



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

ПЪРВА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

Д-р Даниела Стоянова Панайотова

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

Автореферат

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

по научната специалност „Кардиология“

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

Научен ръководител: проф. д-р Светослав Георгиев, д.м.
Първа катедра по вътрешни болести, МУ-Варна

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

Варна
2023

Дисертационната работа съдържа 170 страници, онагледена е с 15 цветни и черно-бели фигури, 32 таблици и 42 математически формули. Трудът е разработен на базата на материал на Клиниката по кардиохирургия към УМБАЛ „Св. Марина“ – ЕАД, Варна, за периода 2007 – 2022 г. и обхваща 169 пациенти, оперирани по повод ИБС, усложнена със значима хронична исхемична митрална регургитация.

Библиографията включва 324 източника, от които 5 са на български език, а 319 са на латиница (английски език). За библиографията е използвана лицензирана програма EndNote x8.

Дисертационният труд е обсъден на Катедрен съвет на Първа катедра по вътрешни болести на Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна и е насочен за защита пред Научно жури.

Материалите по защитата на дисертацията са на разположение в Научен отдел на МУ-Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	5
I. Увод	7
II. Цел.....	8
III. Задачи	9
IV. Материал и методи.....	10
IV.1. Подбор на пациентите включени в проучването	10
IV.2. Ехокардиографски методи.....	11
IV.3. База данни на проучването	13
IV. 4. Алгоритми за класификация на пациенти със значима ИМР	17
V. Резултати и приложения на размитите стратификационни алгоритми	36
V.1. Създаване на пълна система от примери.....	36
V.2. Формиране на размити извадки	40
V.3. Оценка на ефекта от анулопластика при значима ИМР с метода на размити псевдо-контролни групи (MFPCG).....	43
VI. Изводи от направеното проучване	47
VII. Претенции за приноси	48
VIII. Публикации към дисертацията	50

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

СЪКРАЩЕНИЯ САМО НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК:

ТЕЕ	Трансезофагеална ехокардиография
ТТЕ	Трансторакална ехокардиография
ККХ	Клиника по кардиохирургия към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна

СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ ЕЗИК:

АКБ (CABG)	Аорто-коронарна байпас операция (Coronary Artery Bypass Grafting)
ВМР (SMR)	Вторична митрална регургитация (Secondary Mitral Regurgitation)
ИБС (CAD)	Ишемична болест на сърцето (Coronary Artery Disease)
Индекс на ТДОЛК (LVEDVi)	Индекс на ТДОЛК (Left Ventricle End-Diastolic Volume index)
Индекс на ТСОЛК (LVESVi)	Индекс на ТСОЛК (Left Ventricle End-Systolic Volume index)
Индекс на обема на ЛП (LAVi)	(Left atrial volume index)
ИМР (IMR)	Ишемична митрална регургитация (Ischemic Mitral Regurgitation)
ЛК (LV)	Лява камера на сърцето (Left Ventricle)
ЛП (LA)	Ляво предсърдие (Left Atrium)
МА (MA)	Основен алгоритъм (Main algorithm)
МР (MR)	Митрална регургитация (Mitral Regurgitation)
ПлМК (MVRrepair)	Пластика на митралната клапа (Mitral Valve Repair)
РО (RV)	Регургитационен обем през МК (Regurgitant Volume)
РРА (RRA)	Рестриктивна ринг анулопластика (Restrictive ring annuloplasty)
РФ (RF)	Регургитационна фракция през МК (Regurgitant Fraction)
ТДОЛК (LVEDV)	Теледиастолен обем на ЛК (Left Ventricle End-diastolic Volume)
ТСОЛК (LVESV)	Теледиастолен обем на ЛК (Left Ventricular End-systolic Volume)
ФИ (EF)	Фракция на изтласкване (Ejection Fraction)
ФМР (FMR)	Функционална МР (Functional Mitral Regurgitation)

СЪКРАЩЕНИЯ САМО НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК:

E/e'	Съотношение между E вълната на митралния кръвоток спрямо e' вълната на тъканния доплер при TTE
ERO	Ефективен регургитационен отвор (Effective Regurgitant Orifice)
MFPCG	Метод на размитата псевдо-контролна група (Method of the Fuzzy Pseudo-Control Group)
VC	Vena Contracta [mm]
2D	Двуизмерна (ехокардиография)
3D	Триизмерна (ехокардиография)

I. Увод

Исхемичната болест на сърцето (ИБС) се счита за едно от най-разпространените сърдечни заболявания в световен мащаб. Когато тя се усложни допълнително с исхемична митрална регургитация (ИМР, IMR), наричана още вторична митрална регургитация (ВМР), прогнозата на пациентите се влошава значително в сравнение с тези, които имат изолирана ИБС. Когато е необходимо хирургично лечение има два основни подхода: 1. Изолирана реваскуларизация (АКБ)). 2. Комбинирано лечение – АКБ + ПЛМК (пластика на митрална клапа). При пациенти с умерена и умерена към тежка ИМР все още се водят дискусии относно оптималния подход. Извършените досега проучвания са със сравнително малки групи, трудно сравними, защото се различават по включените диагностични критерии и оперативни техники.

Изборът на подход не е тривиален и е свързан с определени трудности:

1. Традиционно класификацията на пациентите се прави количествено и няма конкретна мярка за това колко типичен е даден пациент за дадена група;
2. Групите не са хомогенни и тяхното сравнение е значително усложнено.

Една част от пациентите са много подходящи за определена процедура, друга част категорично не са подходящи за нея, но за останалите пациенти решението е неясно, двусмислено.

Това мотивира същността на настоящия труд, която се състои в изграждане на три размити алгоритъма, които в резултат дават степента на принадлежност на всеки пациент към определена размита подгрупа. Така подходът се индивидуализира в значителна степен и намалява риска от некоректни решения. По-прецизно могат да се планират медицинските ресурси за всеки конкретен пациент.

II. Цел

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

III. Задачи

1. Подобряване на избора на хирургичното лечение на пациенти с ИБС усложнена с ИМР чрез създаване на размит алгоритъм за класификация в две нехомогенни групи: АКБ и корекция на митрална клапа или изолирана АКБ.
2. Подобряване на хомогенизиращата стратификация на пациентите с комбинирана АКБ и корекция на митрална клапа чрез създаване на размит алгоритъм за класификация в две относително хомогенни подгрупи на медицинският им статус: сравнително запазен или сравнително увреден.
3. Подобряване на хомогенизиращата стратификация на пациентите с изолирана АКБ чрез създаване на размит алгоритъм за класификация в две относително хомогенни подгрупи на медицинският им статус: сравнително запазен или сравнително увреден.
4. Актуализиране на съществуващата в ККХ база данни на пациенти с ИБС усложнена с ИМР чрез добавяне на нови пациенти, разширяване с нови медицински признаци и добавяне на изчисляема от размитите класификации система от степени на принадлежност към групите и подгрупите, измерваща индивидуалната типичност на всеки пациент.
5. Доказване чрез размития метод на псевдо-контролната група на положителното влияние на анулопластиката върху интегрални медицински параметри, сравнявайки размити извадки от измервания, където индивидуалната типичност на пациента е цифровизирана със степента на принадлежност на последния към съответната подгрупа.

