

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени
академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Имаев Тимур Эмвярович,
доктор медицинских наук, профессор
Агеев Фаиль Таипович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Этиология и патогенез	10
1.2 Показания к оперативному вмешательству у больных с аортальным стенозом и сопутствующей ишемической болезнью сердца	11
1.3 Трудности диагностики сопутствующего поражения коронарного русла у больных с аортальным стенозом	13
1.4 Различные стратегии лечения сопутствующего поражения коронарного русла у больных, направляемых на операцию транскатетерной имплантации аортального клапана	16
1.5 Медикаментозная терапия ишемической болезни сердца при тяжелом аортальном стенозе	23
1.6 Осложнения после операции транскатетерной имплантации аортального клапана	26
1.7 Роль сердечно-сосудистой команды (Heart Team) в выборе стратегии лечения у больных с тяжелым аортальным стенозом и ишемической болезнью сердца	33
1.8 Заключение.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1 Дизайн исследования.....	36
2.2 Описание оперативного вмешательства.....	40
2.3 Этическая экспертиза	41
2.4 Ограничения исследования.....	41
2.5 Методы статистического анализа данных.....	42

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	44
3.1 Клинико-демографическая характеристика.....	44
3.2 Периоперационное повреждение миокарда.....	46
3.3 Кровотечения после операции транскатетерной имплантации аортального клапана	51
3.4 Сравнительный анализ госпитальных результатов	55
3.5 Сравнительный анализ отдаленных результатов	61
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	65
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	87
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	110
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Дегенеративный аортальный стеноз (АС) является одним из самых часто встречаемых клапанных пороков сердца у лиц пожилого возраста [125, 186]. Его распространенность увеличивается по мере старения населения, что может стать серьезным бременем для здравоохранения в будущем [50, 162]. Встречаемость ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с тяжелым АС варьирует от 15 до 80 % и составляет около 30 % случаев при выполнении хирургической замены аортального клапана (АК) [95, 167].

Транскатетерная имплантация АК (ТИАК) стала альтернативой традиционному протезированию АК в условиях искусственного кровообращения (ИК) у больных высокого и очень высокого хирургического риска [1, 8, 138]. Согласно данным регистра Transcatheter Valve Therapy Американского колледжа кардиологов (ACC) и Общества торакальных хирургов (STS), 63 % больных, направляемых на ТИАК, имеют гемодинамически значимые стенозы эпикардиальных артерий, и примерно 1/3 часть из них многососудистое поражение коронарных артерий (КА) [71]. Традиционной стратегией у больных с АС и сопутствующим поражением коронарного русла, направляемых на эндоваскулярную замену АК, является выполнение предварительного планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Реваскуляризация миокарда у кандидатов на эндоваскулярную замену АК в большинстве случаев носит рутинный характер, она проводится при отсутствии верифицированной ишемии миокарда в зоне кровоснабжения целевой КА. Такая тактика лечения поддерживается текущими клиническими рекомендациями с классом рекомендаций IIa и уровнем доказательности C для проведения стентирования стенозов проксимальных сегментов КА более 70 % [32].

Предполагается, что высокочастотная стимуляция правого желудочка (ВЧСПЖ), необходимая для имплантации биопротеза при операции ТИАК, при

условии гемодинамически значимого стенозирования крупных КА, может привести к периоперационному повреждению миокарда (ППМ) с развитием острой коронарной недостаточности [105]. В то же время известно, что проведение ЧКВ до эндоваскулярной коррекции тяжелого АС, ассоциировано с риском развития осложнений. Так при проведении реваскуляризации миокарда у данной когорты больных могут возникнуть технические трудности, обусловленные сложной анатомией и выраженной кальцификацией КА, а также нестабильной гемодинамикой в условиях стеноза устья аорты. Важно помнить и о потенциальном увеличении риска геморрагических осложнений вследствие необходимости приема двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) или тройной терапии (при показаниях к антикоагулянтной терапии) после стентирования КА. Кроме того, предварительное проведение ЧКВ приводит к некоторой отсрочке выполнения операции ТИАК, которая может оказаться фатальной у больных с критическим АС, а также у больных в стадии декомпенсации порока [19, 90]. Данные о влиянии ЧКВ на прогноз и клинические исходы, у больных с сопутствующей ИБС, направляемых на операцию ТИАК противоречивы [87, 122, 159].

