei pasirašė informuoto asmens sutikimą. Visiems prieš operaciją atlikta transtorakalinė ir 2D / 3D transezofaginė echokardiografija ir nustatytos indikacijos chirurgiškai gydyti MV nesandarumą pagal galiojančias ACC / AHA ir ESC / EACTS rekomendacijas.

Transventrikulinei „Neochord“ plastikai buvo selektyviai atrinkti ligoniai, kuriems echokardiografiškai nustatytas Carpentier II tipo MV nesandarumas. Ligonį įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai buvo suformuluoti remiantis „NeoChord DS1000“ sistemos *Naudotojo vadove* pateiktomis indikacijomis ir kontraindikacijomis.

Įtraukimo kriterijai:

1. Priekinės, užpakalinės arba abiejų MV burių prolapsas arba plevėsuojanči burė esant chordos plyšimui ar be jo.
2. Vidutinio-didelio (3+) arba didelio (4+) laipsnio MVN.
3. Nustatytos indikacijos chirurginei MV plastikai (26).
4. KSIF > 25 %.

Neįtraukimo kriterijai:

1. Ryški MV kalcinozė.
2. Ryški MV burių restrikcija dėl reumato ar kardiomiopatijos
3. Išeminės ar infekcinės kilmės MV nesandarumas.
4. Ryški KS sistolinė disfunkcija (KSIF < 25 %).
5. Centrinė regurgitacijos srovė.

Įtrauktų į tyrimą pacientų sveikatos duomenys buvo nuasmeninti ir kaupiami specialiai tyrimui sukurtoje duomenų bazėje. Duomenys rinkti iš VULSK elektroninės ligos istorijos, ambulatorinio stebėjimo kortelių, ligonio medicininių dokumentų po įprastinių apsilankymų, e. sveikatos portalo. Pooperacinis stebėjimas ir duomenų rinkimas baigtas 2021 m. gruodžio 31 d.

Mirusių ligonių mirties data ir priežastys buvo nustatytos remiantis prieinamų medicininių mirties liudijimų įrašais. Trūkstami duomenys apie mirties priežastis, vadovaujantis galiojančiais duomenų apsaugos teisės aktais, buvo gauti iš Higienos instituto Mirties atvejų ir jų priežasčių stebėsenos registro.

Penki pacientai turėjo MV anuloplastikos žiedą *in situ*; jiems dėl MV degeneracijos anksčiau buvo atlikta klasikinė MV plastika, darant sternotomiją. Penkiems ligoniams „Neochord“ operacija atlikta dėl ūminio išeminės kilmės didelio laipsnio MVN, po transmuralinio miokardo infarkto nuplyšus papiliariniam raumeniui. Keturiems ligoniams „Neochord“ plastika nepavyko dėl techninių

priežasčių (implantuotos neochordos išplyšo iš burės krašto, buvo perforuota MV burė, kraujavo iš prietaiso įstūmimo vietos, kt.), todėl tos pačios operacijos metu buvo atlikta konversija ir MV rekonstrukcija standartiniu būdu. Vienas ligonis, kuriam „Neochord“ plastika buvo atlikta dėl izoliuoto PMVB vidurinio (A2) segmento prolapsu ir kuriam po operacijos MV buvo visiškai sandarus, mirė antrą parą po operacijos dėl kraujavimo ir širdies tamponados. Šie 15 ligonių į išilginės stebėsenos duomenų analizę nepateko.

Siekiant nustatyti transventrikulinės MV plastikos efektyvumo skirtumus, tiriamieji duomenų analizės etape buvo suskirstyti į grupes pagal:

- 1) MV patologijos anatominį tipą [A–D], t. y. anatominius degeneracinės MV patologijos ypatumus ir pažeidimo lokalizaciją, nustatytus atliekant echokardiografijos tyrimą prieš operaciją;
- 2) KS dydį prieš operaciją: dilatuotas KS (vyrų $KSGDDi \geq 3,1 \text{ cm/m}^2$, moterų $\geq 3,2 \text{ cm/m}^2$) vs normalaus dydžio KS;
- 3) transventrikulinės MV plastikos laikotarpį [I–III], t. y. visą tiriamųjų imtį, suskirsčius į tris tolygias grupes, siekiant įvertinti chirurginės komandos patirties įtaką ankstyviesiems ir vėlyviesiems gydymo rezultatams;
- 4) liekamąjį MVN po operacijos;
- 5) taisytos burės intraoperacinį pertempimą: buvo vs nebuvo;
- 6) simptomus, atsižvelgiant į NYHA funkcinę klasę prieš operaciją: ryškūs simptomai ($NYHA > II$) vs simptomų nėra arba neryškūs ($NYHA \leq II$);
- 7) kitus morfologinius širdies ir MV parametrus, nustatytus atliekant širdies echoskopijos tyrimą prieš operaciją:
 - išplėstas MV žiedas vs neišplėstas žiedas;
 - $sPAP \geq 55 \text{ mmHg}$ vs $sPAP < 55 \text{ mmHg}$;
 - $LAI \geq 1,25$ vs $LAI < 1,25$.

Visiems ligoniams standartine metodika atlikta minimaliai invazinė transventrikulinė MV plastika be DKA ir implantuotos dirbtinės ePTFE neochordos. Visas operacijas atliko ta pati chirurgų komanda, kurią sudarė du pagrindiniai chirurgai ir 1–2 asistentai.

Klinikiniai duomenys buvo periodiškai renkami, o MV funkcija įvertinama echokardiografiškai po operacijos praėjus mėnesiui, tada šešiams, toliau – kas metus. Pooperacinis stebėjimas ir duomenų rinkimas baigtas 2021 m. gruodžio 31 d. Stebėjimas laikytas daliniu, jeigu tiriamasis praleido du paskutinius ar daugiau kontrolinių vizitų.

Techninė procedūros sėkmė buvo nustatyta remiantis Mitralinio vožtuvo akademinų tyrimų konsorciumo (angl. *Mitral Valve Academic Research Consortium*, MVARC) rekomendacijomis. Šiame tyrime techninė procedūros sėkmė buvo įvardyta sėkmingas dirbtinių chordų implantavimas prietaisu „NeoChord DS1000“ numatytoje burės vietoje ir MVN sumažinimas iki $\leq 2+$ laipsnio.

Intraoperacinis rezultatas po „NeoChord“ operacijos buvo išreikštas liekamojo MV nesandarumo laipsniu iškart po operacijos ir liekamojo nesandarumo dažniu. Tyrimo laikotarpiu vertintas transventrikulinės MV plastikos ilgalaikis efektyvumas, išreikštas atsinaujinusio reikšmingo ($> 2+$ laipsnio) MVN dažniu, pakartotinių MV intervencijų, didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažniu, ligonių mirštamumo rodikliais. Ilgalaikiam procedūros saugumui ir efektyvumui apibrėžti pasirinktos pirminės ir antrinės vertinamosios baigtys, remiantis MVARC kriterijais.

STATISTINĖ ANALIZĖ

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant duomenų kaupimo ir analizės programos paketą „SPSS 22.0“ (*IBM Corp*, Armonk, Niujorkas, JAV). Sudėtinga išilginės stebėsenos duomenų analizė atlikta statistinės analizės programa „R“ (versija 4.0.3, *R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Austrija).

