

На правах рукописи

НУРХАМЕТОВА АЛИНА АЗАТОВНА

**ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕГО ПОРАЖЕНИЯ
КОРОНАРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ
ПЕРЕД ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ АОРТАЛЬНОГО
КЛАПАНА**

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Имаев Тимур Эмвярович

доктор медицинских наук, профессор

Агеев Фаиль Таипович

Официальные оппоненты:

Абугов Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения рентгенохирургии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского».

Калашников Виктор Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом кардиологии и сосудистой хирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Галяутдинов Дамир Мажитович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень разработанности проблемы

Прогрессирующее старение населения обуславливает повышение встречаемости дегенеративного поражения аортального клапана (АК) с развитием стеноза тяжелой степени. Вместе с этим растет доля больных с тяжелым аортальным стенозом (АС) и сопутствующей патологией коронарных артерий (КА), что актуализирует вопрос оптимальной стратегии хирургического лечения в этой группе коморбидных больных. Сложности в определении оптимального подхода заключаются в ограничениях верификации ишемии миокарда у больных с тяжелым АС. Единственным используемым критерием необходимости реваскуляризации миокарда является ангиографическая характеристика выраженности стеноза.

В настоящий момент в клинической практике преобладает практика предварительного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) перед операцией транскатетерной имплантации АК (ТИАК) при стенозе проксимальных сегментов КА более 70 %, что поддерживается текущими международными клиническими рекомендациями [F.J. Neumann, 2019]. Целесообразность такого подхода, на наш взгляд, не очевидна и имеет свои недостатки. Наиболее важным, из которых является риск кровотечений при оперативном вмешательстве на фоне ЧКВ-опосредованной усиленной антиагрегантной терапии. Потенциальные преимущества в виде снижения риска ишемических событий в периоперационном периоде и улучшения клинического статуса после операции не доказаны. Данные литературы по этому вопросу ограничены несколькими исследованиями, которые демонстрируют отсутствие преимуществ стратегии предварительной ЧКВ перед ТИАК [T. Patterson, 2021]. Требуется проведение дополнительных исследований с подробным изучением нежелательных исходов и их предикторов, что может позволить определить алгоритм оптимальной тактики лечения сопутствующей патологии КА у кандидатов на ТИАК.

Цель исследования

Оптимизировать тактику лечения сопутствующего поражения коронарного русла у больных с тяжелым аортальным стенозом перед операцией транскатетерной имплантации аортального клапана

Задачи исследования

1. Определить частоту и ассоциированные факторы риска развития периоперационного повреждения миокарда при операции транскатетерной имплантации аортального клапана у больных со стенозом проксимальных сегментов коронарных артерий более 70 %.
2. Определить частоту и ассоциированные факторы риска развития кровотечений, требующих гемотрансфузии при операции транскатетерной имплантации аортального клапана у больных со стенозом проксимальных сегментов коронарных артерий более 70 %.
3. Оценить и сравнить госпитальную летальность, риски периоперационного повреждения миокарда и кровотечений, требующих гемотрансфузии при транскатетерной имплантации аортального клапана у больных со стенозом проксимальных сегментов коронарных артерий более 70 % в зависимости от проведения предварительного чрескожного коронарного вмешательства.
4. Оценить и сравнить летальность, частоту развития инфаркта миокарда и риск кровотечений в отдаленном периоде после транскатетерной имплантации аортального клапана у больных со стенозом проксимальных сегментов коронарных артерий более 70 % в зависимости от проведения предварительного чрескожного коронарного вмешательства.

Научная новизна работы

Впервые в России проведен обобщенный анализ эффективности и безопасности выполнения операции ТИАК у больных со стенозом проксимальных сегментов КА более 70 %. На основании сравнительного анализа госпитальных и отдаленных клинических результатов ТИАК в зависимости от предварительной

эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (ЧКВ) сформулирован алгоритм тактики лечения больных с тяжелым АС и стенозом проксимальных сегментов КА более 70 %.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые предложены прогностические модели с критериями повышенного риска нежелательных событий при предварительной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (ЧКВ) у больных со стенозом проксимальных сегментов КА более 70 %, направляемых на операцию ТИАК. Предложен оптимизированный алгоритм лечения сопутствующего поражения коронарного русла у больных с АС перед операцией ТИАК, который внедрен в клиническую практику отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Одноцентровое ретроспективное исследование выполнено на базе института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. В исследование включено 270 пациентов с тяжелым АС и сопутствующим поражением КА, перенесших ТИАК в период с 2016 г. по 2021 г. У части исследуемых хирургическое лечение было выполнено без предварительного ЧКВ (n = 70, группа 1). У остальных пациентов ТИАК проводилась после предварительного ЧКВ (n = 200, группа 2). С целью получения сопоставимых групп по клинико-демографическим параметрам была выполнена псевдорандомизация, сформировано 2 группы по 68 пациентов. Проведена сравнительная оценка госпитальных и отдаленных клинических результатов в указанных группах. Подробна изучена частота развития и факторы риска периоперационного повреждения миокарда (ППМ) и кровотечений, требующих гемотрансфузии. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 26 и StatTech v. 2.8.8.