Аортальный стеноз, сочетающийся с поражением КА, является сложной патологией, который требует дифференцированного подхода к выбору тактики лечения. Важнейшая роль в принятии решения о выборе стратегии лечения принадлежит сердечно-сосудистой команде (Heart Team), которая должна учитывать клиническую картину, анатомические характеристики корня аорты и КА, а также выбор больного при склонении чаши весов в пользу той или иной стратегии вмешательства [16]. Результаты мировой клинической практики достаточно неоднородны [48]. Необходимо разработать алгоритм лечения больных с АС и сопутствующим поражением КА, выявленного в рамках обследования перед операцией ТИАК и определить характеристики больных, которым необходимо выполнение ЧКВ перед операцией ТИАК, и тех, которым можно безопасно выполнить изолированную коррекцию АС, а в отношении

сопутствующего поражения КА выбрать консервативную стратегию или провести реваскуляризацию миокарда после эндоваскулярной замены АК.

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 периперационного 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 периперационного 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

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 %.

Научно-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. академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

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.

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 ИМ в отдаленном периоде после операции в сравнении с ТИАК без предшествующей ЧКВ.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, применении стандартных статистических тестов, включении достаточного количества больных. Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России 31 августа 2023 года (протокол №104). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации

По теме работы опубликовано 3 печатных работы, из них 2 статьи в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 120 страницах печатного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 11 рисунками. Список литературы включает 190 источников, из них 12 отечественных и 178 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология и патогенез

Дегенеративный стеноз АК и ИБС являются одними из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах [44, 69, 82, 118]. Распространенность ИБС также увеличивается по мере старения населения, что приводит к совпадению характеристик популяций больных с данными нозологиями [69]. Взаимосвязь между двумя заболеваниями была настолько очевидной, что в начале 21 века кальциноз АК был предложен в качестве суррогатного маркера ИБС [15]. Это обусловлено как возрастом больных, так и наличием сопутствующих заболеваний, которые могут предрасполагать к атерогенезу [101, 119]. Прогрессирование стеноза устья аорты и атеросклеротической болезни имеют схожие патофизиологические механизмы развития [86]. Исследования, посвященные изучению гистопатологии АК, свидетельствуют о том, что АС представляет собой активное непрерывно прогрессирующее заболевание, ассоциированное с атеросклеротическим процессом и эластокальцинозом [86, 125]. Следует также отметить одинаковые факторы риска развития данных заболеваний, включая возраст, мужской пол, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, сахарный диабет и хроническую болезнь почек [21, 107, 162].

Первичным пусковым звеном в патогенезе АС является повреждение эндотелия, которое влечет за собой инфильтрацию липопротеидами, особенно липопротеидами низкой плотности, в том числе липопротеидом (а), что в свою очередь является триггером для накопления клеток воспаления в АК. Макрофаги, тучные клетки, CD4⁺ и CD8⁺ Т клетки были обнаружены в кальцинированных АК удаленных хирургическим путем [88]. Повреждение эндотелия может быть связано с несколькими факторами, в основном непосредственно механическим воздействием кровотока, проходящим через устье аорты, а также цитокинами и различными фракциями липидов. Расщепление NO-синтазы вызывает

высвобождение активных форм кислорода, которые способствуют окислению липидов и выделению цитокинов. Из-за повышенной выработки металлопротеиназ и снижения выработки тканевых ингибиторов этих ферментов, дезорганизованная фиброзная ткань непосредственно накапливается в АК. Микрокальцификации развиваются на ранней стадии заболевания, в основном за счет микровезикул, секретируемых интерстициальными клетками клапана и макрофагами [88, 124]. Дальнейший процесс кальцификации АК в основном координируется остеобластоподобными клетками. Кроме того, отложение минерализованного матрикса сопровождается фиброзом, неоваскуляризацией и дальнейшим привлечением воспалительных клеток [88, 124]. Наконец, патоморфологические исследования подтвердили, что некоторые типы пенистых клеток, которые являются отличительной чертой раннего атеросклеротического процесса, могут быть обнаружены в эндотелии как эпикардиальных КА, так и створок АК уже во втором и третьем десятилетиях жизни [21, 169]. По-видимому, патофизиологические механизмы АС и ИБС имеют много общего, особенно на ранних стадиях. Однако клиническое начало ИБС может быть нестабильным и внезапным и часто связано разрывом необструктивной атеросклеротической бляшки, тогда как процесс кальцификации АК является постепенным и стабильным, вплоть до продвинутых стадий заболевания.