Kiekybinių tolydžiųjų duomenų normalumui įvertinti naudotos histogramos, stačiakampės diagramos ir Šapiro-Vilko (angl. *Shapiro-Wilk*) kriterijus ($p > 0,05$). Pagal normalųjį skirstinį pasiskirstę tolydieji dydžiai išreikšti vidurkiu \pm standartiniu nuokrypiu, vidutinės šių duomenų reikšmės tarp grupių lygintos taikant Stjudento t-testą nepriklausomoms imtims. Vidurkiams tarp daugiau nei dviejų grupių lyginti naudota vieno faktoriaus dispersinė analizė (ANOVA), duomenis koreguojant Bonferonio metodu. Kiekybiniai rodikliai, kurių reikšmės nepasiskirsčiusios pagal normalųjį skirstinį, išreikšti mediana ir kvartilų intervalu ir lyginti taikant nparametrinį Mano-Vitnio U kriterijų (angl. *Mann-Whitney U*). Kategoriniai duomenys išreikšti procentais. Kategoriniai kintamieji tarp grupių lyginti pagal χ^2 arba tikslųjį Fišerio kriterijų (angl. *Fisher's exact test*).

Transventrikulinės MV plastikos rezultatai ir išgyvenamumas apskaičiuoti atlikus Kaplano-Mejerio (angl. *Kaplan-Meier*) analizę. Skirtumai tarp grupių lyginti taikant logranginį kriterijų (angl. *Log Rank test*). Cenzūruoti duomenys rodo stebėjimą baigusius ligonius. Didensio nei vidutinio ($> 2+$) laipsnio MV nesandarumui atsinaujinti reikšmingi rodikliai buvo identifikuoti, atlikus vienalypės Kokso regresijos (angl. *Cox regression*) analizę. Patikrinta multikolinearumo problema. Statistiškai reikšmingi rodikliai, kurie tenkino poveikio proporcingumo prielaidą visą stebėjimo laikotarpį, buvo įtraukti į daugianarės Kokso regresijos analizę. Naudojant tikėtinumą santykio kriterijų (angl. *Likelihood-ratio test*) ($p < 0,05$) pažingsninės regresijos principu iš suformuotų regresijos modelių pašalinti nereikšmingi regresoriai. Regresijos modelių kokybė buvo

vertinta pagal Akaičės informacijos kriterijų (angl. *Akaike information criterion*, AIC), naudoti modeliai su mažiausiomis AIC reikšmėmis. Iš galimų regresijos modelių tinkamiausias šio tyrimo duomenims paaiškino 58 % duomenų. Nustatyti nepriklausomi reikšmingi rodikliai, patikimai prognozuojantys > 2+ laipsnio MVN atsinaujinimą atokiuoju laikotarpiu po transventrikulinės MV plastikos.

MV funkcija stebėjimo laikotarpiu buvo vertinama periodiškai kartojant echokardiografijos tyrimą, todėl pakartotinių matavimų duomenys yra priklausomi. MVN progresavimo tikimybė po operacijos buvo nustatyta atlikus modernią mišriųjų modelių analizę, naudojant programos „R“ paketą „GLMMadaptive“. Tai leido įvertinti transventrikulinės MV plastikos efektyvumo skirtumus ne tik pagal tam tikrus fiksuotus požymius, bet ir atsižvelgiant į pakartotinių echokardiografijos matavimų priklausomumą. Visi prieš operaciją žinomi demografiniai ir echokardiografiniai parametrai buvo patikrinti vienfaktorinės analizės lygtimis. Tikslus MVN laipsnio nustatymo laikas po operacijos, išmatuotas KSGDD prieš operaciją ir MV patologijos anatominis tipas (A–D) – šie rodikliai buvo reikšmingi atliekant daugialypės regresijos analizę, todėl įtraukti į galutinį mišriųjų modelių analizės modelį kaip fiksuoti požymiai; pacientas buvo nurodytas kaip atsitiktinis kintamasis. Naudotas statistinio reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

REZULTATAI

Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $59,9 \pm 12,1$ metų. Vyrų sudarė 71 % ir buvo jaunesni nei moterys: $57,2 \pm 11,4$ m. vs $66,7 \pm 11,4$ m. ($p < 0,001$). Atsižvelgiant į NYHA funkcinę klasę, 8 ligoniai prieš operaciją nenurodė jokių simptomų (NYHA I), 55 buvo NYHA II funkcinės klasės, o 37 turėjo ryškių simptomų (NYHA > II). Prieš operaciją 18 tiriamųjų buvo dokumentuotas bet kokio tipo prieširdžių

virpėjimas, 5 iš jų – permanentinis. Ryški plautinė hipertenzija (sPAP \geq 55 mmHg) nustatyta 17 pacientų.

Visiems pacientams prieš operaciją buvo atlikta TTE ir 3D TEE, 18 ligonių nustatytas MV prolapsas be chordos plyšimo, 82 – su chordos plyšimu.

KSGDD vidurkis buvo $59,1 \pm 6,1$ mm. Pagal KPP indeksuoto KSGDD (KSGDDi) vidurkis buvo $3,01 \pm 0,37$ cm/m². Remiantis Amerikos echokardiografijos draugijos ir Europos kardiovaskulinio vaizdinimo asociacijos 2015 m. rekomendacijomis, KS dilatacija nustatyta 39 tiriamiesiems (vyrams, kurių KSGDDi \geq 3,1 cm/m², moterims, kurių KSGDDi \geq 3,2 cm/m²).

Colli su kolegomis pasiūlyto prognostinio MV burių-žiedo indekso, (angl. *leaflet-to-annulus index*, LAI) mediana tyrimo kohortoje buvo 1,19 (1,11–1,28). Literatūroje aprašyta prognostiškai reikšminga LAI vertė \geq 1,25 šiame tyrime nustatyta 28 ligoniams.

Pagal MV patologinio segmento lokalizaciją tiriamieji buvo suskirstyti į keturias grupes. A tipo patologija (izoliuotas užpakalinės burės P2 segmento prolapsas) nustatyta 31 ligoniui, B tipo (P2 ir gretimų segmentų pažeidimas) – 48, C tipo (vienos ar abiejų burių prolapsas ir parakomisūrinių segmentų pažeidimas) – 15, D tipo (izoliuotas A2 segmento prolapsas) – 6 ligoniams.

MV patologijos B tipo pacientai sudarė didžiausią operuotų ligonių dalį I ir II tyrimo laikotarpiams (atitinkamai 50 % ir 66,7 %), o III laikotarpiu daugiausia operuota A tipo pacientų (55 %) ($p < 0,001$) (8 lentelė). C tipo pacientų dalis sumažėjo nuo 20,6 % tyrimo pradžioje iki 6,1 % paskutiniu laikotarpiu ($p < 0,001$). Tai rodo, kad tobulėjant „Neochord“ technologijai imta taikyti griežtesnius pacientų atrankos kriterijus ir vengti sudėtingesnės MV patologijos.

Tiriamoje kohortoje C tipo pacientai buvo vyriausi (amžiaus vidurkis $67,4 \pm 12,9$ m.; $p = 0,034$) (5 pav.), bet pagal NYHA funkcinę klasę, operacijos riziką (STS, EuroSCORE II, MIDA) ir kitus demografinius rodiklius reikšmingai nesiskyrė nuo kitų tipų.