Положения, выносимые на защиту

1. Предварительное ЧКВ у больных с тяжелым АС и сопутствующим стенозом проксимальных сегментов КА более 70 % не снижает вероятность развития ППМ при операции ТИАК.
2. Предварительное ЧКВ у больных с тяжелым АС и сопутствующим стенозом проксимальных сегментов КА более 70 % с последующей ТИАК увеличивает риск развития кровотечений как на госпитальном этапе, так и в отдаленном послеоперационном периоде.
3. Предварительное ЧКВ у больных с тяжелым АС и сопутствующим стенозом проксимальных сегментов КА более 70 % с последующей ТИАК не влияет на прогноз жизни и не снижает риск развития инфаркта миокарда (ИМ) в отдаленном периоде после операции в сравнении с ТИАК без предшествующей ЧКВ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования определяется анализом результатов лечения достаточного количества пациентов и основана на применении современных методов статистической обработки данных, полученных в ходе проведения клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Результаты исследования, выводы и рекомендации изложены в диссертации полном объеме и подкреплены иллюстративным материалом (таблицы и рисунки).

Автором проведен отбор больных согласно критериям включения и исключения. Автором выполнен осмотр/опрос исследуемых, сбор анамнестических, клинических, лабораторных данных, анализ результатов всех инструментальных исследований, создана база данных для статистической обработки материала, проведен анализ и научная интерпретация полученных данных, подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 190 публикаций отечественных и зарубежных

авторов, списка иллюстративного материала. Диссертация изложена на 119 страницах печатного текста, иллюстрирована 11 рисунками и 11 таблицами.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на следующих конференциях, съездах, конгрессах: XIV Международная научно-практическая конференция «Гибридные технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, Россия, 2023), Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2023» (Москва, Россия, 2023).

Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 31 августа 2023 г. (протокол № 104). Диссертация рекомендована к защите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол исследования

Исследование ретроспективное, одноцентровое. В период с 01.01.2016 г. по 01.01.2021 г. в институт клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России было госпитализировано 1046 больных с тяжелым АС для проведения операции первичной ТИАК.

Критерии включения: больные старше 65-ти лет; диагноз тяжелого АС, установленный с учетом критериев, описанных в международных рекомендациях 2009 и 2014 гг.; наличие сопутствующей ишемической болезни сердца: поражение одной или нескольких КА 1-го порядка со стенозом более 70 % и/или случаи рестеноза стента с сужением просвета более 70 % или тромбоза стента, а также дисфункция шунта со стенозом более 50 % при одновременном наличии гемодинамически значимого стеноза нативной КА; наличие письменного информированного согласия больного на включение в исследование.

Критерии исключения: больные с другой клапанной патологией, требующей хирургического лечения; состояния, сопровождающиеся неблагоприятным прогнозом в течение 12-ти месяцев; операция ТИАК выполнялась трансапикальным доступом.

Критериям включения и исключения соответствовало 276 больных из всех 1046 больных с тяжелым АС, госпитализированных для проведения операции первичной ТИАК. Предварительное ЧКВ было выполнено 206 больным. ТИАК в этой группе больных выполнялась в разные сроки от предварительной ЧКВ, с максимальным сроком – 6 месяцев между первичной ЧКВ и ТИАК. Из 206 больных, которым было выполнено предварительное ЧКВ, умерло 6 больных в разные сроки после ЧКВ. ТИАК было выполнено 270 больным, которые составили анализируемую когорту «Таблица 1». В этой группе больных выполнен анализ госпитальных результатов на основании сведений из медицинской документации. Выполнен анализ частоты развития кровотечений, требующих гемотрансфузии, и ППМ, а также поиска факторов риска указанных событий. ППМ диагностировался с помощью анализа крови на определение уровня МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) в течение 18 – 24 часов после операции, диагноз устанавливался при повышении КФК-МВ более 7 нг/мл и отсутствии инструментальных признаков повреждения миокарда, свидетельствующих в пользу инфаркта миокарда.

Таблица 1 – Основные исходные клинико-демографические характеристики больных

Параметр	Значение, (n = 270)
Возраст, лет, М ± SD	77,7 ± 7,2
Мужской пол, n (%)	124 (45,9)
Ожирение, n (%)	115 (42,6)
Сахарный диабет, n (%)	60 (22,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	258 (95,6)
Курение в анамнезе, n (%)	34 (12,6)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	17 (6,3)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	71 (26,3)
ФВ ЛЖ < 40 %, n (%)	72 (26,7)
ЧКВ перед ТИАК, n (%)	206 (76,3)
Недавнее ЧКВ (до 30-ти суток), n (%)	106 (51,5)
КШ в анамнезе, n (%)	10 (3,7)
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	101 (37,4)

Продолжение таблицы 1

Параметр	Значение, (n = 270)
Фибрилляция предсердий, n (%)	83 (30,7)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	244 (90,4)
Легочная гипертензия, n (%)	140 (51,9)
ОНМК в анамнезе, n (%)	32 (11,9)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	67 (24,8)
Риск по EuroSCORE II (%), Me [Q1; Q3]	3,2 [1,9; 5,9]

Примечание – М – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КШ – коронарное шунтирование, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, EuroSCORE II – EuroSCORE – Европейская система для оценки риска при кардиохирургических операциях, Me – медиана, Q1:Q3 – интерквартильный размах

Далее анализируемая группа из 270 пациентов была разделена на две подгруппы в зависимости от выполнения предварительного ЧКВ: без предварительного ЧКВ (n = 70, группа 1) и с предварительным ЧКВ (n = 200, группа 2). Учитывая существенные различия в исходных клинико-демографических параметрах с целью получения сопоставимых групп выполнена псевдорандомизация. Таким образом получено 2 группы по 68 пациентов, сопоставимых по основным исходным характеристикам «Таблица 2».