1.2 Показания к оперативному вмешательству у больных с аортальным стенозом и сопутствующей ишемической болезнью сердца

Оперативное вмешательство рекомендовано симптомным больным с тяжелым АС и высоким систолическим градиентом на АК (средний градиент на АК ≥ 40 мм рт. ст., максимальная скорость потока через АК ≥ 4 м/с и площадь отверстия АК ≤ 1 см² или $\leq 0,6$ см²/м²). Оперативное вмешательство при асимптомном АС может рассматриваться при тяжелом стенозе и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 55 % при отсутствии других причин систолической дисфункции. Выбор между хирургическим протезированием и

операцией ТИАК определяется сердечно-сосудистой командой (Heart team) при тщательной оценке клинических, анатомических и операционных факторов для каждого больного индивидуально [32].

Лечение сопутствующей патологии КА традиционно заключалось в хирургической замене АК в сочетании с коронарным шунтированием (КШ) [111, 120]. В таком случае текущие рекомендации предлагают выполнять одномоментную реваскуляризацию миокарда при наличии стенозов КА $\geq 70\%$ с классом рекомендации I, и с классом рекомендаций IIa при стенозах 50 – 70 % по результатам коронароангиографии. Данная стратегия основана на небольших, нерандомизированных, ретроспективных исследованиях, которые продемонстрировали, что больные с нереваскуляризованной ИБС имели худшую 10-ти летнюю выживаемость, по сравнению с теми, кому выполнялось КШ и теми, кто в реваскуляризации не нуждался [168].

У кандидатов на ТИАК альтернативной опцией реваскуляризации миокарда является проведение ЧКВ. Опираясь на рекомендации Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов (EACTS) и Европейского общества кардиологов (ESC) по реваскуляризации миокарда и лечению клапанных пороков сердца, ЧКВ возможно у кандидатов на операцию ТИАК при поражении проксимальных сегментов главных эпикардальных КА $> 70\%$ (класс IIa, уровень C) [32, 111]. Этапность вмешательств для кандидатов на операцию ТИАК и ЧКВ должна быть предметом обсуждения, основанного на клинической составляющей и оценке зоны «миокардиального риска» (вероятной ишемии миокарда). При стенозах средних и дистальных сегментов КА, при предполагаемой небольшой области ишемии, ЧКВ может быть отложено на период после выполнения ТИАК, при условии, возможности доступа к КА. Эти рекомендации основаны на скудных данных, полученных при оценке результатов в зависимости от времени проведения ЧКВ.

1.3 Трудности диагностики сопутствующего поражения коронарного русла у больных с аортальным стенозом

Диагностика ИБС у больных с тяжелым АС может предоставлять сложную задачу, так как патология АК может маскировать симптомы и значимое поражение КА [23, 64, 75]. Синдром стенокардии считается важным прогностически значимым признаком выраженного стеноза устья аорты, и часто возникает при отсутствии обструктивной ИБС [79, 100, 176]. Боли в грудной клетке при АС в условиях отсутствия гемодинамически значимого поражения КА могут быть следствием ухудшения сердечного выброса и коронарной перфузии, а также тяжелой гипертрофии ЛЖ, которая приводит к увеличению потребности в кислороде (вторичная стенокардия) [17, 66]. В тоже время, ИБС с обструктивным поражением КА может протекать без стенокардии даже у больных с тяжелым АС [55, 76, 102]. Основной диагностической проблемой у больных с АС и поражением КА является существующее ограничение изолированной оценки степени поражения КА вне зависимости от тяжести стеноза АК и его влияния на интракоронарный кровоток.

Больным с тяжелым АС проведение нагрузочных тестов ограничено риском ухудшения состояния с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Это обуславливает настороженность врачей в плане возможности проведения нагрузочного тестирования. Данные, опубликованные в обзоре Valvular Heart Disease Survey II (2019 г.) показали, что нагрузочные пробы проводились лишь у 25 (6,1 %) из 409 больных с АС с развитием хронической сердечной недостаточности I функционального класса по классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [74]. Изменения электрокардиограммы, вызванные физической нагрузкой, часто ненадежны из-за уже существующих нарушений реполяризации [76]. Прогностическая ценность нагрузочной пробы с эхокардиографией характеризуется невысокими значениями чувствительности (70 – 80 %) и сопровождается высокой частотой ложноположительных результатов. Один из 5-

ти больных с тяжелым АС и отрицательными результатами нагрузочных тестов может иметь значимое обструктивное поражение КА [22].