Ligonių, kuriems prieš operaciją buvo nustatyta KS dilatacija (padidėjęs KSGDDi), dalis atskirais tyrimo laikotarpiais reikšmingai nesiskyrė: I laikotarpiu operuota 12 (35,3 %), II – 13 (39,4 %), III – 14 (42,4 %) tokių pacientų ($p = 0,835$). Statistiškai reikšmingų priešoperacinių echokardiografijos parametrų skirtumų tarp kitų atskirais laikotarpiais operuotų tiriamųjų nenustatyta.

Intraoperaciniai rezultatai

Vidutinė operacijos trukmė buvo 120 (IQR 110–145) min. Bandymų pritvirtinti dirbtines chordas mediana – 4 (IQR 3–5), vidutiniškai implantuotos 3 (IQR 3–4) neochordos. 88 ligoniams dirbtinės chordos implantuotos tik į užpakalinės MV burės (UMVB) kraštą, 6 – tik į priekinę burę (PMVB), 6 – į abi MV bures. 82 ligoniams neochordos implantuotos tik į P2 segmentą. Prie UMVB krašto prisiūtos vidutiniškai 3 dirbtinės chordos (IQR 2–4). Dvylikai ligonių į PMVB implantuota iki 3 neochordų.

Iš viso 98 ligoniams operacija buvo techniškai sėkminga. Sumažinti MV nesandarumą iki $\leq 2+$ laipsnio (priimtinas rezultatas) pavyko 100 % A, B ir D grupės pacientų. C grupėje 2 (13,3 %) ligoniams procedūra buvo neveiksminga: liko 3+ laipsnio MVN. Visiems po operacijos buvo susiūtas perikardas, tačiau 3 pacientams tai lėmė MVN padidėjimą, todėl perikardo siūlė buvo išardyta.

Iškart po operacijos visiškai sandarus MV nustatytas 37 ligoniams, lokalus MV nesandarumas – 30, nedidelio (1+) laipsnio MVN – 24, vidutinio (2+) laipsnio MVN – 7 pacientams. Dviem ligoniams procedūra buvo neveiksminga, jiems liko $> 2+$ laipsnio MVN. Iki $< 1+$ laipsnio sumažinti MV nesandarumą (optimalus rezultatas) pavyko 67 ligoniams: 83,9 % A tipo, 54,6 % B tipo, 46,7 % C tipo, 50 % D tipo pacientų. Po operacijos 1+ laipsnio MVN liko 24 (35,4 %) ligoniams. Iškart po operacijos liekamasis $> 1+$ laipsnio MVN nustatytas 9 ligoniams: 2 (6,5 %) A tipo pacientams, 4 (8,3 %) B grupės ir 3 (20 %) C be statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šių

proporcijų ($p = 0,459$). D grupėje MV po operacijos buvo visiškai sandarus arba registruotas minimalus nesandarumas.

Kraujo netekimo operacijos metu mediana buvo 500 ml (IQR 325–645). Kadangi operacija atliekama plakant širdžiai ir nenaudojant DKA, kai kurių ligonių kraujas, priklausomai nuo operacinio kraujavimo, buvo surenkamas į sistemą „Cell Saver“. Išplautų eritrocitų transfuzija buvo taikyta 47 ligoniams – perpilta vidutiniškai 250 ml eritrocitų masės.

Lyginant tyrimo rodiklius pagal MV patologijos anatominių tipą (A–D), bandymų implantuoti neochordas mediana vienam ligoniui, implantuotų dirbtinių chordų mediana vienam ligoniui ir vidutinė operacijos trukmė reikšmingai nesiskyrė, tačiau daugiausia kraujo operacijos metu neteko C grupės ligoniai (mediana – 700 ml (IQR 525–965); $p = 0,001$) (10 lentelė).

Chirurgų ir echoskopuotojų komandai įgyjant daugiau patirties, vidutinė „Neochord“ operacijos trukmė nesikeitė – išliko apie 120 min., tačiau reikšmingai sumažėjo kraujo netekimas per operaciją: nuo 620 ml (IQR 463–983) pirmuoju tyrimo laikotarpiu iki 400 ml (IQR 238–500) paskutiniu ($p < 0,001$).

Operacijos ir / arba intraoperacinės echokardiografijos protokole dokumentuota tam tikrų techninių problemų, kilusių 55 ligoniams. Siekiant įvertinti jų įtaką operacijos rezultatui, įtrauktas papildomas rodiklis *techniniai nesklandumai*, apimantis bet kurią ar kelias technines problemas iš tų, kurios aprašytos medicinos dokumentuose: „dirbtinė chorda išplyšo iš burės krašto“; „neochorda ištraukta (operatoriaus), nes nemažino nesandarumo“; „dirbtinė chorda ištraukta implantuojant kitą neochordą“; „dirbtinės chordos kryžiuosi su natyvinėmis“, įskaitant jatrogeninį bet kurios MV struktūros pažeidimą. Nors 8 pacientams dėl manipuliacijų prietaisu „NeoChord DS1000“ dokumentuotas jatrogeninis natyvinių MV chordų plyšimas, implantavus papildomų dirbtinių chordų pažeidimai koreguoti, o galutinis operacijos rezultatas buvo priimtinas ($\leq 2+$ laipsnio MVN).

Tyrimo metu žymiai sumažėjo pacientų, kuriems taisyta burė pertempyta: 44 % vs 39 % vs 9 % ($p = 0,002$), nors išsami tyrimo rodiklių analizė parodė, kad burės pertempimas buvo nepriklausomas veiksnys, lėmęs geresnę operacijos rezultatą atokiuoju laikotarpiu.

Ankstyvieji pooperaciniai rezultatai

Ligoniai po transventrikulinės MV plastikos buvo dirbtinai ventiliuojami vidutiniškai 4 val. (IQR 3–5,6). Gydomo RITS trukmės mediana – 22 val. (IQR 21–24). Nors pooperacinių komplikacijų dažnis tarp MV anatomicinio tipo grupių nesiskyrė, C tipo pacientai ligoninėje po operacijos gydyti vidutiniškai 3 dienas ilgiau nei kitų grupių (medianos – 11 dienų vs 8 dienos; $p = 0,027$).

Pooperacinio kraujavimo mediana buvo 200 ml (IQR 150–300). Kraujo produktų transfuzija taikyta 5 ligoniams, dviem dėl kraujavimo atlikta revizija. Naujas prieširdžių virpėjimas po operacijos dokumentuotas 17 pacientų, tačiau 95 iš 100 vykstančių namo tiriamųjų ritmas buvo sinusinis. Dviem pacientams implantuotas elektrokardiostimulatorius, nes prieš operaciją nustatytas sinusinio mazgo silpnumo sindromas. Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, kai kreatinino koncentracija pagal MVARC padidėjo $> 150\%$, palyginti su priešoperacine, nustatytas 3 ligoniams. Vienam pirmą parą po operacijos dokumentuotas ūminis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, bet hospitalizavimo laikotarpiu kraujotaka visiškai atsikūrė. Perioperacinio miokardo infarkto, pooperacinės žaizdos infekcijos tiriamojoje kohortoje neregistruota.