Таблица 2 – Исходная клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

Параметр	Группа 1 (n = 68)	Группа 2 (n = 68)	p
Возраст, лет, M ± SD	77,4 ± 6,4	78,6 ± 7,7	0,331
Мужской пол, n (%)	28 (41,2)	29 (42,6)	0,862
Ожирение, n (%)	23 (33,8)	25 (36,8)	0,720
Сахарный диабет, n (%)	17 (25,0)	16 (23,5)	0,841
Артериальная гипертензия, n (%)	63 (92,6)	60 (88,2)	0,382
Курение в анамнезе, n (%)	7 (10,3)	12 (17,6)	0,216
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	5 (7,4)	5 (7,4)	1,0
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	13 (19,1)	17 (25,0)	0,408
ФВ ЛЖ (< 40 %), n (%)	16 (23,5)	20 (29,4)	0,437
ЧКВ в анамнезе, n (%)	6 (8,8)	68 (100)	< 0,001
ЧКВ перед ТИАК (до 30-ти суток), n (%)	0	46 (67,6)	< 0,001

Продолжение таблицы 2

Параметр	Группа 1 (n = 68)	Группа 2 (n = 68)	p
КШ в анамнезе, n (%)	2 (2,9)	2 (2,9)	1,0
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	26 (38,2)	34 (50,0)	0,167
Фибрилляция предсердий, n (%)	22 (32,4)	25 (36,8)	0,589
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	58 (85,3)	61 (89,7)	0,437
Легочная гипертензия, n (%)	32 (47,1)	31 (45,6)	0,863
ОНМК в анамнезе, n (%)	10 (14,7)	5 (7,4)	0,171
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	14 (20,6)	11 (16,2)	0,507
Риск по EuroSCORE II (%), Me [Q1; Q3]	3,1 [2,2; 5,1]	3,3 [2,5; 6,2]	0,315
Режимы антитромботической терапии			
ДААТ, n (%)	0	51 (75,0)	< 0,001
Антикоагулянтная терапия, n (%)	22 (32,4)	19 (27,9)	0,576

Примечание – ДААТ – двойная антиагрегантная терапия

В отдаленном периоде после операции ТИАК (1 год и более) сведения получены методом анкетирования больных и/или их родственников (телефонный опрос, почтовый опрос) со сбором жалоб и анамнеза, анализом и интерпретацией данных предоставленной медицинской документации. Летальный исход и его причина устанавливались со слов родственников и/или на основании предоставленных данных медицинской документации. В случае отсутствия данных причина смерти обозначалась как «неустановленная». Сведения получены у 77,9 % больных из 1-й группы и 85,3 % больных из 2-й группы. Выполнен анализ клинических результатов. Медиана наблюдения составила 40 [30,5; 51] месяцев. В качестве конечной точки в отдаленном периоде изучены: смертность, ИМ, кровотечения (2 и > по BARC).

К особенностям анализируемой когорты больных следует отнести тот факт, что у большинства больных, перенесших предварительное ЧКВ в течение предшествующих 6-ти месяцев, была продолжена ДААТ (n = 150), и операция ТИАК проводилась на фоне ДААТ. Терапия антикоагулянтами (при наличии показаний) отменялась в стандартные сроки без перехода на терапию парентеральными антикоагулянтами, у 36,1 % больных проводилась терапия

«моста» ($n = 30$). Антикоагулянтную терапию возобновляли после достижения гемостаза.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили при помощи статистического пакета прикладных программ SPSS 26.0 (IBM, США) и MS Excel 2010 (США), а также программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Перед началом анализа количественных данных, проводилась их проверка на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова-Смирнова). При распределении, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), а при существенном отклонении от нормального распределения использовали медиану (Me) и интерквартильный размах [$Q1 - Q3$]. Для клинически значимых эффектов рассчитывали отношение шансов ($ОШ$) с его 95 % доверительным интервалом ($ДИ$). В случае, если количество исходов в одной из групп равно нулю, то использована поправка Холдейн-Эксомба. При сравнении двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни или параметрический критерий Стьюдента с апостериорным анализом с помощью критерия Тьюки при одинаковом размере групп или критерия Шеффе при различном размере групп. Для сравнения долей в двух и более независимых группах использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Выживаемость после операции оценивали с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения изучаемых клинических результатов между группами использовали лог-ранк тест (log-rank test). С целью формирования исследуемых групп проводилась псевдорандомизация, с помощью которой получены сопоставимые по исходным клинико-демографическим и ангиографическим параметрам группы. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости

количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ППМ диагностировано у 61 больного (22,6 %), у остальных 209 данных за ППМ не получено. Среднее значения уровня КФК-МВ составило 3,9 нг/мл [2,2; 6,7]. Выполнен сравнительный анализ влияния исходных клинико-демографических параметров на развитие ППМ. Для решения этой задачи из общего числа, исследуемые больные разделены на 2 группы: в первую группу ($n = 61$) вошли больные с ППМ (КФК-МВ ≥ 7 нг/мл), во вторую ($n = 209$) – больные без признаков ППМ. Изучаемые количественные параметры переведены в качественные с разделением на соответствующие категории. Выполнен анализ предикторов ППМ с помощью статистического анализа. Основные факторы, сопровождающиеся повышением вероятности развития ППМ, отражены в «Таблице 3».