Учитывая представленные ограничения неинвазивных методов, коронароангиография зачастую является методом выбора для диагностики ИБС у больных с АС. Она в основном используется у кандидатов на замену АК, у мужчин старше 40 лет и женщин старше 50-ти лет (в постменопаузе). В связи с текущим преобладанием дегенеративной природы в генезе АС и увеличением возраста больных, направляемых на оперативное вмешательство, проведение коронароангиографии следует рассматривать у подавляющего большинства больных с тяжелым АС [32]. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием является важнейшим исследованием при планировании операции ТИАК [43]. Данную методику также используют для неинвазивной визуализации КА. С практической точки зрения, данный подход удобен, учитывая что выполнение МСКТ-аортографии перед операцией ТИАК является обязательным [12]. Следует отметить, что у больных со стенозом АК зачастую КА выражено кальцинированы и извиты. Данные особенности коронарного русла снижают надежность МСКТ, визуализация КА при тяжелом кальцинозе чаще всего невозможна или неполноценна [46, 63].

Известно, что рутинная реваскуляризация миокарда, основанная лишь на данных коронароангиографии, без оценки функциональной значимости стенозов в некоторых случаях, способна ухудшить прогноз больных [130, 172]. Согласно текущим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по реваскуляризации миокарда, больным с тяжелым АС показано проведение физиологической оценки кровотока при пограничном поражении КА у больных со стабильным течением ИБС [32, 111]. В то же время важно отметить, что на определение таких параметров как фракционный резерв кровотока и моментальный резерв кровотока, могут непосредственно оказывать влияние измененные показатели гемодинамики в условиях патологии АК. Сложное патофизиологическое взаимодействие между стенозированным АК, увеличенным конечным диастолическим давлением, гипертрофией ЛЖ и связанное с ними

отрицательное ремоделирование микроциркуляторного русла может снизить реакцию на аденозин и не позволит достичь максимальной гиперемии. Данные факторы могут теоретически уменьшить надежность оценки фракционного резерва кровотока при АС, и привести к возможной недооценке истинного вклада атеросклеротической бляшки в ишемию миокарда [36, 47, 133]. Объем данных об использовании физиологических подходов для оценки значимости поражения коронарного русла у больных с АС быстро увеличивается, но на данный момент они в основном ограничены наблюдательными и ретроспективными исследованиями [36, 144]. В настоящее время проводится рандомизированное клиническое исследование (РКИ) NCT04310046 с оценкой фракционного резерва кровотока у больных, направляемых на операцию ТИАК и имеющих сопутствующее поражение КА, результаты которого станут доступны к 2028 г.

Таким образом, оценка физиологических параметров коронарного кровотока возможна у больных с тяжелым АС, однако следует помнить о том, что патофизиологические изменения, вызванные обструкцией аортального отверстия, могут существенно исказить полученные результаты. Особую осторожность следует соблюдать при получении пограничных значений, которые целесообразно оценивать повторно уже после замены АК [37]. В будущих РКИ будет уточнено, когда и как использовать оценку физиологических параметров коронарного кровоснабжения у данной когорты больных. Важно всегда помнить о клинической картине, включая вид и интенсивность симптомов, локализацию коронарного стеноза: ствол левой коронарной артерии, проксимальный отдел передней нисходящей артерии и ожидаемую клиническую пользу от предварительной реваскуляризации КА.

1.4 Различные стратегии лечения сопутствующего поражения коронарного русла у больных, направляемых на операцию транскатетерной имплантации аортального клапана

Роль реваскуляризации миокарда, ее прогностическое значение у больных с тяжелым АС, направляемых на операцию ТИАК, при сопутствующей патологии КА изучено недостаточно [54, 60, 103]. В данной когорте больных зачастую требуется выполнение сложной ЧКВ с применением ротационной атерэктомии и предшествующая баллонная вальвулопластика и/или механическая поддержка кровообращения могут улучшить профиль безопасности чрескожной коронарной интервенции в случае возникновения осложнений во время процедуры [153].