Išrašomiems iš ligoninės 79 tiriamiesiems liekamasis MV nesandarumas neviršijo 1+ laipsnio, 92 nustatytas $\leq 2+$ laipsnio, o 5 C tipo ligoniams $> 2+$ laipsnio MVN. Trys (du priklausė A anatomiciniam tipui, vienas – B) pakartotinai operuoti hospitalizavimo metu. Šiems pacientams 5–7 parą po transventrikulinės MV plastikos buvo nustatytas didelio laipsnio atsinaujinęs MVN, dėl P2 neochordų ir A2 segmento natyviųjų

chordų kryžiuimosi nutrūkus natyvinėms A2 segmento chordoms. Du sėkmingai peroperuoti klasikiniu būdu, vienam dirbtinės chordos į prolabuojantį A2 segmentą implantuotos atliekant pakartotinę „Neochord“ operaciją be DKA.

Ilgalaikis „Neochord“ operacijos efektyvumas

Stebėjimo laikotarpiu 57 ligoniams išliko $\leq 2+$ laipsnio MV nesandarumas (priimtinas rezultatas), o 43 atsinaujino $> 2+$ laipsnio. Reikšmingas MVN dažniau atsinaujino prieš operaciją jutusiems ryškius simptomus (NYHA $> II$) ($\chi^2 - 4,535$; $p = 0,033$) ar tiems, kuriems prieš operaciją buvo nustatyti didesni KP ir KS dydžiai ($p < 0,001$) arba ryški plautinė hipertenzija ($p = 0,016$).

Nors operacijos metu implantuotų neochordų skaičius lyginamose grupėse nesiskyrė ($p = 0,424$), pastebėta, kad priimtinas ilgalaikis rezultatas priklausė nuo mažesnio bandymų skaičiaus (4 vs 5 bandymai, $p = 0,062$).

Remiantis Kaplano-Mejerio analize, bendras transventrikulinės MV plastikos efektyvumas po 1 mėn., 6 mėn., 1, 3 ir 5 metų atitinkamai mažėjo nuo $88 \pm 3,3\%$ iki $80 \pm 4\%$, $76 \pm 4,3\%$, $63,9 \pm 4,8\%$ ir $57,9 \pm 5,1\%$.

Ilgalaikis efektyvumas pagal MV patologijos tipą

Lyginant pagal MV patologijos anatominį tipą, atokiuoju laikotarpiu po „Neochord“ operacijos $> 2+$ laipsnio MV nesandarumas atsinaujino 38,7 % A grupės, 33,3 % B ir D grupių, 86,7 % C grupės ligonių ($p = 0,002$).

A grupės ligonių, kuriems nustatytas izoliuotas P2 segmento prolapsas, transventrikulinės MV plastikos efektyvumas po 1 mėn. siekė $93,5 \pm 4,4\%$, po 1 metų – $80,6 \pm 7,1\%$, po 2–7 metų – $67,2 \pm 8,5\%$.

B grupės ligonių, kuriems nustatyta P2 segmento ir gretimų segmentų (P1 ir / arba P3) patologija, „Neochord“ plastikos

efektyvumas po 1 mėn. buvo $91,7 \pm 4,0 \%$, po 1 metų – $81,2 \pm 5,6 \%$, po 3 metų – $72,9 \pm 6,4 \%$, po 5 metų ir vėliau – $66,4 \pm 6,9 \%$.

Anksčiausiai reikšmingas MVN atsinaujino C grupės ligoniams. Ne didesnio kaip 2+ laipsnio MV nesandarumas po 1 mėn. išliko $60 \pm 12,7 \%$, po 1 metų – $40 \pm 12,7 \%$, po 5 metų ir iki stebėjimo pabaigos – tik $13,3 \pm 8,8 \%$ C grupės ligonių.

Visi D grupės ligoniai išvengė reikšmingo MVN atsinaujinimo 1 metus po transventrikulinės MV plastikos. Šios grupės ligoniams operacijos efektyvumas po 2 metų ir vėliau siekė $66,7 \pm 19,2 \%$.

Po transventrikulinės MV plastikos praėjus 49 mėn. (*echokardiografinio stebėjimo mediana*) bendras procedūros efektyvumas siekė apie 62%; A, B ir D anatominių tipų ligonių – 67–71 %, o C grupės – tik $20 \pm 10,3 \%$.

Ilgalaikis efektyvumas pagal KS dydį

KS dilatacija prieš operaciją buvo nustatyta 39 ligoniams: 28 vyrams, kurių KSGDDi $\geq 3,1 \text{ cm/m}^2$ ir 11 moterų, kurių KSGDDi $\geq 3,2 \text{ cm/m}^2$.

Statistiškai patikimai skyrėsi ligonių, kuriems atokiuoju pooperaciniu laikotarpiu išliko priimtinas „Neochord“ plastikos rezultatas, ir ligonių, kuriems atsinaujino $> 2+$ laipsnio MVN, vidutinės KSGDDi reikšmės: atitinkamai $2,90 \pm 0,33 \text{ cm/m}^2$ vs $3,16 \pm 0,38 \text{ cm/m}^2$ ($p < 0,001$).

Tiriamiesiems, kuriems prieš operaciją buvo nustatyta KS dilatacija (vyrų KSGDDi $\geq 3,1$, moterų KSGDDi $\geq 3,2$), $> 2+$ laipsnio MVN atsinaujino dažniau nei normalaus KSGDDi pacientams ($61,5 \%$ vs $31,1 \%$, $\chi^2 - 8,96$, $p = 0,003$). Statistiškai patikimai tarp grupių skyrėsi ir vidutinė trukmė nuo operacijos iki MVN atsinaujinimo: KS dilatacijos grupės ligoniams reikšmingas MVN atsinaujino po 629 dienų, normalaus KSGDDi grupės ligoniams – praėjus 1939 dienoms po „Neochord“ plastikos (*Mann-Whitney U*; $p = 0,006$).

Statistiškai patikimai skyrėsi ilgalaikis transventrikulinės MV plastikos efektyvumas pagal KSGDDi (*Log Rank*, $p < 0,001$) (13, 14 pav.). Iš tiriamųjų, kurių KS prieš operaciją buvo normalaus dydžio (vyrų KSGDDi $< 3,1 \text{ cm/m}^2$, moterų KSGDDi $< 3,2 \text{ cm/m}^2$), priimtinas „Neochord“ operacijos rezultatas po metų išliko $88,5 \pm 4,1 \%$, po 3 metų – $80,2 \pm 5,1 \%$, po 5 metų – $72,0 \pm 6,0 \%$. Padidėjusio KSGDDi ligonių grupėje transventrikulinės MV plastikos efektyvumas po metų siekė $61,5 \pm 7,8 \%$, po 3 metų – $43,6 \pm 7,9 \%$, po 4 metų ir iki stebėjimo laikotarpio pabaigos – $40,9 \pm 7,9 \%$.

Stebėjimo laikotarpiu $> 2+$ MVN dažniau atsinaujino didesnio KSGDDi ligoniams: 19 (31,1 %), kuriems prieš operaciją buvo nustatytas nepadidėjęs KSGDDi, 12 (52,2 %) – nežymiai padidėjęs, 8 (66,7 %) – vidutiniškai padidėjęs ir visiems 4 ligoniams (100 %), kuriems nustatytas žymiai padidėjęs KSGDDi ($p = 0,005$).

Normalaus KSGDDi grupėje $> 2+$ laipsnio MVN po metų neturėjo $86,9 \pm 4,3 \%$ ligonių, po 3 metų – $78,5 \pm 5,3 \%$, po 5 metų – $70,3 \pm 6,1 \%$.