Таблица 3 – Факторы, ассоциированные с развитием периперационного повреждения миокарда (ОШ более 1,5)

Параметр	ОШ	95 % ДИ	p
Недавнее ЧКВ (до 30-ти суток)	2,1	1,2 – 3,7	0,011
Толщина задней стенки ЛЖ > 1,5 см	2,0	0,9 – 4,4	0,090
Толщина межжелудочковой перегородки > 1,5 см	1,8	0,9 – 3,6	0,110
Курение в анамнезе	1,8	0,8 – 3,9	0,145
Стеноз внутренней сонной артерии > 50 %	1,5	0,8 – 2,6	0,209
Биопротез «CoreValve»	1,5	0,8 – 2,6	0,228
Хроническая обструктивная болезнь легких	2,0	0,7 – 5,5	0,229
Артериальная гипертензия	2,3	0,5 – 10,3	0,376
КШ в анамнезе	1,5	0,4 – 5,9	0,699

Все полученные факторы, ассоциированные с развитием ППМ, были включены в многофакторную модель методом бинарной логистической регрессии.

Полученные результаты представлены в математической модели, прогнозирующей вероятность развития ППМ:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \% \quad (1)$$

где $z = -2,210 + 0,708X$ (Курящий) + $0,802X$ (Недавнее ЧКВ – до 30-ти суток) + $0,557X$ (Биопротез «CoreValve») + $0,508X$ (Стеноз внутренней сонной артерии > 50 %);

e – число Эйлера;

P – вероятность повреждения миокарда;

X – (Курящий) – (0 – нет, 1 – да);

X – (Недавнее ЧКВ – до 30-ти суток) – (0 – нет, 1 – да);

X – (Биопротез «CoreValve») – (0 – нет, 1 – да);

X – (Стеноз внутренней сонной артерии > 50 %) (0 – нет, 1 – да).

Характеристики факторов риска, используемых в модели, с вероятностью ППМ описаны в «Таблице 4».

Таблица 4 – Характеристики связи факторов риска модели с вероятностью периоперационного повреждения миокарда

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОШ; 95 % ДИ	p	ОШ; 95 % ДИ	p
Курение в анамнезе	1,8; 0,8 – 3,9	0,149	2,0; 0,9 – 4,7	0,094
Недавнее ЧКВ (до 30-ти суток)	2,1; 1,2 – 3,7	0,012	2,2; 1,2 – 4,0	0,008
Биопротез «CoreValve»	1,4; 0,8 – 2,6	0,229	1,7; 0,9 – 3,3	0,083
Стеноз внутренней сонной артерии > 50 %	1,5; 0,8 – 2,6	0,210	1,7; 0,9 – 3,0	0,098

При оценке зависимости вероятности ППМ от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая «Рисунок 1».

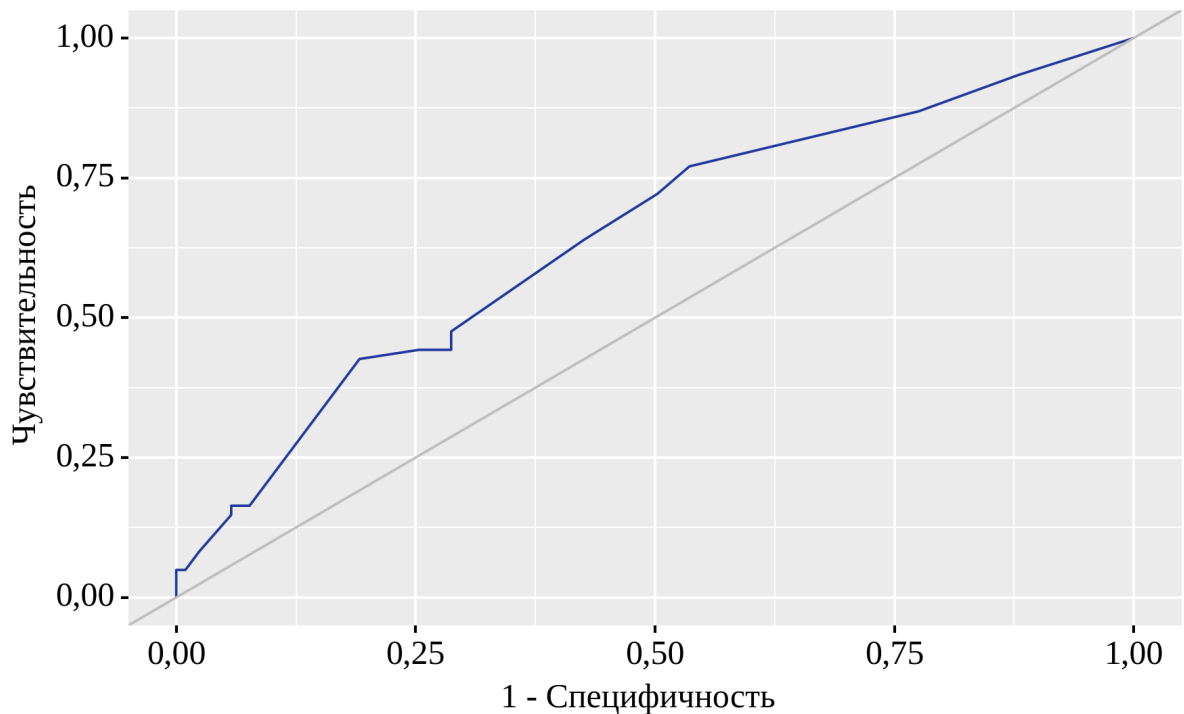


Рисунок 1 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности периоперационного повреждения миокарда от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,645 \pm 0,042$ с 95 % ДИ: 0,563 – 0,728. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,299. Чувствительность и специфичность модели составили 42,6 % и 80,9 % соответственно. При значении $P < 0,299$ риск ППМ, прогнозируется как низкий, а при значении $P \geq 0,299$ – как высокий.