Существует несколько вариантов лечения стенозов КА у кандидатов на ТИАК.

Чрескожное коронарное вмешательство до операции транскатетерной имплантации аортального клапана.

Интраоперационные осложнения во время выполнения ЧКВ, могут оказывать значительное влияние на показатели гемодинамики при наличии некорригированного аортального порока и потребовать выполнения экстренного вмешательства на клапане (преимущественно баллонной ангиопластики АК) [29]. Важнейшим ограничением проведения ЧКВ до операции ТИАК, является необходимость назначения ДААТ после имплантации коронарного стента, что может привести к дополнительному риску кровотечения.

В 2013 г. S. Goel и соавт. продемонстрировали, что ЧКВ может выполняться больным с симптомным АС без увеличения краткосрочной летальности по сравнению с подобными больными, не имеющими АС [65]. Последующее выполнение ТИАК не было отражено авторами. В 2015 г. P. Van Rosendael и соавт. исследовали клинические исходы у больных, которым ТИАК выполнялось до 30-ти суток и после 30-ти суток от выполнения ЧКВ. Авторы продемонстрировали существенное увеличение незначительных сосудистых повреждений и кровотечений в подгруппе больных, которым ЧКВ выполнялось

до 30-ти суток перед ТИАК [139]. Результаты исследования нашли свое подтверждение в мета-анализе, опубликованном в 2017 г.: предварительная ЧКВ может сопровождаться увеличением геморрагических событий в 1,9 раз и 30-ти дневной смертности в 1,4 раза при проведении ТИАК [83].

В 2021 г. Т. Patterson и соавт. опубликовали результаты первого и по сути единственного на сегодняшний день РКИ ACTIVATION (Percutaneous Coronary Intervention prior to transcatheter aortic Valve implantation, 2021 г.), в котором сравнивались две стратегии лечения: эндоваскулярная реваскуляризация миокарда и отказ от нее перед операцией ТИАК [123]. В исследование включены больные со стенозом $\geq 70\%$, как минимум, одной из крупных артерий (или $\geq 50\%$ при защищенном стволе левой коронарной артерии или венозного шунта). Были исключены больные с острым коронарным синдромом, стенозом ствола левой коронарной артерии и тяжелой стенокардией. Цель исследования состояла в том, чтобы доказать неменьшую эффективность выполнения ЧКВ в отношении комбинированной конечной точки смертности от всех причин и повторных госпитализаций после оперативного вмешательства. В группе больных, которые были рандомизированы в группу ЧКВ, эндоваскулярное вмешательство при однососудистом поражении КА было выполнено у 85 (71,4 %) больных. Частота развития любого кровотечения от рандомизации до 30-ти дней после выполнения эндоваскулярной замены АК была выше в группе ЧКВ и составила 49 (41,2 %), в группе без ЧКВ 31 (26,7 %) случаев. Всего 8 (16,3 %) из этих эпизодов кровотечения были связаны с операцией ТИАК в группе ЧКВ, по сравнению с 4 случаями (12,9 %) в группе без ЧКВ. Частота любого кровотечения от момента рандомизации до 1 года после операции ТИАК была также выше в группе ЧКВ 53 (44,5 %) случая, по сравнению с 33 (28,4 %) случая в группе без ЧКВ (ОР: 1,66; 95 % ДИ: 1,07 – 2,56). Частота развития крупных кровотечений от рандомизации до 1 года после операции ТИАК составила 26,1 % (n = 31) в группе ЧКВ и 18,1 % (n = 21) в группе без ЧКВ [123].

В данном РКИ было продемонстрировано отсутствие различий в показателях летальности или потребности в повторной госпитализации, однако