IV. Материал и методи

IV.1. Подбор на пациентите, включени в проучването:

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

Критерии за включване в проучването:

1. Пациенти с ИБС и коронарна патология, доказана с коронарна ангиография, при които има показания за оперативна реваскуларизация според съвременните препоръки.
2. Данни за нарушения в лявокамерната функция (сегментна или дифузна хипокинезия до акинезия и дискинезия при ТТЕ), предизвикани от исхемична болест на сърцето и наличие на митрална регургитация, като резултат от тези промени.
3. Сигурни ехокардиографски данни за липса на морфологични промени по митралните клапни платна, които биха били индикация за първична митрална регургитация.
4. Възраст над 18 години.
5. Очаквана продължителност на живота не по-малко от 4 години.
6. Информирано съгласие за оперативна интервенция, подписано от пациента, след разясняване от страна на сърдечния екип за същността на процедурата и обработката на данните за целите на проучването.

Критерии за изключване от проучването:

1. Пациенти, които са в първите седем дни от острия стадий на миокарден инфаркт.
2. Митрална регургитация появила се в еволюцията на острия инфаркт на миокарда в резултат на механични усложнения – руптура на подклапни структури (папиларен мускул, една или повече хорди).
3. Нискостепенна МР, която не води до обременяване на левите сърдечни кухини и е без хемодинамична значимост.
4. ИМР комбинирана с морфологични промени по клапните платна и подклапния апарат, в резултат на които се изявява и първична митрална регургитация в комбинация с исхемичната такава.
5. Пациенти претърпели в миналото коронарна, клапна или друг вид сърдечна операция.
6. Наличие на общи или сърдечни страдания преценени, като абсолютно или относително противопоказание за сърдечна операция.
7. Пациенти с тежки придружаващи заболявания, поради които очакваната продължителност на живота е по-малко от 3 години.

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

IV.2. Ехокардиографски методи

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

Ехокардиографска оценка при включените в проучването пациенти е насочена към митралните клапни платна (морфология и функционални особености), подклапния апарат и митралния клапен пръстен. На базата на тези изследвания е определена степента на митрална регургитация при всеки отделен пациент, като е използван пулсов, непрекъснат и цветен доплер. Изследванията са извършени от парастернална позиция, апикална дву-, три- и четирикухинна позиция. Изследвани са размерите, обемите и функцията на лявата камера (ЛК), размерите и обемите на ляво предсърдие (ЛП).

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

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

ТТЕ оценка:

1. Размери на лява камера (ЛК) в систола и диастола от парастернална позиция по къса ос на ниво папиларни мускули;
2. Обеми на ЛК в крайна систола (ТСОЛК) и крайна диастола (ТДОЛК) от апикална 4-кухинна и 2-кухинна позиции, изчислени по метода на Simpson;
3. Размери и обем на ляво предсърдие (ЛП);
4. Изследвани са митралните клапни платна от парастернална и апикална позиции за изключване на морфологични промени;
5. Преценка за наличието и вида на тетеринг на платната;
6. Измерване на тентинг площ и тентинг височина;
7. Измерване степента на коаптация – коаптационна дължина (линия на коаптация);

8. Определяне степента на регургитация чрез полуколичествени и количествени методи:

- VC
- ERO и PO (RV)
- РФ (RF)

TEE оценка:

Когато образната диагностика на транссторакалната ехокардиография (TTE) не е оптимална за характеризиране на клапните проблеми на сърцето и установяване на хирургична стратегия, TEE е много полезна и може да я допълни. TEE помага за изключване на органична етиология при оценка на пациента с МР от исхемичен произход и осигурява високо качество на изображението поради близостта на трансдюсера до клапата, подклапния апарат и регургитационния джет.

IV.3. База данни на проучването

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

- ❖ със сравнително запазено медицинско състояние (А1 и В1) и
- ❖ със сравнително влошено медицинско състояние (А2 и В2).

За всеки пациент са записани и архивирани следните параметри:

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

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

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

Измерването на LVEDVi и LVESVi предоперативно, рано следоперативно и късно следоперативно е извършено при следния брой пациенти, разделени съответно на групи и подгрупи, показани в Табл. 4.1:

Табл. 4.1. Брой пациенти с измерени LVEDVi и LVESVi

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

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

Табл. 4.2. Брой пациенти с измерени LAVi

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

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

Табл. 4.3. Разпределение на пациентите по степен на MR

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

Броят на пациентите с измерена VC, Coaptation_Length, Tenting_Area, Tenting_Height, PISAr, EF при всяко от трите измервания по групи и подгрупи е посочен в Табл. 4.4:

Табл. 4.4. Брой пациенти с измерени VC, Coaptation_Length, Tenting_Area, Tenting_Height, PISAr и EF

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

Брой на пациентите с измерен RV във всяко от трите измервания е представен по групи и подгрупи в Табл. 4.5:

Табл. 4.5. Брой пациенти с измерен RV

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

Броят на пациентите с изчислена Forward_EF при всяко от трите измервания по групи и подгрупи е посочен в Табл. 4.6:

Табл. 4.6. Брой пациенти с измерена Forward EF %

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

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

Табл. 4.7. Брой пациенти с измерена RF

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

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

IV. 4. Алгоритми за класификация на пациенти със значима ИМР

Анализирани са всички 75-измервателни записа и пациентите са разделени на 4 групи: A1, A2, B1, B2. Това разделяне, обаче, не дава информация до каква степен всеки отделен пациент е подходящ за една от двете основни оперативни интервенции. Част от пациентите са много подходящи за дадената процедура и тяхната степен на принадлежност би била 1. Други пациенти не са подходящи за тази процедура и тяхната степен на принадлежност ще бъде 0. За останалите пациенти степента на принадлежност ще бъде между 0 и 1. Очевидно границите на множеството пациенти, които ще бъдат подложени на изолирана ревакуларизация (АКБ), не са ясни, а двусмислени. Същото се отнася и за пациентите от група А