Nežymiai padidėjusio KSGDDi (vyrų $3,1\text{--}3,3 \text{ cm/m}^2$, moterų $3,2\text{--}3,4 \text{ cm/m}^2$) grupėje priimtinas operacijos rezultatas po metų išliko $69,6 \pm 9,6 \%$, po 2 metų ir iki stebėjimo laikotarpio pabaigos – $47,8 \pm 10,4 \%$ pacientų.

Vidutiniškai padidėjusio KSGDDi (vyrų $3,4\text{--}3,6 \text{ cm/m}^2$, moterų $3,5\text{--}3,7 \text{ cm/m}^2$) grupėje priimtinas operacijos rezultatas po metų išliko $50 \pm 14,4 \%$, po 3 metų – $41,7 \pm 14,2 \%$, po 4 metų ir iki stebėjimo laikotarpio pabaigos – $33,3 \pm 13,6 \%$ pacientų.

Visiems keturiems ligoniams (100 %), kurių KS prieš operaciją buvo žymiai dilatuotas (vyrų KSGDDi $> 3,6 \text{ cm/m}^2$, moterų KSGDDi $> 3,7 \text{ cm/m}^2$), $> 2+$ laipsnio MVN atsinaujino greičiau nei per dvejus metus po „Neochord“ operacijos.

Burės pertempimo reikšmė atokiesiems rezultatams

Po „Neochord“ procedūros 31 tiriamajam buvo nustatytas taisytos burės pertempimas. Šie duomenys surinkti iš operacijos protokolų, intraoperacinės echokardiografijos tyrimo protokolų ir / arba pooperacinių echokardiografijos tyrimų protokolų, kuriuose burės pertempimas buvo įvardytas kaip „burės restrikcija“, „segmentas, giliai ištrauktas į KS“, „kitos burės pseudoprolabavimas“. Apibūdinant burės pertempimą, protokoluose ši apibrėžtis nebuvo standartizuota.

Taisyta burė buvo santykinai pertempta 7 (22,6 %) A tipo pacientams, 17 (35,4 %) B tipo, 6 (37,5 %) C tipo ir 1 (16,7 %) D tipo pacientui. Kaip rodo Kaplano-Mejerio analizė, $> 2+$ laipsnio MVN rečiau atsinaujino tiems ligoniams, kuriems operacijos metu taisoma burė buvo pertempta ($\chi^2 - 7,64$; $p = 0,006$).

Priimtinas operacijos rezultatas stebėjimo laikotarpiu nustatytas 24 (77,4 %) ligoniams, kuriems taisyta burė buvo pertempta, palyginti su 33 (47,8 %), kuriems ji nebuvo pertempta ($\chi^2 - 7,64$, $p = 0,006$). Vidutiniškai 49 mėn. pooperaciniu laikotarpiu $\leq 2+$ laipsnio MVN išliko reikšmingai didesnei daliai ligonių, kuriems taisyta burė buvo pertempta: $80,6 \pm 7,1$ % vs $52,6 \pm 6,1$ % (*Log Rank test*, $p = 0,007$).

Po MV plastikos vyksta atgalinė KS remodeliacija, trumpėja ilgosios KS ašies atstumas nuo širdies viršūnės iki MV žiedo. Todėl ligoniams, kuriems po operacijos buvo nustatytas burės pertempimas, stebėjimo laikotarpiu jo efektas sumažėjo, bet burė neprakrito į KP ir toliau dalyvavo koaptacijoje, o nesandarumas neatsinaujino. Tai patvirtino kelių ligonių echokardiografijos tyrimų rezultatai. Kiek ilgalaikis yra toks efektas – nežinoma. Šio tyrimo duomenimis, burės pertempimo atveju reikšmingas MVN neatsinaujino vidutiniškai 4,5 metų po „Neochord“ plastikos.

KS dilatacijos ir burės pertempimo reikšmė ilgalaikiam efektyvumui

Įvertinta ilgalaikio „NeoChord“ operacijos efektyvumo priklausomybė nuo KS dilatacijos (D+/-) prieš operaciją ir intraoperacinio taisytos burės pertempimo (R+/-) neatsižvelgiant į MV patologijos anatominį tipą. Labiausiai išsiskyrė kombinuota šių dviejų požymių įtaka atokiesiems rezultatams.

Geriausias ilgalaikis transventrikulinės MV plastikos rezultatas buvo tais atvejais, kai priešoperacinis KSGDDi nebuvo padidėjęs ir implantavus dirbtines chordas į prolabuojančios burės kraštą nustatytas santykinis jos pertempimas (D- / R+). Šių ligonių grupėje „Neochord“ plastikos efektyvumas po metų buvo $89,5 \pm 7,0$ %, po 3 metų – $84,2 \pm 8,4$ %, po 5 metų ir iki stebėjimo laikotarpio pabaigos – $78,9 \pm 9,4$ %.

Neochordomis taisomą burę pertempus ligoniams, kuriems prieš operaciją nustatyta KS dilatacija (D+ / R+), $\leq 2+$ laipsnio MV nesandarumas po metų išliko $83,3 \pm 10,8$ %, po 2 metų ir iki stebėjimo laikotarpio pabaigos – $75 \pm 12,5$ % pacientų.

Neišsiplėtusio KS ligoniams implantavus neochordas ir burės pertempimo nenustačius (D- / R-), priimtinas operacijos rezultatas po metų buvo $88,1 \pm 5,0$ % pacientų, po 3 metų – $78,3 \pm 6,4$ %, po 5 metų – $68,4 \pm 7,8$ %.

Neochordas implantavus nesukeliant burės pertempimo, kai nustatyta KS dilatacija (D+ / R-), $\leq 2+$ laipsnio MV nesandarumas po 1 mėn. aptiktas $77,8 \pm 8,0$ % ligonių, po metų – $51,9 \pm 9,6$ %, po 2 metų – $33,3 \pm 9,1$ %, po 4 metų ir iki stebėjimo pabaigos – $25,4 \pm 8,5$ %.

Trylikai iš 17 (76 %) B tipo ligonių, kuriems prieš operaciją buvo nustatyta KS dilatacija, o per operaciją taisoma burė nebuvo pertempta, stebėjimo laikotarpiu atsinaujino reikšmingas MV nesandarumas. Tai rodo, kad geram ilgalaikiam operacijos rezultatui prognozuoti kelių požymių derinys gali būti svarbiau nei vien anatominis MV patologijos tipas.

Ilgalaikis efektyvumas pagal operacijos laikotarpį

Statistiškai reikšmingų ilgalaikio „Neochord“ plastikos efektyvumo skirtumų tarp trijų analizuotų tyrimo laikotarpių nenustatyta. Tačiau pastebėta, kad II laikotarpiu operuotiems ligoniams $> 2+$ laipsnio MVN atsinaujino rečiau nei tiems, kurie operuoti kitais tyrimo laikotarpiais ($p = 0,078$).

Liekamojo MV nesandarumo reikšmė atokiesiems rezultatams

Šiame tyrime iškart po „Neochord“ operacijos liekamasis $< 1+$ laipsnio MV nesandarumas buvo nustatytas 67 ligoniams, $1+$ laipsnio – 24, $\leq 2+$ laipsnio – 98, o $> 2+$ laipsnio MVN liko 2 pacientams.