Частота развития кровотечений, требующих гемотрансфузии составила 9,3 % ($n = 25$). Выполнен анализ факторов риска развития кровотечений, требующих гемотрансфузии. Для этого мы разделили больных на 2 группы, соответственно указанному событию: в первую группу вошло 25 больных, во вторую – оставшиеся 245 больных. Выполнен анализ предикторов кровотечений, требующих гемотрансфузии, с помощью статистического анализа. Основные факторы, сопровождающиеся повышением вероятности развития кровотечений, требующих гемотрансфузии, отражены в «Таблице 5».

Таблица 5 – Факторы, ассоциированные с развитием послеоперационного кровотечения (при ОШ более 1,5)

Фактор	ОШ	95 % ДИ	p
Анемия исходно	7,3	1,4 – 38,1	0,013
Хроническая почечная недостаточность	5,2	1,2 – 22,5	0,036
ОНМК в анамнезе	4,7	1,0 – 21,9	0,066
ДААТ	4,0	0,8 – 20,7	0,076
Критический стеноз АК (площадь отверстия АК $\leq 0,6 \text{ см}^2$)	3,7	0,4 – 31,2	0,268
Женский пол	2,4	0,5 – 12,3	0,465
Легочная гипертензия	1,8	0,4 – 7,8	0,489
Антикоагулянтная терапия	1,6	0,7 – 3,7	0,293
Кровотечения в анамнезе	1,5	0,2 – 13,0	0,729

Наиболее значимые факторы (ОШ более 3,0), ассоциированные с развитием кровотечений, требующих гемотрансфузии, были включены в многофакторную модель методом бинарной логистической регрессии. Полученные результаты представлены в математической модели, прогнозирующей вероятность развития кровотечений, требующих гемотрансфузии:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \% \quad (1)$$

где $z = -5,868 + 1,419X$ (Хроническая почечная недостаточность) + $1,609X$ (ОНМК в анамнезе) + $0,984X$ (Критический стеноз АК – $AVA \leq 0,6 \text{ см}^2$) + $1,226X$ (Анемия исходно) + $1,551X$ (ДААТ);

e – число Эйлера;

P – вероятность гемотрансфузии;

Хроническая почечная недостаточность – (0 – нет, 1 – да);

ОНМК в анамнезе – (0 – нет, 1 – да);

Критический стеноз АК – $AVA \leq 0,6 \text{ см}^2$ – (0 – нет, 1 – да);

Анемия исходно – (0 – нет, 1 – да);

ДААТ – (0 – нет, 1 – да).

Характеристики факторов риска, используемых в модели, с вероятностью гемотрансфузии описаны в «Таблице 6».

Таблица 6 – Характеристики связи факторов риска модели с вероятностью гемотрансфузии

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОШ; 95 % ДИ	p	ОШ; 95 % ДИ	p
Хроническая почечная недостаточность	5,2; 1,2 – 22,5	0,028	4,1; 0,7 – 23,6	0,110
ОНМК в анамнезе	4,7; 1,0 – 21,9	0,048	4,9; 0,8 – 31,4	0,086
Критический стеноз АК (площадь отверстия АК \leq 0,6 см ²)	3,7; 0,4 – 31,2	0,227	2,7; 0,3 – 26,2	0,398
Анемия исходно	7,3; 1,4 – 38,1	0,018	3,4; 0,5 – 21,9	0,197
ДААТ	4,0; 0,8 – 20,7	0,096	4,7; 0,8 – 28,4	0,090

При оценке зависимости вероятности переливание крови от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая «Рисунок 2».