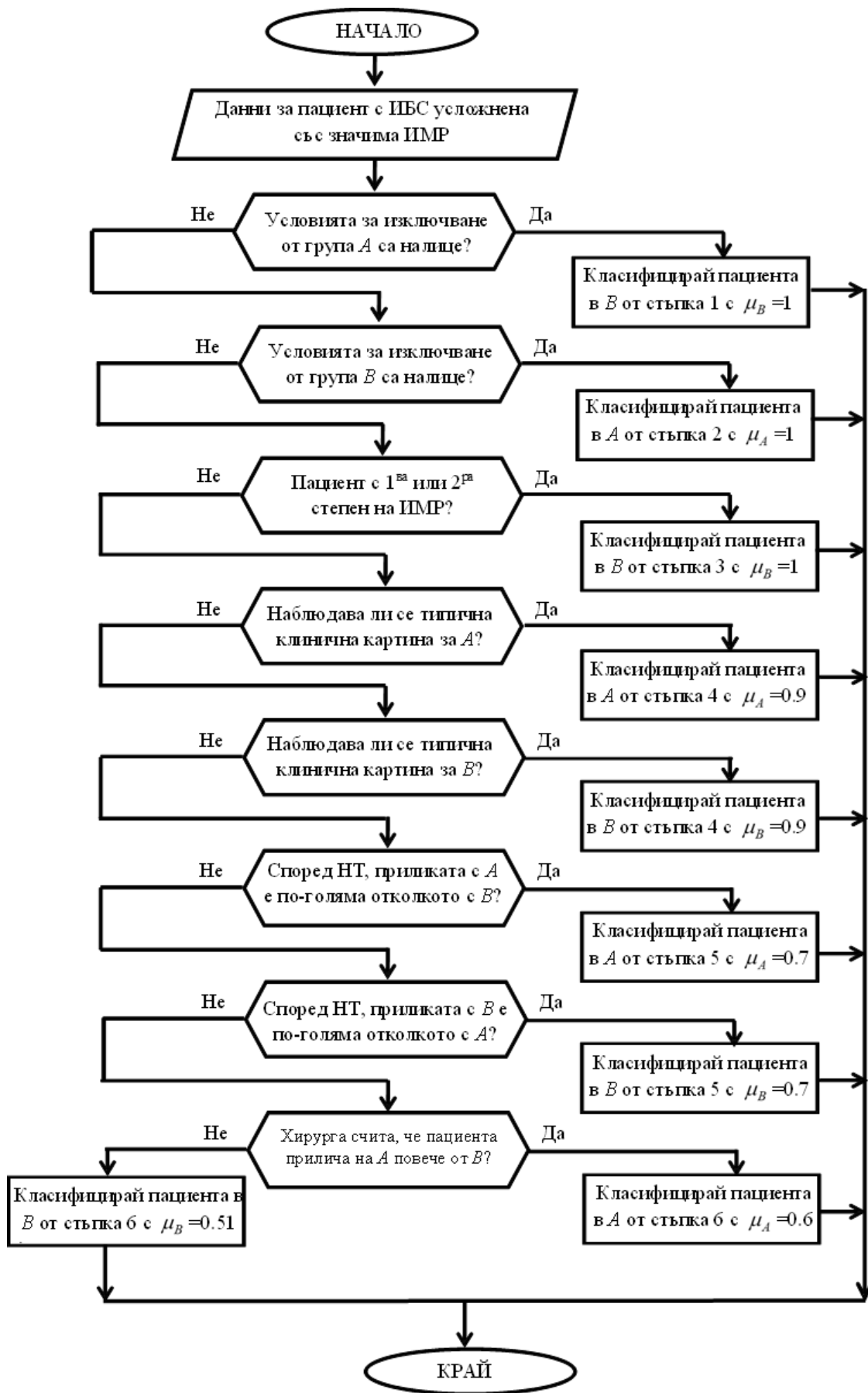
подложени на комбинирана операция. Това мотивира създаването на основен размит класификационен алгоритъм, който дава степента на принадлежност към групите А и В.

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

Целта на този алгоритъм е да се формира процесът на определяне на вида оперативно лечение на пациенти с ИБС, усложнена с ИМР, което може да бъде или изолирана реваскуларизация (АКБ), или реваскуларизация, комбинирана с реконструкция на митрална клапа (ПлМК + АКБ).

От информационна гледна точка този проблем може да се определи, като размито разделяне на пациентите с ИБС, усложнена с ИМР, на две групи - А (комбинирано лечение) и В (изолирана реваскуларизация). По време на класификацията трябва да намерим степента на принадлежност на пациента към групата, към която е класифициран (μ_A или μ_B).

Изборът на оперативно лечение се формализира с помощта на 6-стъпков основен алгоритъм (МА) (фиг. 1).



Фиг. 1. Основен алгоритъм за разпределяне на пациентите в групи А или В.

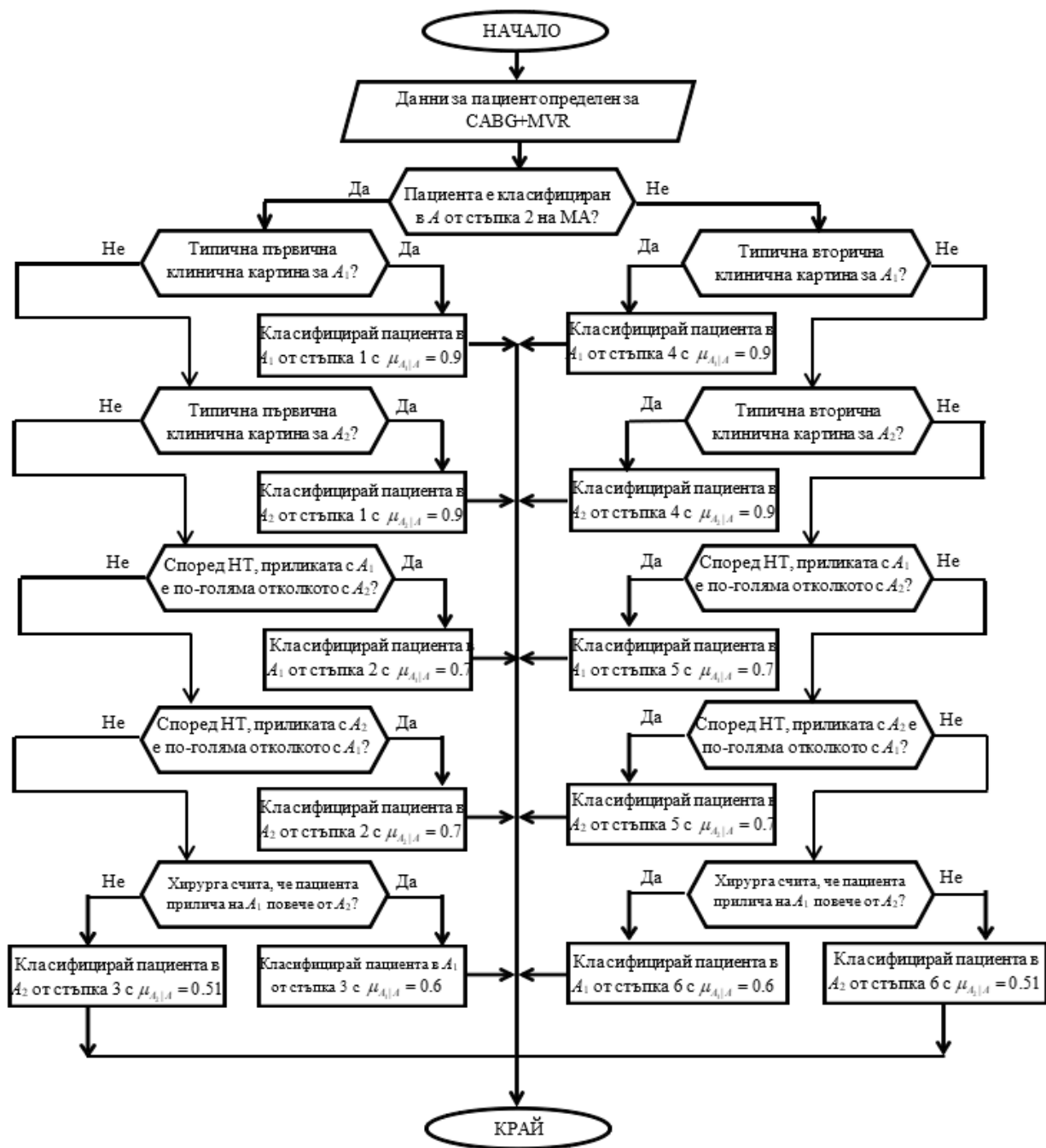
ИНФОРМАЦИОННО КЛАСИФИЦИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ ОТ ГРУПА А