отмечалось увеличение случаев развития острой почечной недостаточности и крупных кровотечений в группе ЧКВ через 30 дней после операции ТИАК. Если бы в исследование было включено большее количество больных, вероятно, что кровотечения в когорте больных в группе ЧКВ продолжили бы выявляться, что привело бы к дальнейшему увеличению различий между группами. Несмотря на то, что большинство кровотечений произошло в течение 30-ти дней после коррекции АС, статистическая разница была достигнута только к 1 году. Отмечено снижение случаев кровотечения в группе без ЧКВ, по сравнению со стратегией интервенционного лечения КА на 40 %. Этот вывод имеет особое значение, поскольку известно, что развитие крупных кровотечений и осложнений со стороны сосудистого доступа связаны с плохими исходами операции ТИАК. Данные выводы, следует учитывать «Heart team» при принятии решения о проведении ЧКВ перед операцией ТИАК у данной когорты больных. В целом, на основании полученных данных, допускается отсроченное проведение ЧКВ (после операции ТИАК), однако если доступ к КА признан в последующем необходимым, важно учитывать эту особенность при выборе протеза для обеспечения доступа к устьям КА при дальнейшей потребности в реваскуляризации миокарда. В исследовании у 1/5 больных в группе ЧКВ была выполнена реваскуляризация с применением «голометаллических стентов» с потенциально субоптимальными долгосрочными результатами, тем не менее не было получено доказательств, что лечение целевого сосуда и более короткая ДААТ могли бы быть полезными.

Физиологическая оценка значимости стенозов КА не была обязательной, авторы исследования обосновывают это тем, что существует сложное взаимодействие между стенозом устья аорты, эпикардальными поражениями и ауторегуляторными механизмами, которые могут привести к искажению индексов оценки функциональной значимости стенозов в условиях введения вазодилататора или в покое, которые в последующем будет трудно интерпретировать. Средние сроки до проведения операции ТИАК от рандомизации составили 45 дней в группе ЧКВ и 30 дней после рандомизации в

группе без ЧКВ, выполнялась коррекция АС примерно через 2 недели после реваскуляризации и больные должны были принимать ДААТ иногда в сочетании с антикоагулянтом. В целом различий между двумя стратегиями лечения получено не было, однако отмечался повышенный риск кровотечений в группе ЧКВ. Эти выводы, безусловно, должны быть приняты во внимание «Heart team» при выборе подхода к лечению ИБС перед операцией ТИАК, продолжительности ДААТ и сроков проведения ЧКВ.

Чрескожное коронарное вмешательство после операции транскатетерной имплантации аортального клапана.

Отсроченная коронарная реваскуляризация позволяет точно оценить клиническую симптоматику и остаточное бремя ишемической нагрузки без влияния АС на показатели коронарного кровотока. Кроме того, еще одно потенциальное преимущество выполнения операции ТИАК до ЧКВ заключается в улучшении гемодинамических показателей ЛЖ перед стентированием. После устранения АС снижается постнагрузка в то время как потребление кислорода миокардом, сердечный выброс существенно увеличиваются, что в свою очередь приводит к улучшению системной перфузии [173]. В нескольких исследованиях показано улучшение как систолической, так и диастолической функции ЛЖ после операции ТИАК [109]. Улучшение показателей гемодинамики может повысить безопасность выполнения сложного ЧКВ в тех случаях когда наличие выраженного кальциноза КА может потребовать выполнения пролонгированной ротационной атерэктомии и длительного раздувания баллона в проксимальных сегментах КА [51, 94]. Кроме того, неблагоприятное воздействие контрастного препарата на функцию почек у больных, перенесших операцию ТИАК может уменьшиться в связи с улучшением показателей системной гемодинамики после устранения АС. G. Venturi и соавт. получили интересные данные, что контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных, перенесших операцию ТИАК и которым в последующем выполнялось ЧКВ, встречалось реже по сравнению с больными у которых не было АС на момент эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [178]. Остается выяснить может ли влиять время

проведения ЧКВ (до или после ТИАК) на почечную функцию у больных, которым была выполнена эндоваскулярная замена АК.

Важным вопросом является возможность канюляции устьев КА у больных с биопротезом, имплантированным в аортальную позицию. Возможность доступа к КА зависит от анатомических факторов, таких как высота и ширина синотубулярного соединения и высота от плоскости фиброзного кольца АК до устьев КА, а также от типа биопротеза и высоты имплантации. Возможность канюляции устьев КА после ТИАК была оценена в исследовании RE-ACCESS (Reobtain Coronary Ostia Cannulation Beyond Transcatheter Aortic Valve Stent). В одноцентровое проспективное исследование на основе регистра было последовательно включено 300 больных, которым выполняли операцию ТИАК с использованием всех типов биопротезов, имеющихся на сегодняшний день. Коронароангиография проводилась до и после операции ТИАК. Авторы обнаружили в общей сложности 23 (7,7 %) случая неудачной коронарной канюляции после операции ТИАК, и эта проблема возникла в 22-х из 23-х случаев при использовании транскатетерных АК «Evolut R/PRO» («Medtronic», Миннеаполис, Миннесота, США) [24]. Считается, что особое внимание следует уделять выравниванию биопротеза в аортальной позиции во избежание перекрытия неокомиссурами устьев КА для обеспечения доступа к ним в случае повторного выполнения операции ТИАК или необходимости проведения ЧКВ в будущем «Рисунок 1».