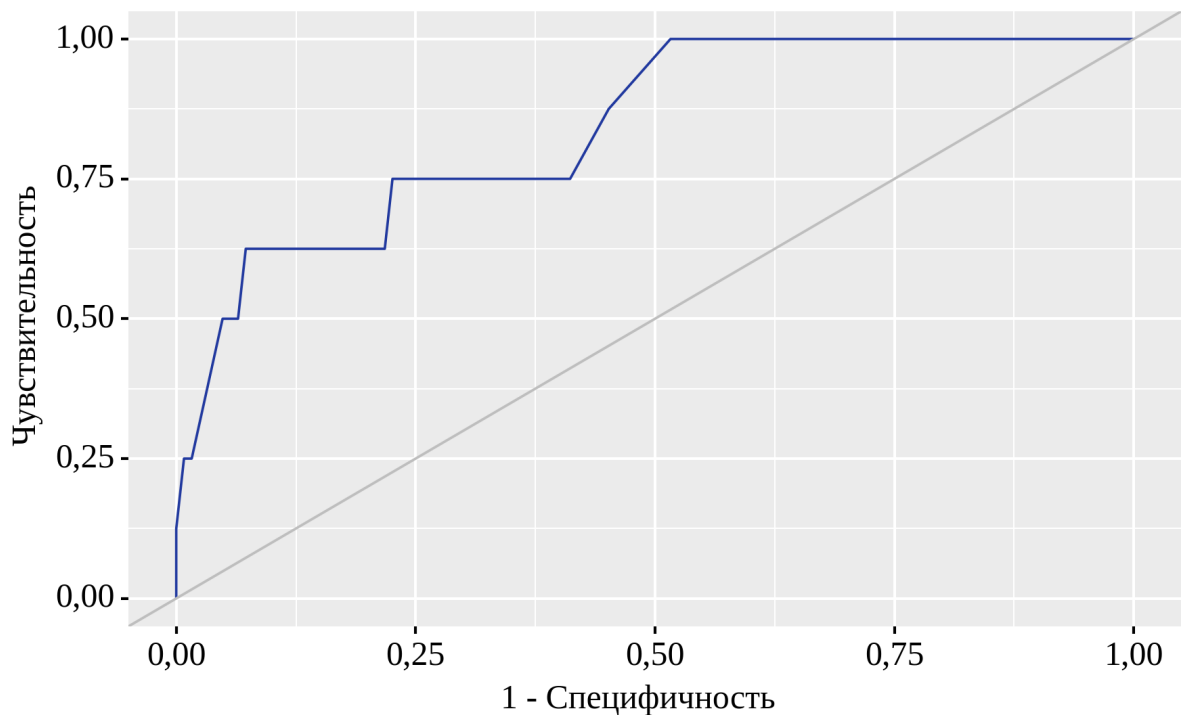


Рисунок 2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности гемотрансфузии от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,841 \pm 0,089$ с 95 % ДИ $0,667 - 1,000$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $0,151$. Кровотечение, требующее гемотрансфузии, прогнозировалось при значении логистической функции P выше $0,151$ или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили $62,5$ и $92,7$ % соответственно. При значении $P < 0,151$ риск кровотечения, требующего гемотрансфузии, прогнозируется как низкий, а при значении $P \geq 0,151$ – как высокий.

Одной из главных задач исследования была сравнительная оценка двух стратегий хирургического лечения больных с тяжелым АС и сопутствующей патологией КА в исходно сопоставимых группах («Таблица 2»). Выполнен сравнительный анализ госпитальных результатов, отражены в «Таблице 7».

Следует отметить, что по тяжести поражения АК и КА обе группы не различались, интраоперационные характеристики также были сопоставимы по ряду ключевых параметров, в том числе по времени длительности вмешательства, частоте использования высокочастотной стимуляции правого желудочка, типу используемых биопротезов АК и хирургического доступа.

Таблица 7 – Госпитальные результаты

Параметр	Группа 1 (n = 68)	Группа 2 (n = 68)	p
Госпитальная летальность, n (%)	1 (1,5)	0	1,0
Нестабильная стенокардия, n (%)	1 (1,5)	0	1,0
ППМ, n (%)	15 (22,1)	13 (19,1)	0,672
Периоперационный ИМ, n (%)	0	0	1,0
Делирий, n (%)	6 (8,8)	2 (2,9)	0,274
ОНМК, n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)	1,0
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (16,2)	15 (22,1)	0,384
Фибрилляция желудочков (интраоперационно), n (%)	3 (4,4)	2 (2,9)	1,0
Инотропная поддержка, n (%)	2 (2,9)	2 (2,9)	1,0
Новая блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	17 (25,0)	15 (22,1)	0,686
Имплантиция электрокардиостимулятора, n (%)	7 (10,3)	3 (4,4)	0,189

Продолжение таблицы 7

Параметр	Группа 1 (n = 68)	Группа 2 (n = 68)	p
Кровотечение, n (%)	1 (1,5)	13 (9,1)	0,001
Кровотечение, требующее гемотрансфузии, n (%)	0	8 (11,8)	0,006
Острое повреждение почек, n (%)	9 (13,2)	13 (19,1)	0,352

При анализе госпитальных результатов зарегистрирован 1 летальный исход у больных из группы 1 вследствие отсроченной обструкции устья КА с развитием крупноочагового ИМ на 5-е сутки после операции. Частота кардиальных ишемических событий, в том числе ППМ не различалась. Отмечены существенные различия по частоте развития любых кровотечений, в том числе кровотечений, требующих гемотрансфузии.

Частота развития ИМ и ЧКВ в послеоперационном периоде не различались. Статистически значимые различия были получены по частоте развития кровотечений – вероятность развития кровотечения в группе 2 была выше в 12 раз (ОШ = 12,2; 95 % ДИ 1,5 – 97,9, p = 0,001). Отдаленные результаты представлены в «Таблице 8».

Таблица 8 – Отдаленные результаты

Параметр	Группа 1, (n = 53)	Группа 2, (n = 58)	p
Летальность от всех причин, n (%)	8 (15,1)	8 (13,8)	0,845
Летальность от сердечно-сосудистых причин, n (%)	7 (13,2)	8 (13,8)	0,928
Клиника стенокардии (> 1 ФК), n (%)	10 (18,9)	13 (22,4)	0,645
ИМ, n (%)	2 (3,8)	3 (5,2)	0,723
ЧКВ, n (%)	3 (5,7)	4 (6,9)	1,0
ОНМК, n (%)	3 (5,7)	9 (15,5)	0,095
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности, n (%)	11 (20,8)	8 (13,8)	0,331
Повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, n (%)	16 (30,2)	16 (27,6)	0,762
Кровотечение (≥ 2 по BARC), n (%)	0	11 (19,0)	0,001

В послеоперационном периоде после операции зарегистрировано по 8 случаев смерти (15,1 % против 13,8 %, $p = 0,845$), большинство из которых были связаны с сердечно-сосудистыми причинами «Рисунок 3».