Както беше описано по-горе група А е разделена на две относително хомогенни групи – A_1 и A_2 . Но пациентите в тях също не са с еднаква степен на принадлежност към съответната подгрупа. В подгрупа A_1 ще бъдат включени пациентите с по-добър общ и сърдечен статус. Целта на комбинираната операция е да се постигне възможно най-голямото подобрене на състоянието на сърцето (обратно ремоделиране на сърдечните структури), за да се върне пациента към нормален начин на живот. Подгрупа A_2 ще включи пациентите с по-увредени сърдечен и общ статус. Целта е да се приложи стратегията за комбинирана операция включваща ПЛМК, за да се постигне лечение на сърдечната недостатъчност, причинена от ИБС и МР. Очакванията към тези пациенти са да се спре или забави процесът на ремоделиране на левите сърдечни структури (лява камера и ляво предсърдие), а не толкова да се постигне обратното им ремоделиране.

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

По време на класификацията трябва да намерим степента на принадлежност на пациента към подгрупата, в която е класифициран, при условие че той със сигурност принадлежи към група А ($\mu_{A_1/A}$ или $\mu_{A_2/A}$).

За целта е създаден 6-стъпков РАЗМИТ СПОМАГАТЕЛЕН АЛГОРИТЪМ ЗА А (Auxiliary Algorithm for A) (AAA) и определяне на условната степен на принадлежност (фиг.2).



Фиг.2. РАЗМИТ СПОМАГАТЕЛЕН АЛГОРИТЪМ ЗА А (Auxiliary Algorithm for A) (AAA) и определяне на условната степен на принадлежност

Обосновката на AAA се основава на следните три медицински аспекта:

- ❖ Ако исхемичното ремоделиране на сърцето е в сравнително ранен стадий, тогава класификацията в подгрупа A_1 е несъмнена.

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

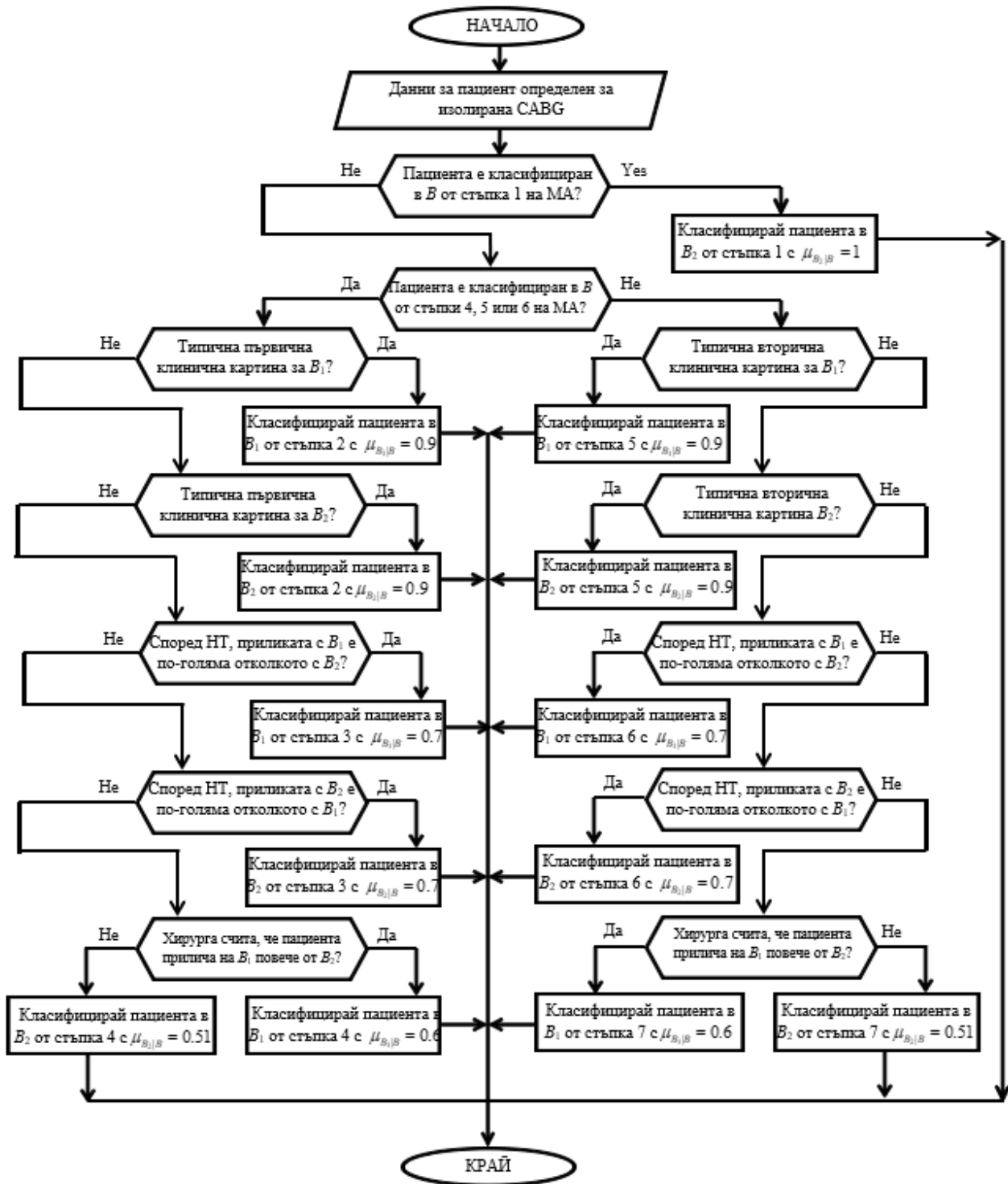
ИНФОРМАЦИОННО КЛАСИФИЦИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ ОТ ГРУПА В

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

В подгрупа B_1 ще бъдат включени пациентите със сравнително запазено общо състояние и функция на сърцето, при които очакванията са, че реваскуларизацията (без допълнителни рискове от комбинирана операция) ще доведе до значително подобряване на състоянието на сърцето (с евентуално последващо обратно ремоделиране на левите сърдечни структури), което ще позволи връщането на пациента към нормален начин на живот. Подгрупа B_2 ще включва пациенти със сравнително влошено състояние на сърцето и общ статус, със субективно оценена вероятна продължителност на живота под 4 години, при които целта е да се използва възможно най-малко инвазивната операция за лечение на ИБС и сърдечната недостатъчност, която е резултат от ИБС, усложнена с ИМР.