Kaplano-Mejerio analizė parodė statistiškai reikšmingą operacijos efektyvumo skirtumą atokiuoju laikotarpiu tarp tiriamųjų, kuriems po operacijos liko $\geq 1+$ laipsnio MVN, ir tų, kuriems po operacijos MV nesandarumo visiškai neliko arba buvo nustatytas lokalus / trivialus MVN (*Log Rank*; $p = 0,032$).

Nors vienalypės regresijos lygtyje liekamasis $< 1+$ MVN buvo statistiškai reikšmingas veiksnys, susijęs su didelio laipsnio MVN atsinaujinimu po operacijos (HR, 0,51 [0,28; 0,95]; $p = 0,033$), daugianarės regresijos analizėje šis regresorius nebuvo reikšmingas, todėl iš tolesnės analizės pašalintas.

Intraoperacinių nesklandumų reikšmė atokiesiems rezultatams

Išanalizavus operacijų ir intraoperacinių echokardiografijos tyrimų protokolus paaiškėjo, kad atsinaujinusio $> 2+$ laipsnio MVN grupės ligoniams buvo dokumentuota daugiau intraoperacinių techninių nesklandumų nei tiems, kuriems išliko priimtinas plastikos efektas (70 % vs 44 %; $\chi^2 - 6,647$, $p < 0,01$).

Nors operacijos techninė sėkmė buvo 98 %, ilgalaikis plastikos efektyvumas atokiuoju laikotarpiu reikšmingai skyrėsi priklausomai

nuo to, ar buvo techninių nesklandumų implantuojant dirbtines chordas. Po sklandžių operacijų ($n = 45$) per 49 mėn. stebėjimo laikotarpį reikšmingas MVN atsinaujino apie 23 % ligonių, o po operacijų, kurių metu pasitaikė techninių nesklandumų ($n = 55$), reikšmingas MVN atsinaujino daugiau kaip 50 % (*Kaplan-Meier, Log Rank test*, $p = 0,021$). Stebėjimo laikotarpio pabaigoje priimtinas operacijos rezultatas išliko 25 (45,5 %) ligoniams, kuriuos operuojant patirta techninių nesklandumų, ir 32 (71,1 %), kurių operacija buvo sklandi ($\chi^2 - 6,65$, $p < 0,01$).

Didesnis nei 2+ laipsnio MV nesandarumas dažniau atsinaujino ligoniams, kurie prieš operaciją jautė ryškius simptomus (NYHA > II) ($\chi^2 - 4,535$; $p = 0,033$), kuriems prieš operaciją buvo nustatyti didesni KP ir KS parametrai ($p < 0,001$) ir ryški plautinė hipertenzija ($p = 0,016$).

Kitų veiksnių įtaka ilgalaikiam operacijos efektyvumui

MV žiedo išsiplėtimas (> 35 mm) prieš operaciją neturėjo įtakos transventrikulinės MV plastikos efektyvumui atokiuoju laikotarpiu (*Kaplan-Meier, Log Rank test*, $p = 0,25$).

Lyginant NYHA > I ligonių, kuriems burė buvo pertempta ($n = 29$), ir tų, kuriems nebuvo pertempta ($n = 63$), ilgalaikį transventrikulinės MV plastikos efektyvumą, paaiškėjo, kad antruoju atveju > 2+ MV nesandarumas atsinaujino didesnei daliai ligonių: 17,2 % vs 52,4 % ($\chi^2 - 13$, $p = 0,005$).

Lyginant NYHA ≤ II pacientų, kuriems neochordomis burė buvo pertempta operacijos metu ($n = 22$), ir ryškių simptomų turinčių pacientų (NYHA ≥ III), kuriems burė nebuvo pertempta ($n = 28$), vėlyvuosius rezultatus, paaiškėjo, kad pastariesiems dažniau atsinaujino didelio laipsnio MVN: 18,2 % vs 62,3 % ($\chi^2 - 10,7$, $p = 0,01$).

Stebėjimo laikotarpiu priimtinas „Neochord“ operacijos rezultatas išliko 12 iš 14 (85,6 %) ligonių, kuriuos operuojant nepasitaikė jokių techninių nesklandumų ir implantavus neochordas

pastebėtas burės pertempimas, taip pat 13 iš 38 (34,2 %) pacientų, kuriems burė nebuvo pertempyta, tačiau dokumentuota techninių operacijos nesklandumų ($\chi^2 - 8,2$; $p = 0,004$).

MV nesandarumo progresavimo tikimybė

Po transventrikulinės plastikos MVN greičiau progresavo ir atsinaujino ligoniams, kurių KSGDD buvo didesnis. Nepadidėjusio KS atveju MVN atsinaujinimo tikimybė po operacijos A, B ir D anatominio tipo ligoniams buvo panaši. Didžiausia MVN atsinaujinimo tikimybė buvo turintiems izoliuotą vienos ar abiejų burių prolapsą ir parakomisūrinę patologiją (C tipo). Jiems MVN progresavo greičiau ir anksčiau nei kitų tipų ligoniams.

Remiantis mišriųjų modelių analize, jeigu KSGDD prieš MV plastiką buvo 59 mm (mediana), tikimybė, kad po operacijos praėjus 10 metų atsinaujins $> 2+$ laipsnio MV nesandarumas, A ir D anatominio tipo ligoniams yra apie 20 %, B tipo – apie 40 %, C tipo – apie 80 %. Jeigu prieš operaciją buvo nustatyta C tipo patologija, o KSGDD buvo 59 mm, reikšmingo MVN atsinaujinimo per 4 metus tikimybė siekia apie 40 %.

Daugiau kaip $2+$ laipsnio MVN atsinaujinimą šiame tyrime patikimai prognozavo prieš operaciją nustatyta KS dilatacija (HR 2,17 [1,09; 4,30], $p = 0,027$), ryški plautinė hipertenzija (HR 2,67 [1,24; 5,77], $p = 0,012$) ir MV patologijos anatominis tipas C (HR 2,79 [1,21; 6,43], $p = 0,016$). MVN atsinaujinimo riziką dukart didino techniniai operacijos nesklandumai (HR 2,03 [1,03; 4,03], $p = 0,04$). Taisytos burės pertempimas 67 % mažino $> 2+$ laipsnio MVN atsinaujinimo riziką pooperaciniu laikotarpiu (HR 0,33 [0,14; 0,76], $p = 0,009$).

Atsinaujinusio MV nesandarumo priežastys ir pakartotinės operacijos

Atsinaujinusio > 2+ laipsnio MV nesandarumo priežastys buvo nustatytos remiantis echokardiografijos duomenimis, o jeigu atlikta pakartotinė MV operacija klasikiniu būdu, ir intraoperaciniais radiniais. Dažniausios > 2+ laipsnio MVN atsinaujinimo priežastys buvo santykinis neochordų pailgėjimas (41,9 %), natyvinių chordų plyšimas (34,9 %), dirbtinių chordų plyšimas (32,6 %).

Per visą pooperacinį laikotarpį dėl atsinaujinusio > 2+ laipsnio MV nesandarumo 25 ligoniams atliktos 26 pakartotinės operacijos. Jos buvo atliekamos praėjus vidutiniškai 72 mėn. (IQR 31–88) po transventrikulinės MV plastikos. 18 ligonių gydymą tęsė ambulatoriškai arba atsisakė pakartotinės MV operacijos.