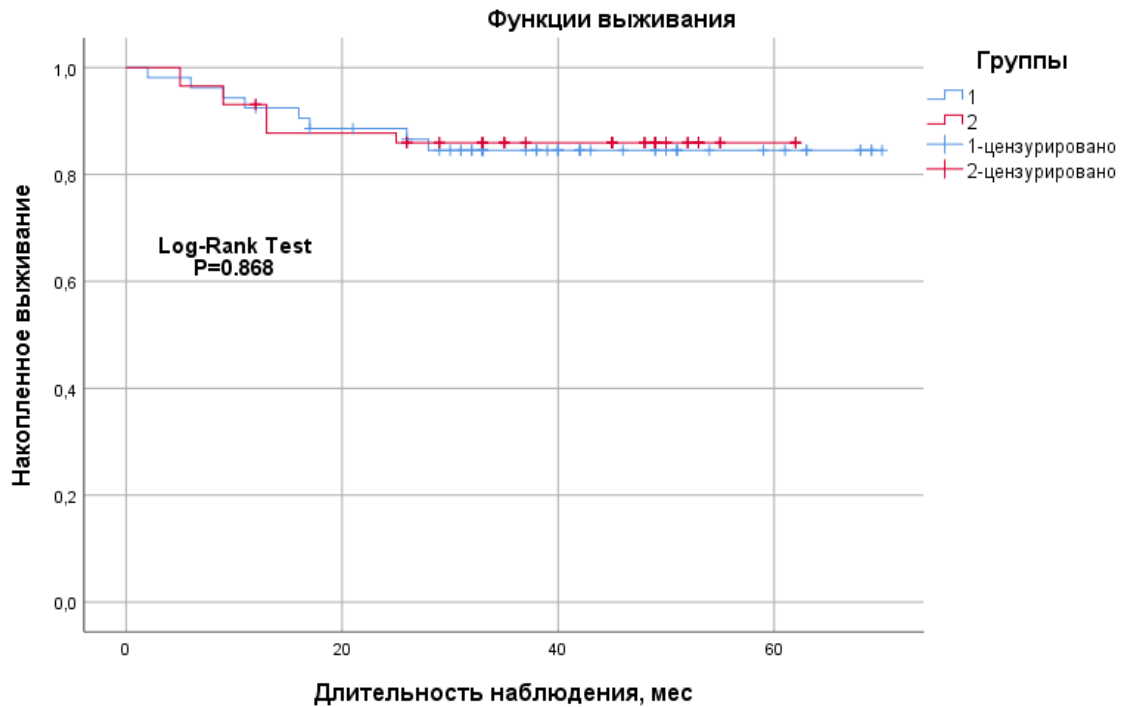


Рисунок 3 – График выживаемости

На основании полученных данных факторов риска нежелательных событий, госпитальных и отдаленных клинических результатов в двух группах, учитывая отсутствие клинически значимых преимуществ проведения предварительного ЧКВ и высокого риска кровотечений в этой когорте больных, нами разработан собственный алгоритм лечения сопутствующей патологии КА у кандидатов на ТИАК «Рисунок 4».

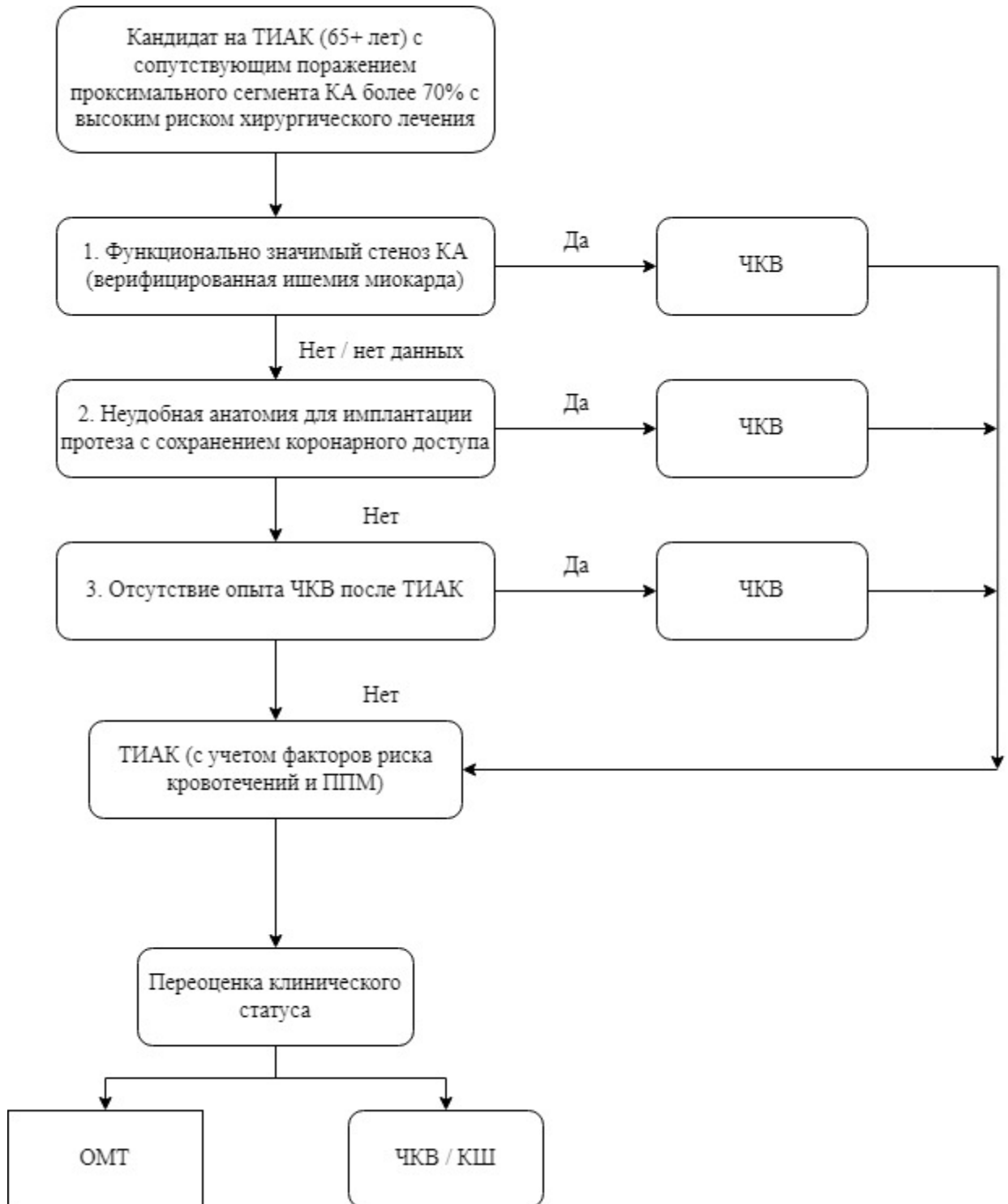


Рисунок 4 – Алгоритм лечения сопутствующей патологии коронарных артерий у кандидатов на транскатетерную имплантацию аортального клапана. ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ВЫВОДЫ