По време на класификацията трябва да се намери степента на принадлежност на пациента към подгрупата, в която е класифициран, при условие че последният със сигурност принадлежи към група В ($\mu_{B_1/V}$ или $\mu_{B_2/V}$).

Информационната задача за разделяне на пациентите от група В на две подгрупи е формирана с помощта на 7-стъпков спомагателен алгоритъм за В (фиг.3).



Фиг. 3. Информационната задача за разделяне на пациентите от група B на две подгрупи е формирана с помощта на 7-стъпков спомагателен алгоритъм за B.

Обосновката на ААВ се основава на следните шест медицински аспекта:

- ❖ Ако пациентът е класифициран в група В съгласно стъпка 1 на МА, тогава пациентът е със силно влошено медицинско състояние и класификацията в подгрупа В₂ е несъмнена;
- ❖ Ако исхемичното ремоделиране на сърцето е в ранен стадий, тогава класификацията в подгрупа В₁ е несъмнена за пациент, класифициран в група В съгласно стъпки 3, 4, 5 или 6 на МА;
- ❖ Ако исхемичното ремоделиране на сърцето е в сравнително напреднал стадий, тогава класификацията в подгрупа В₂ също е несъмнена за пациенти, класифицирани в група В съгласно стъпки 3, 4, 5 или 6 от МА;
- ❖ Ако пациента е класифициран в група В съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА, тогава той има значително по-високостепенна МР, отколкото ако е класифициран в група В съгласно стъпка 3 от МА. Следователно, ако исхемичното ремоделиране на сърцето е авансирало, тогава пациент класифициран в група В съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА, трябва да бъде класифициран в подгрупа В₂, докато пациент, класифициран в група В съгласно стъпка 3 от МА, трябва да бъде класифициран в подгрупа В₁;
- ❖ ИМР на пациент, класифициран в група В съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА, е значително по-нискостепенна от тази на пациент, класифициран в група А съгласно стъпка 2 от МА. Във втория случай обаче намаляването на МР е една от целите на оперативното лечение, докато в първия случай ИМР ще се третира като усложнение на изолираната реваскуларизация. Поради всички тези съображения типичните първични профили за подгрупи В₁ и В₂ са подобни на типичните първични профили за подгрупи А₁ и А₂.
- ❖ ИМР на пациент, класифициран в група В съгласно стъпка 3 от МА, е значително по-нискостепенна от тази на пациент, класифициран в група А съгласно стъпки 4, 5 или 6 от МА. Във втория случай обаче намаляването на ИМР е една от целите на оперативното лечение, докато в първия случай ИМР ще се третира като усложнение на изолираната реваскуларизация. Поради всички тези съображения типичните вторични профили за подгрупи В₁ и В₂ са подобни на типичните вторични профили за подгрупи А₁ и А₂.

ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА СТЕПЕНТА НА ПРИНАДЛЕЖНОСТ КЪМ ПОДГРУПАТА

Използваме мултипликативната *t*-норма (product t-norm) за изчисление степента на принадлежност към размито множество, което е пресечна точка на две други.

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

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

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

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

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

ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВОТО НА РАЗМИТИТЕ АЛГОРИТМИ

Както беше споменато в предишните раздели, предоперативните данни бяха подложени на МА, ААА и ААВ. Пациентите със степени на принадлежност към тяхната подгрупа, по-малки от 0.5, са обявени за аутлайери. Ниският праг би довел до създаването на по-големи, но по-малко хомогенни подгрупи от пациенти. Високият праг би довел до по-хомогенни, но по-малки подгрупи. Прагът от 0.5 е подходящ компромис между целите да се получат хомогенни подгрупи и да се получат големи подгрупи.

Всеки пациент, класифициран чрез стъпка 6 от МА, или стъпка 6 при ААА, или стъпка 4 при ААВ, се оказва аутлайер. Няма пациент класифициран чрез стъпка 3 на ААА. Единствените двама пациенти класифицирани чрез стъпка 7 на ААВ са близо до аутлайерите, без алгоритмите да могат да ги идентифицират точно, въпреки че тяхната степен на принадлежност от 0.51 е много близо до прага от 0.5.

МА е приложен върху общата извадка от 169 пациенти. От тях 87 са класифицирани в А, а 82 – в В. Изчислени са степените на принадлежност към А или В (μ_A или μ_B съответно) за всеки пациент.

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

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

От тези пациенти 16 (6 от подгрупа A_1 и 10 от подгрупа A_2) са обявени за аутлайери, тъй като съответната степен на принадлежност към техните подгрупи е по-ниска от 0.5

($\mu_{A_1}^{(A_1,i)} < 0.5$ или $\mu_{A_2}^{(A_2,i)} < 0.5$). Средната им степен на принадлежност е:

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

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

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

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

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

От тези пациенти 20 (6 от подгрупа В₁ и 14 от подгрупа В₂) са обявени за аутлайери, тъй като съответната степен на принадлежност към техните подгрупи е по-ниска от 0.5 ($\mu_{B_1}^{(B_1,i)} < 0.5$ или $\mu_{B_2}^{(B_2,i)} < 0.5$). Средната им степен на принадлежност е:

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

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

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

ААА е приложен върху извадката от 87 пациенти, класифицирани в А. От тях 34 са класифицирани в А₁ и 53 в А₂. Условните степени на принадлежност към А₁ или А₂

(μ_{A_1}/A или μ_{A_2}/A съответно) за всеки пациент от група А са изчислени с помощта на формула (4.2) или формула (4.3).

Всички 34-ма пациенти, класифицирани в група А₁, са допълнително обозначени с локални подгрупови индекси – (А1,1), (А1,2), ..., (А1,34). ААА класифицира 34-та пациенти в подгрупа А₁, както следва: 5 са

класифицирани в стъпка 1; 4 - в стъпка 2; нито един - в стъпка 3; 14 - в стъпка 4; 10 - в стъпка 5 и 1 - в стъпка 6. Средната степен на принадлежност към подгрупа A_1 е 0.660. От тези пациенти 6 принадлежат към подгрупа A_1 със степен на принадлежност по-ниска от 0.5 (< 0.5) и са определени като аутлайери, обозначени с (A1,29), (A1,30), ... , (A1,34). Тяхната средна степен на принадлежност е:

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

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

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

Средната степен на принадлежност към подгрупа A_1 е:

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

Всички 53-ма пациенти, класифицирани в група A_2 , са допълнително обозначени с локални подгрупови индекси - (A2,1), (A2,2), ..., (A2,53). AAA класифицира 53 пациенти в подгрупа A_2 , както следва: 12 са класифицирани в стъпка 1; 17 - в стъпка 2; нито един - в стъпка 3; 9 - в стъпка 4; 13 - в стъпка 5 и 2 - в стъпка 6. От тези пациенти 10 принадлежат към подгрупа A_2 със степен на принадлежност по-ниска от 0.5 (< 0.5) и са определени като аутлайери, обозначени с (A2,44), (A2,45), ... (A2,53). Тяхната средна степен на принадлежност е:

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

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

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

Средната степен на принадлежност към подгрупа A_2 е:

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

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

39-те пациенти, класифицирани в подгрупа B_2 , са допълнително обозначени с локални подгрупови индекси - (B2,1), (B2,2), ..., (B2,39). ААВ класифицира 39 пациенти в подгрупа B_2 , както следва: 10 бяха класифицирани в стъпка 1; 2 в стъпка 2; 13 в стъпка 3; 6 в стъпка 4; нито един в стъпка 5; 6 в стъпка 6 и 2 в стъпка 7. От тези пациенти 14 принадлежат към подгрупа B_2 със степен на принадлежност по-ниска от 0.5 (< 0.5) и са определени като аутлайери, обозначени с (B2,26), (B2,27), ... , (B2,39). Тяхната средна степен на принадлежност е:

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

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

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

Средната степен на принадлежност към подгрупа B_2 е:

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

СРАВНЕНИЕ С ДРУГИ КЛАСИФИКАТОРИ

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

Конструирахме 8 класификатора, обозначени от C1 до C8. Всички класификатори са Бейсови (Bayesian) с еднакви априорни вероятности класифициращи пациентите в един от четири класа - A_1 , A_2 , B_1 или B_2 . Когато максималната постериорна вероятност (posterior probability) е под 50%, пациентът се счита за аутлайер от A или B.

Ресубституционните грешки (resubstitution errors) на тези класификатори са изчислени с помощта на тестова извадка от 169 пациенти, разпределени както следва - 28 в A_1 ; 43 в A_2 ; 37 в B_1 и 23 в B_2 , с 16 аутлайери от група A и 22 аутлайери от група B.

При сравнението са използвани 15 дискретни и 12 непрекъснати дискретизирани признака от нашите база данни. (Номерацията на таблиците е съответна на дисертацията).

Грешките при класификатори от C1 до C8 са демонстрирани от Табл. 4.20 до Табл. 4.27.

Табл. 4.20. Модифицирана матрица на грешките за C_1

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

Табл. 4.21. Модифицирана матрица на грешките за C_2

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

Табл. 4.22. Модифицирана матрица на грешките за C_3

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

Табл. 4.23. Модифицирана матрица на грешките за C_4

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

Табл. 4.24. Модифицирана матрица на грешките за C_5

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

Табл. 4.25. Модифицирана матрица на грешките за C_6

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

Табл. 4.26. Модифицирана матрица на грешките за C_7

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

Табл. 4.27. Модифицирана матрица на грешките за C_8

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

Към сравнението сме добавили и разпределението на пациентите в четирите подгрупи и на базата на класически (неразмити) множества:

В Табл. 4.28 е показана модифицираната матрица на грешките при неразмити алгоритми.

Табл. 4.28. Модифицирана матрица на грешките за неразмити алгоритми

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

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

- 1) К1 – процент на не-отхвърлени пациенти от всички пациенти;
- 2) К2 – процент на коректно класифицирани пациенти от не-отхвърлените типични пациенти;
- 3) К3 – процент на коректно класифицирани аутлайери в групи А и В от не-отхвърлени аутлайери;
- 4) К4 – процентът на коректно класифицирани пациентите (както типични пациенти, така и аутлайери в групи А и В) от не-отхвърлените пациенти.

Сериозен недостатък на шест от Бейсовите класификатори е 2.5% отхвърлени пациенти, които не са класифицирани (първи ред от Табл. 4.30). Друг недостатък на всички Бейсови класификатори е, че между 9% и 14% от типичните пациенти не са класифицирани коректно (K2 във вторият ред на Табл. 4.30). Третият недостатък на Бейсовите класификатори е, че между 8% и 26% от отхвърлените пациенти не биха получили правилното лечение (виж K4 от четвъртият ред на Табл. 4.30). Въпреки това, главният проблем на Бейсовите класификатори, така както и неразмитите алгоритми, е изключително лошата диагностика на не-отхвърлените аутлайери (K3 е между 0% и 5% в третият ред на Табл. 4.30). Това създава трудности при оценката на характеристиките на подгрупите. Размитите алгоритми (последната колона на Табл. 4.30) показват отлична диференциация, както на типичните пациенти, така и на аутлайерите. Допълнително, размитите алгоритми са единственият подход, който осигурява мярка колко типични са пациентите за тяхната подгрупа. Тази мярка може да бъде използвана, като коефициент за тежест при оценка на характеристиките на подгрупите.

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

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

Бейсовите класификатори като цяло се различават от неразмитите и размитите алгоритми по друг важен, макар и нечислен аспект. Сърдечният екип (Heart Team) има изрична роля в прилагането на алгоритмите и няма никаква роля в Бейсовите класификатори.

V. Резултати и приложения на размитите стратификационни алгоритми

V.1. Създаване на пълна система от примери

В дисертационния труд сме показали пълна система от примери за всички възможни комбинации от изходи на алгоритмите МА, ААА и ААВ. Системата съдържа 49 примера, всеки от които показва конкретен или фиктивен пациент, класифициран от МА в една от групите А или В. Ако пациента е класифициран с група А, то е дадена класификацията в подгрупи А₁ и А₂ съгласно Алгоритъм ААА. Ако пациента е класифициран в група В, то е дадена класификацията в подгрупи В₁ и В₂ съгласно Алгоритъм ААВ.

Заглавието на всеки пример включва класификацията и стъпката от съответния алгоритъм. Например пример 18 е със заглавие „Пример за А_4; А1_6“ и означава, че разглеждания пациент е класифициран от МА в група А от стъпка 4. След това, същия пациент е класифициран от ААА в подгрупа А₁ от стъпка 6. Аналогично, пример 37 е със заглавие „Пример за В_5; В2_4“ и означава, че разглеждания пациент е класифициран от МА в група В от стъпка 5. След това, същия пациент е класифициран от ААВ в подгрупа В₂ от стъпка 4.

П1.19 Пример за А_4 ; А2_6

Разглеждаме пациент №169.

Първо, прилагаме МА (основния алгоритъм).

СТЪПКА 1 на МА:

Пациентът не е във влошено медицинско състояние и няма съпътстващи заболявания (на 64 години е).

Субективно оценената вероятна продължителност на живота е повече от 4 години.

Няма клинично силно изявена сърдечна недостатъчност (СН) и фракцията на изтласкване на лявата камера (EF%) е 36%, което е над критериалната стойност от 25%.

Пациентът е без установени противопоказания за операция с ЕКК и няма категорични показания за възможно най-малко инвазивна процедура.

Вижда се, че пациентът не изпълнява нито един от критериите за изключване от група А. Следователно, решението се отлага за следваща стъпка.

СТЪПКА 2 на МА:

Пациентът има умерена към високостепенна MR (2-ра към 3-та степен), но RV е 30 mL и VC е 4 mm. Следователно, пациента не отговаря на нито един от основните критерии за изключване от група В. Решението се отлага за следващата стъпка.