Tiriamoje kohortoje laiko trukmės nuo transventrikulinės MV plastikos iki reoperacijos mediana buvo 995 (IQR 138–2598) dienos. Trys pakartotinės MV operacijos atliktos per 7–11 dienų po „Neochord“ procedūros, jeigu reikšmingas MVN atsinaujino hospitalizavimo laikotarpiu. Beveik pusė (12) reoperacijų atliktos per 6 mėn. po transventrikulinės MV plastikos.

Vienam B anatominio tipo ligoniui, praėjus 28 dienoms po „Neochord“ operacijos, buvo nustatytas atsinaujinęs P2 prolapsas dėl dirbtinių chordų pailgėjimo ir reikšmingas MVN. Po 4 mėn. atlikta neochordų tempimo korekcija. Procedūros metu viena neochorda išplyšo, kitas tris patraukus apie 15 mm, MV nesandarumo beveik neliko. Praėjus metams po neochordų tempimo, nustatytas jų plyšimas ir atsinaujinęs ryškus MVN, atlikta klasikinė MV plastika.

Išgyvenamumo ir mirštamumo analizė

Į išgyvenamumo analizę įtrauktas 101 ligonis, įskaitant vieną D anatominio tipo tiriamąjį, kuris mirė antrą pooperacinę parą dėl kraujavimo ir širdies tamponados. Per stebėjimo laikotarpį iš viso mirė 16 (15,8 %) ligonių: 4 priklausė A tipui, 3 – B tipui, 7 – C ir 2 – D tipui. 9 (56,3 %) mirė dėl kardialinių priežasčių, 7 (43,7 %) – dėl nekardialinių. Penkiems iki mirties buvo išlikęs priimtinas operacijos rezultatas, 11 buvo atsinaujinęs ryškus MVN, 4 iš jų pakartotinai operuoti: atlikta klasikinė MV plastika.

Bendras išgyvenamumas stebėjimo laikotarpiu siekė 84,2 %. Metų Kaplano-Mejerio išgyvenamumas po „Neochord“ operacijos buvo $98 \pm 1,4$ %, 2 metų – $96 \pm 1,9$ %, 3 metų – $92,8 \pm 2,6$ %, o 5 metus po transventrikulinės MV plastikos išgyveno $90,6 \pm 3,0$ % pacientų.

Remiantis Kaplano-Mejerio analize, 6 metus po operacijos išgyveno 100 % B grupės ligonių, $88,5 \pm 6,3$ % A grupės, $60 \pm 12,7$ % C grupės ir $64,3 \pm 21,0$ % D grupės ligonių. Geriausias bendras 9 metų išgyvenamumas buvo A ir B anatominio tipo grupėse, atitinkamai $78,7 \pm 10,8$ % ir $88,4 \pm 6,5$ %.

Atskirai analizuojant dėl kardialinių priežasčių mirusių 8 ligonių duomenis paaiškėjo, kad 7 iš jų prieš operaciją buvo NYHA > II funkcinės klasės, 5 priskirti C anatominiam tipui (įskaitant abu C grupės ligonius, kuriems iškart po „Neochord“ operacijos nustatytas 3+ laipsnio liekamasis MVN), 6 stebėjimo laikotarpiu buvo nustatytas atsinaujinęs > 2+ MVN. Iš pastarųjų 3 ligoniams atlikta pakartotinė MV plastika, kiti 3 mirė turėdami atsinaujinusį MVN. Dviem pacientams iki mirties išliko priimtinas MV korekcijos rezultatas ($\leq 2+$ laipsnio MVN).

APIBENDRINIMAS

Šis tyrimas parodė, kad „Neochord“ operacija netinka C tipo MV patologijai gydyti. VULSK Širdies ir krūtinės chirurgijos centre imta taikyti griežtesnius pacientų atrankos kriterijus, vengiant sudėtingesnės MV patologijos. C tipo pacientų dalis sumažėjo nuo 20,6 % tyrimo pradžioje iki 6,1 % paskutiniu tyrimo laikotarpiu ($p < 0,001$).

Atliekant transventrikulinę MV plastiką 98 % ligonių pavyko sumažinti MVN iki $\leq 2+$ laipsnio, 67 % iki $< 1+$ laipsnio, o visiškai sandarus MV pasiektas 37 %. Išrašant iš ligoninės, 79 tiriamiesiems liekamasis MV nesandarumas neviršijo $1+$ laipsnio, 92 buvo nustatytas $\leq 2+$ laipsnio MVN. Transventrikulinės MV plastikos ilgalaikis efektyvumas priklausė nuo liekamojo MV nesandarumo po dirbtinių chordų implantavimo. Nustatytas statistiškai reikšmingas ilgalaikio efektyvumo skirtumas tarp ligonių, kuriems po operacijos liko $\geq 1+$ laipsnio MVN, ir tų, kuriems po operacijos MV nesandarumo visiškai neliko arba buvo nustatytas lokalus / trivialus MVN ($p = 0,032$). Prietaisu „Neochord DS1000“ implantuojant dirbtines chordeas, įmanoma ištaisyti ne visas MV degeneracinės ligos formas.

Geriausias ilgalaikis transventrikulinės MV plastikos rezultatas pasiektas tais atvejais, kai priešoperacinis KSGDDi nebuvo padidėjęs ir dirbtines chordeas implantavus į prolabuojančios burės kraštą nustatytas santykinis jos pertempimas. Šiems ligoniams „Neochord“ plastikos efektyvumas po metų buvo apie 90 %, o po 5 metų ir vėliau siekė 80 %.

A, B ir D anatominio tipo tiriamiesiems, kuriems buvo nustatytas izoliuotas A2 arba P2 segmento ir / arba gretimų segmentų pažeidimas, transventrikulinės MV plastikos efektyvumas po 5 metų ir vėliau siekė 66–67 %, o C tipo – tik 13 %. Didžiausia ankstyvo MVN atsinaujinimo tikimybė po „Neochord“ operacijos buvo ligoniams, kuriems nustatyta KS dilatacija ir kompleksinė MV degeneracija. Priešoperacinė kairiųjų širdies kamerų dilatacija, ryški

plautinė hipertenzija, C patologijos tipas ir operacijos techniniai nesklandumai buvo reikšmingiausi > 2+ laipsnio MVN atsinaujinimo prognostiniai žymenys.

Nors šiame tyrime nebuvo lyginamosios grupės, vertinant literatūroje plačiai aprašytus atokiuosius klasikinės MV plastikos rezultatus, „Neochord“ operacijos efektyvumas smarkiai nusileidžia standartinio degeneracinės MV patologijos gydymo rezultatams. Šio tyrimo duomenimis, po „Neochord“ operacijos reikšmingas MV nesandarumas atsinaujino 43 % ligonių, o MV reoperacijos reikėjo 25 %. Net lengviausiai klasikiniu būdu taisomos izoliuoto P2 segmento patologijos atveju „Neochord“ operacijos 5 metų efektyvumas tebuvo 67 %. Tai yra nepriimtinas rezultatas šiuolaikinėje MV chirurgijoje.