1. Частота развития ППМ при операции ТИАК у больных со стенозом проксимальных сегментов КА более 70 % составила 22,6 %. Единственным независимым предиктором развития ППМ является недавнее ЧКВ (до 30-ти суток) (ОШ = 2,1; 95 % ДИ 1,2 – 3,7, $p = 0,011$). Наибольшая вероятность развития ППМ отмечается при сочетании следующих факторов риска: курение в анамнезе, недавнее ЧКВ, стеноз сонных артерий более 50 % и использование протеза «CoreValve».
2. Частота развития значимых кровотечений, требующих гемотрансфузии при операции ТИАК со стенозом проксимальных сегментов КА более 70 % составила 9,3 %. Статистически значимые предикторы развития кровотечений, требующих гемотрансфузии, не выявлены. Тенденция к повышению вероятности развития кровотечения была отмечена для ОНМК в анамнезе (ОШ = 4,9; 95 % ДИ 0,8 – 31,4, $p = 0,086$) и ДААТ (ОШ = 4,7; 95 % ДИ 0,8 – 28,4, $p = 0,090$). Наибольшая вероятность развития кровотечения, требующего гемотрансфузии, отмечается при сочетании следующих факторов риска: хроническая почечная недостаточность, ОНМК в анамнезе, критический стеноз АК, анемия перед операцией и ДААТ.
3. Госпитальная летальность у больных со стенозом проксимальных сегментов КА более 70 % и перенесших операцию ТИАК в зависимости от предварительного выполнения ЧКВ не различается, сопровождается сопоставимой частотой ППМ (22,1 % против 19,1 %, $p = 0,672$) и увеличением вероятности развития кровотечения, требующего гемотрансфузии в группе предварительного ЧКВ (11,8 % против 0 %; ОШ = 17,0; 95 % ДИ 0,96 – 300,4).
4. В отдаленном периоде после операции ТИАК со стенозом проксимальных сегментов КА более 70 % предварительное ЧКВ не снижает летальность (15,1 % против 13,8 %, $p = 0,845$) и риск развития ИМ (3,8 % против 5,2 %, $p = 0,723$). В то же время тактика выполнения предварительного ЧКВ увеличивает вероятность развития любого кровотечения (ОШ = 12,2; 95 % ДИ 1,5 – 97,9, $p = 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка риска развития ППМ у всех кандидатов на ТИАК с трансфеморальным доступом при сопутствующем поражении проксимальных сегментов КА более 70 % может включать в себя следующие факторы риска: курение в анамнезе, недавнее ЧКВ, стеноз внутренней сонной артерии > 50 % и использование протеза «CoreValve» в рамках предлагаемой прогностической модели.
2. Оценка риска развития кровотечения, требующего гемотрансфузии у всех кандидатов на ТИАК с трансфеморальным доступом при сопутствующем поражении проксимальных сегментов КА более 70 % может включать в себя следующие факторы риска: хроническая почечная недостаточность, ОНМК в анамнезе, критический стеноз АК, анемия перед операцией и ДААТ в рамках предлагаемой прогностической модели.
3. Больным с тяжелым АС при сопутствующем поражении проксимальных сегментов КА более 70 % и проведение ТИАК с трансфеморальным доступом может быть выполнено без предварительного ЧКВ с учетом предложенного в исследовании алгоритма. Необходимость выполнения ЧКВ перед ТИАК определяется функциональной значимостью поражения коронарного русла, а также вероятностью успешной канюляции устьев коронарных артерий после эндоваскулярного протезирования АК.

**СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Нурхаметова А.А.** Периоперационное повреждение миокарда при транскатетерной имплантации аортального клапана у больных с гемодинамически значимым поражением коронарного русла / **А.А. Нурхаметова**, Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18 – № 2. – С. 57 – 63.
2. **Нурхаметова А.А.** Риск развития кровотечений, требующих гемотрансфузии, после транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца / **А.А. Нурхаметова**, Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев [и др.] // Атеротромбоз. – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 74 – 84.
3. **Нурхаметова А.А.** Клинические результаты транскатетерной имплантации аортального клапана при сопутствующем гемодинамически значимом поражении коронарных артерий / **А.А. Нурхаметова**, Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – № 2-2. – С. 160.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АК – Аортальный клапан

АС – Аортальный стеноз

ДААТ – Двойная антиагрегантная терапия

ДИ – Доверительный интервал

ИМ – Инфаркт миокарда

КА – Коронарные артерии

КФК-МВ – МВ фракция креатинфосфокиназы

ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – Отношение шансов

ППМ – Периоперационное повреждение миокарда

ТИАК – Транскатетерная имплантация аортального клапана

ЧКВ – Чрескожное коронарное вмешательство

BARC – Академическое сообщество по кровотечениям

EuroSCORE – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation – Европейская система для оценки риска при кардиохирургических операциях