СТЪПКА 3 на МА:

Регургитацията при пациента е по-висока от умерена (2-ра към 3-ра степен), поради което пациентът не може да бъде изключен от група А и решението се отлага за следваща стъпка.

СТЪПКА 4 на МА:

Разглежда се типичността на първичния профил на пациента (даден в скобите), който е:

а) Умерена към високостепенна MR (2-ра до 3-та степен);

б) RV е 30 mL (поне 20 mL);

в) VC е 4 mm (поне 4 mm);

г) Тентинг площ 2.0 cm² (поне 1.5 cm²);

д) Тентинг височина 9 mm (поне 9 mm);

е) Коаптациялна линия 3 mm (до 4 mm);

ж) Наличие на симетричен тетеринг;

з) Субективно оценена очаквана продължителност на живота в продължение на 5 години.

Предоперативното състояние на пациента съвпада с типичния първичен профил за група А, Следователно, пациентът се класифицира в група А със степен на принадлежност 0.9 ($\mu_A = 0.9$). Алгоритъмът приключва.

Второ, прилагаме AAA (спомогателен алгоритъм за подгрупите в А).

СТЪПКА 1 от AAA:

Тъй като пациента е класифициран в група А от стъпка 4 на МА, то решението се отлага за следваща стъпка.

СТЪПКА 2 от AAA:

Тъй като пациента е класифициран в група А от стъпка 4 на МА, то решението се отлага за следваща стъпка.

СТЪПКА 3 от AAA:

Тъй като пациента е класифициран в група А от стъпка 4 на МА, то решението се отлага за следваща стъпка.

СТЪПКА 4 от AAA:

Тъй като пациента е класифициран в група А от стъпка 4 на МА, то се разглежда типичността на вторичния му профил, който е:

- а) Няма анамнеза за инфаркт на миокарда;
- б) EF е 36%;
- в) Представя се в сравнително добро общо състояние;
- г) Няма значими придружаващи заболявания, които да влошават прогнозата;
- д) LVEDVi е 81.43 mL/m² B.S.A.;
- е) LVESVi е 51.9 mL/m² B.S.A.;
- ж) LAVi е 39 mL/m² B.S.A.

Следователно, профилът на пациента не съвпада с типичния вторичен профил за А₁ по критерии б), д) и е). Профилът на пациента не съвпада и с

типичния вторичен профил за подгрупа A_2 по критерии а), б), в), г) и е). Решението се отлага за следващата стъпка.

СТЪПКА 5 от ААА:

НТ (Heart Team) не може да прецени консенсусно кой е типичният вторичен профил на пациента, поради факта, че неговата EF е много близка до 35% и има значително увеличен LVESVi, които го доближават до подгрупа A_2 , макар че по други показатели е близък до подгрупа A_1 . Решението се отлага за следваща стъпка.

СТЪПКА 6 от ААА:

Операцията хирург преценява (използвайки експертните си познания), че типичният вторичен профил за подгрупа A_2 е най-близък до състоянието на пациента. Следователно, пациента се класифицира в подгрупа A_2 с условна степен на принадлежност $0.51 (\mu_{A_2/A} = 0.51)$. Алгоритъмът приключва.

Трето, използвайки формула (3) пациента окончателно се класифицира в подгрупа A_2 със степен на принадлежност $0.459 (\mu_{A_2} = \mu_A \times \mu_{A_2/A} = 0.9 \times 0.51 = 0.459)$.

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

V.2. Формиране на размити извадки

Степените на принадлежност, разгледани по-горе, са характеристика на пациента, следователно те могат да бъдат приписани на стойностите на всеки от 57 параметъра, измерени за всеки пациент. Така че, след като степените на принадлежност са идентифицирани, можем да формираме различни размити извадки за всеки от 57-те медицински параметъра (от оригиналните 75 се изключват 20 идентификатори), записани за всеки пациент в базата данни.

Например, нека анализираме индекса на крайния диастолен обем на лявата камера (LVEDVi), измерен преди операцията (предоперативно) за всички пациенти, класифицирани в подгрупа B₂. Ще формираме две размити извадки - една за 25 пациенти без аутлайери, чийто $\mu_{B_2} \geq 0.5$ (означена

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

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

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

По същият начин сме анализирали всички останали параметри.

За да оценим ефекта от оперативната интервенция трябва да сравним следните двойки размити извадки: а) за всеки от 57-те медицински параметъра (оригиналните 75, без 20 идентификатори) за подгрупи A₁ и B₁; б) за всеки медицински параметър за подгрупи A₂ и B₂; в) за всеки тримерен параметър измерван предоперативно и късно следоперативно за дадената подгрупа; г) за всеки тримерен параметър измерван предоперативно и рано следоперативно за дадената подгрупа.

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

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

$\chi_{A_1,preop}^{in,LAVi} = \{ (32, 0.63), (26, 0.9), (29, 0.63), (70, 0.63), (35, 0.81), (30, 0.081), (20, 0.63), (26, 0.9), (35, 0.63), (27, 0.63), (42, 0.63), (29, 0.63), (40, 0.7), (24, 0.63), (39, 0.63), (34, 0.63), (35, 0.63), (88, 0.7), (37, 0.9), (54, 0.63), (68, 0.63), (38, 0.9), (30, 0.63), (26, 0.63), (39, 0.63), (43, 0.7), (23, 0.9), (32, 0.7) \}$

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

2. Формираме две размити извадки за B_1 – една за 37 пациенти без аутлайери, чиито (означена), и друга за 6 пациенти аутлайери, чиито (означена):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

По същият начин се конструират размити извадки за всеки медицински параметър рано следоперативно и късно следоперативно.

V.3. Оценка на ефекта от анулопластика при значима ИМР с метода на размити псевдо-контролни групи (MFPCG)

ПСЕВДО-КОНТРОЛНИ ГРУПИ

Понякога използването на контролна група е етично невъзможно. В такива случаи може да се използва псевдо-контролна група за да се установи относителното въздействие на медицинската процедура спрямо друга такава. В нашето изследване всички участници имат сходни медицински показания, но последните се различават достатъчно, така че пациентите да се стратифицират в две групи. Експерименталната група (група А) се формира от тези пациенти, които са най-подходящи за изследваната процедура (ПлМК) в допълнение към базово лечение (АКБ). Псевдо-контролната група (група В) съдържа останалите участници, към които да се прилага само базово лечение (АКБ) според най-добрите убеждения на лекуващия екип.

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

Формират се 4 размити извадки както следва:

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

- ❖ PC_0 е размита извадка, съдържаща стойностите на X и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група V_i преди изолираната процедура.
- ❖ E_e е размита извадка, съдържаща стойностите на X и техните степени на принадлежност към експерименталната група A_i късно след комбинираната операция.
- ❖ PC_e е размита извадка, съдържаща стойностите на X и техните степени на принадлежност към псевдо-контролната група V_i късно след изолираната процедура.

Ефектът на изследваното въздействие R върху избрания параметър X ще се търси по метода на размитата псевдо-контролна група (MFPCG, от английски Method of the Fuzzy Pseudo-Control Group). Там се тестват за еднаквост популациите P и Q както преди въздействията чрез размитите извадки E_0 и PC_0 , така и след въздействията чрез размитите извадки E_e и PC_e . Сравнението между установените статистически разлики преди и след въздействията ще покаже ефектът на R върху X .