„Neochord“ operacijos metu dirbtines chordas fiksuojant prie širdies paviršiaus labai svarbu užtikrinti papildomą burės pertempimą, kad būtų išvengta dirbtinės chordos pailgėjimo ir MVN atsinaujinimo, kai po operacijos dėl atgalinės KS remodeliacijos mažėja išilginės ašies atstumas nuo KS viršūnės iki bazinės dalies. Šį teiginį statistiškai patikimai patvirtino ir atlikto tyrimo rezultatai: stebėjimo laikotarpiu $\leq 2+$ laipsnio MVN išliko 77,4 % ligonių, kuriems taisyta burė buvo pertempta, ir 47,8 % ligonių, kuriems taisyta burė nebuvo pertempta ($p = 0,006$).

Klasikinė MV plastika ir transventrikulinė MV plastika be DKA nėra lygiareikšmiai gydymo būdai, nes antruoju nėra sutvirtinamas MV žiedas. Nors transventrikulinės plastikos technologija vis dar tobulinama, o atrankos kriterijais siekiama MVN operuoti kuo anksčiau, jos oponentai abejoja, ar šiuo gydymo metodu kada nors pavyks pasiekti klasikinei MV plastikai prilygstančius rezultatus. MV chirurgų bendruomenė laukia randomizuotų studijų rezultatų.

IŠVADOS

1. Priimtinas ilgalaikis transventrikulinės MV plastikos rezultatas išliko 80 % ligonių, kurių priešoperacinis KSGDDi buvo nepadidėjęs ir kuriems implantavus dirbtines chordas į prolabuojančios burės kraštą nustatytas santykinis jos pertempimas.
2. Po transventrikulinės MV plastikos praėjus vidutiniškai 49 mėn. reikšmingas MVN atsinaujino apie 29 % B grupės ligonių, 33 % A ir D grupės ligonių, net 80 % C grupės ligonių. Dažniausios MV nesandarumo atsinaujinimo priežastys: santykinis neochordų pailgėjimas, natyvinių chordų plyšimas, dirbtinių chordų plyšimas.
3. Kai transventrikulinė MV plastika atliekama dėl izoliuoto vienos burės prolapsu ir / arba gretimų segmentų patologijos (A, B ir D tipas), reikšmingo MVN atsinaujinimo tikimybė po 10 metų yra mažesnė nei 20 %, o turintiems kompleksinę MV degeneraciją (C tipas) siekia apie 80 %. Didžiausia ankstyvo MVN atsinaujinimo tikimybė po „Neochord“ operacijos yra ligoniams, kuriems nustatyta KS dilatacija ir kompleksinė MV degeneracija.
4. Nustatyti prognostiniai > 2+ laipsnio MV nesandarumo atsinaujinimo veiksniai atokiuoju laikotarpiu po „Neochord“ operacijos: priešoperacinė KS dilatacija, ryški plautinė hipertenzija, kompleksinė MV ydos anatomija (C tipas) ir operacijos technika (taisoma burė nepertempiama, intraoperaciniai techniniai nesklendumai). MV žiedo ir burių indeksas šiame tyrime nebuvo prognostiškai reikšmingas.
5. Bendras tiriamosios kohortos ligonių išgyvenamumas stebėjimo laikotarpiu siekė 84 %.
6. Chirurgų ir echoskopuotojų komandos mokymosi kreivė ir įgūdžiai neturėjo įtakos atokiesiems „Neochord“ plastikos rezultatams. Paskutiniu tyrimo laikotarpiu šiuo metodu operuota

mažiau turinčių kompleksinę degeneracinės kilmės MV patologiją, tačiau operacijų technikos ir ligonių atrankos kriterijų tobulinimas VULSK buvo nepakankamas.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Transventrikulinės MV plastikos rezultatai atokiuoju pooperaciniu laikotarpiu yra nepriimtini, didelė grįžtamojo MVN tikimybė, todėl jauni ir mažos rizikos (pagal STS arba EuroScore II) pacientai, kuriems nustatyta pažengusi MV degeneracija ir širdies remodeliacijos požymiai, neturėtų būti operuojami „Neochord“ technologija.
2. Mažiau invazinė transventrikulinė MV plastika, naudojant „NeoChord DS1000“, gali būti pasirinkimo operacija vyresniems ir didelės rizikos ligoniams, kuriems nustatytas degeneracinės kilmės didelio laipsnio MV nesandarumas.
3. Tikslinant ligonių atrinkimo „Neochord“ operacijai kriterijus, svarbu atsižvelgti ne tik į MV patologijos anatominį tipą, pažeidimo apimtį ir lokalizaciją. Prieš operaciją reikia įvertinti ligonio funkcinę būklę pagal NYHA, kairiųjų širdies kamerų dydį ir sistolinį spaudimą plaučių arterijoje. „Neochord“ operacija netinka tiems, kuriems nustatyta pažengusi MV degeneracija (C tipo patologija), KS išsiplėtimas ir ryški plautinė hipertenzija. Kelių požymių derinys, įskaitant NYHA > II funkcinę klasę, didina reikšmingo MVN atsinaujinimo riziką po operacijos.
4. Intraoperacinis taisomos burės pertempimas yra būtinas, siekiant išvengti dirbtinių chordų pailgėjimo ir MVN atsinaujinimo, įvykus atgalinei KS remodeliacijai po „Neochord“ operacijos.

DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

1. **Budra, Mindaugas**; Janušauskas, Vilius; Zorinas, Aleksejus; Zakarkaitė, Diana; Aidietis, Audrius; Samalavičius, Robertas Stasys; Ručinskas, Kęstutis. Rescue transventricular off-pump mitral valve repair with artificial neochordae for acute mitral regurgitation due to postinfarction papillary muscle rupture // *JTCVS Techniques*. Amsterdam : Elsevier Inc. eISSN 2666-2507. 2021, vol. 10, spec. no. p. 231-242.
DOI: [10.1016/j.jtc.2021.09.047](https://doi.org/10.1016/j.jtc.2021.09.047).
2. **Budra, Mindaugas**; Janušauskas, Vilius; Drąsutienė, Agnė; Zorinas, Aleksejus; Zakarkaitė, Diana; Lipnevičius, Artūras; Ručinskas, Kęstutis; Aidietis, Audrius; Samalavičius, Robertas Stasys; Aidietienė, Sigita; Bleizgytė, Viktorija; Purnaitė, Roma. Midterm results of transventricular mitral valve repair: Single-center experience // *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. New York : Mosby-Elsevier. ISSN 0022-5223. 2021, first on line, p. [1-10].
DOI: [10.1016/j.jtcvs.2020.12.142](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.12.142).
3. Zorinas, Aleksejus; Lipnevičius, Artūras; Bleizgytė, Viktorija; Janušauskas, Vilius; Liekienė, Daina; **Budra, Mindaugas**; Samalavičius, Robertas Stasys; Drąsutienė, Agnė; Zakarkaitė, Diana; Aidietis, Audrius; Ručinskas, Kęstutis. Comparison of early postoperative results between conventional and transapical mitral valve repair // *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. Poznan : Termedia Publishing House Ltd. ISSN 1734-9338. eISSN 1897-4295. 2019, vol. 15, no. 4, p. 439-445.
DOI: [10.5114/aic.2019.90218](https://doi.org/10.5114/aic.2019.90218).

Vilnius University Press
9 Saulėtekio Ave., Building III, LT-10222 Vilnius
Email: info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Print run 30