ФОРМИРАНЕ НА РАЗЛИЧИЯТА МЕЖДУ ПОПУЛАЦИИТЕ

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

Аналогично, за псевдо-контролната група, извадковите размити числови характеристики на разпределението на X могат да се изчислят от размита Извадка 2 означени както следва: MPC – извадкова размита средна стойност в псевдо-контролната група; $MEDPC$ – извадкова размита медиана в псевдо-контролната група; $VARPC$ – извадкова размита дисперсия в псевдо-контролната група; $IQRPC$ – извадков размит интерквартилен обхват в псевдо-контролната група.

Статистическата значимост на различията между популациите от X се установява чрез 9 размити статистически Буутстрап теста:

Тест 1: Размит Буутстрап Куипер (Kuiper) тест за еднаквост на популационни разпределения;

Тест 2. Размит двустранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни средни стойности;

Тест 3. Размит едностранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни средни стойности;

Тест 4. Размит двустранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни медиани;

Тест 5. Размит едностранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни медиани;

Тест 6. Размит двустранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни дисперсии;

Тест 7. Размит едностранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни дисперсии;

Тест 8. Размит двустранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни интерквартилни обхвати;

Тест 9. Размит едностранен Буутстрап тест за еднаквост на популационни интерквартилни обхвати.

В Приложение П2 са показани пълните резултати от оценката на ефекта на анулопластиката върху два от най-важните интегрални диагностични параметъра обобщаващи ИМР и състоянието на пациентите: RF (регургитационната фракция в %) и MR (дискретен безразмерен параметър измерващ степента на Митралната Регургитация в 8-степенна скала). Оценката е получена чрез MFPCG.

От една страна, ефектът на анулопластиката е оценен чрез MFPCG при пациенти със сравнително запазено медицинско състояние, като са сравнени стойностите на двата параметъра при подгрупи A_1 и B_1 . Използвани са четири размити извадки за RF и четири размити извадки за MR.

От друга страна, същият ефект е оценен и при пациенти със сравнително влошено медицинско състояние, като поотделно са сравнени стойностите на MR и на RF при подгрупи A_2 и B_2 . Използвани са нови четири размити извадки за MR и нови четири размити извадки за RF.

Получените резултати консенсусно показват благоприятен и значим ефект на анулопластиката върху разглежданите параметри като при пациенти със сравнително запазено медицинско състояние така и при пациенти със сравнително влошено медицинско състояние.

VI. Изводи от направеното проучване

1. Алгоритмите приложени в настоящия труд изчисляват само максималния от четири възможни коефициента, който предопределя класификацията на пациента към дадена подгрупа.
2. Ако максимумът на μ е по-малък от 0.5, пациентът се счита за аутлайер и не участва в следващите изчисления. Така може да се оценят по-адекватно характеристиките на подгрупата.
3. Въз основа на различните степени на принадлежност може да се създаде различна стратификация на пациентите в групи и подгрупи, а оттам и до различна препоръка за лечение.
4. За целите на настоящото проучване се реши, че четири подгрупи са подходящ баланс между постигнатата хомогенност в подгрупите и размера на получените подгрупови извадки.

Други медицински колективи могат да решат да стратифицират пациентите в повече подгрупи, за да подобрят хомогенността на извадките. Този подход би бил адекватен, когато е налична по-голяма първоначална извадка.

VII. Претенции за приноси

В резултат на представената разработка се претендира за следните приноси:

1. За пациенти с ИБС усложнена с ИМР е създаден 6-стъпков размит алгоритъм (МА), който за индивидуален пациент идентифицира степените на принадлежност към две нехомогенни групи: А (АКБ и корекция на митрална клапа) или В (изолирана АКБ).
2. Създадени са два условни размити алгоритъма за хомогенизираща стратификация на всяка от групите А и В. Ако МА е класифицирал пациент в група А с пълна сигурност, то 6-стъпковият условен размит алгоритъм ААА изчислява условните степени на принадлежност на пациента към две хомогенни подгрупи по медицински статус: А₁ (сравнително запазен) или А₂ (сравнително увреден). Ако МА е класифицирал пациент в група В с пълна сигурност, то 7-стъпковият условен размит алгоритъм ААВ изчислява условните степени на принадлежност на пациента към две хомогенни подгрупи по медицински статус: В₁ (сравнително запазен) или В₂ (сравнително увреден).
3. Алгоритмите МА, ААА и ААВ са организирани в диагностично-стратифицираща система, която за индивидуален пациент с ИБС усложнена с ИМР определя подгрупата (А₁, А₂, В₁ или В₂) на пациента и неговата абсолютна степен на принадлежност към тази подгрупа.
4. Създадена е пълна система от 49 примера за всички възможни комбинации от изходи на алгоритмите МА, ААА и ААВ, която онагледява по медицински разбираем начин приложението на създадените размити алгоритми. В практически план подобна система улеснява и персонализира вземането на решения за подхода към комплицирана медицинска ситуация, каквато е ИБС усложнена с хронична значима ИМР.
5. Съществуващата в ККХ база данни на пациенти с ИБС усложнена с ИМР е актуализирана чрез добавяне на нови пациенти, разширяване с

нови медицински признаци и добавяне на изчисляемите от диагностично-стратифицираща система степени на принадлежност към групите и подгрупите, измерваща индивидуалната типичност на всеки пациент.

6. Чрез размития метод на псевдо-контролната група, статистически е доказано положителното влияние на анулопластиката върху интегралните параметри, регургитационната фракция и степента на МР. Методът сравнява размити извадки от измервания, където индивидуалната типичност на пациента е цифровизирана с неговата степен на принадлежност към съответната подгрупа, получена от диагностично-стратифициращата система.

VIII. Публикации към дисертацията

Във връзка с изследванията са направени следните публикации:

Panayotov P, Ivanova S, Panayotova D, Nikolova N, Mircheva L, Petrov V, Donchev N, Tenekedjiev K: Algorithms for formal stratification of patients with ischemic mitral regurgitation. *Scripta Scientifica Medica*: 2018, 50(4):33-38.

Natalia N, Panayotov P, Panayotova D, Ivanova S, Tenekedjiev K: Using Fuzzy Sets in Surgical Treatment Selection and Homogenizing Stratification of Patients with Significant Chronic Ischemic Mitral Regurgitation. *International Journal of Computational Intelligence Systems* 2019, 12(2):1075–1090.

Panayotov P, Slavov M, Panayotova D, Nikolova N. Surgical Treatment of Ischemic Mitral Regurgitation Triggers Reverse Remodeling of Left Heart Chambers. *Cardiology* [Internet]. 2016;134(2):254–254.

Panayotov P, Slavov M, Panayotova D, Nikolova N. Left Atrial Reverse Remodeling and Atrial Fibrillation after Combined Surgical Revascularization and Mitral Repair. *Cardiology* [Internet]. 2016;134(2):255–255.