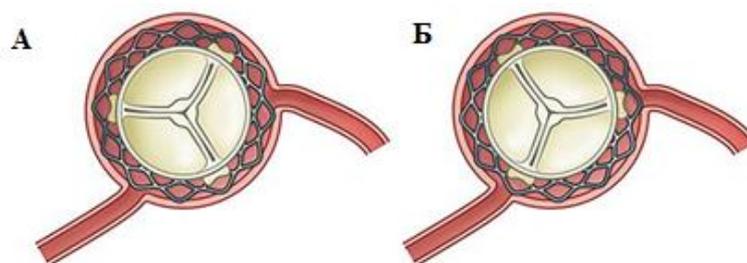


Рисунок 1 – Выравнивание комиссур между нативным клапаном и биопротезом облегчает коронарный доступ (А) по сравнению со смещением комиссур (В).

Адаптировано из [141]

Операция транскатетерной имплантации аортального клапана и чрескожного коронарного вмешательства одновременно.

С. Berry и соавт. в 2006 г. впервые успешно выполнили комбинированное вмешательство: операцию ТИАК и ЧКВ [31]. В дальнейшем ряд исследователей также продемонстрировали возможность и безопасность проведения двух процедур одновременно в рамках одного оперативного вмешательства. М. Barbanti и соавт. подтвердили, что больные, перенесшие одновременное вмешательство имели одинаковые показатели летальности, инвалидизирующего инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с больными без ИБС и АС, которым ЧКВ не проводилось [25, 117, 184]. В России впервые симультанное вмешательство ЧКВ и ТИАК описали Д.Г. Иоселиани и соавт. [2]. Возможным недостатком выполнения сочетанного вмешательства является количество контрастного препарата, вводимого во время процедуры. А. Penkalla и соавт. установили, что объем контрастного препарата, а также доза облучения при проведении одномоментной операции ТИАК и ЧКВ выше, что безусловно имеет важное значение у больных с исходной хронической болезнью почек и у больных, которым требуется выполнение сложного ЧКВ [126]. Еще одним возможным недостатком объединения двух процедур в одном сеансе является техническая сложность процедуры, а также усталость оператора.

Основные преимущества и недостатки различных стратегий лечения подробно описаны в литературе [101] и представлены в «Таблице 1».

Таблица 1 – Варианты стратегий лечения у больных с аортальным стенозом и ишемической болезнью сердца – преимущества и недостатки

Стратегия лечения	Преимущества методики	Недостатки методики	Предпочтительный клинический вариант
ЧКВ перед операцией ТИАК	+ Улучшение коронарного кровотока, предотвращение ППМ; + Технически простая канюляция устьев КА	- Риск дестабилизации гемодинамики при проведении ЧКВ	– Острый коронарный синдром; – Тяжелые устьевые стенозы или поражение ствола левой коронарной артерии; – Анатомические особенности (тип клапана, операция клапан-в-клапан)
Одновременное проведение ЧКВ и операции ТИАК	+ Уменьшение дискомфорта больного; + Возможность избежать второго сосудистого доступа; + Снижение расходов на госпитализацию; + Отсутствие задержки при необходимости проведения «спасительного» вмешательства	- Увеличение объема контрастного препарата; - Усталость оператора и увеличение лучевой нагрузки как на оперирующую бригаду, так и на больного;	– Сохранная функция почек; – Высокий риск кровотечений
ЧКВ после операции ТИАК	+ Улучшение показателей гемодинамики перед ЧКВ (после устранения АС); + Надежная физиологическая оценка тяжести ИБС	- Риск развития ишемии миокарда во время операции ТИАК	– Необходимость проведения сложной ЧКВ (во избежание развития нестабильной гемодинамики); – Пограничное поражение КА.

1.5 Медикаментозная терапия ишемической болезни сердца при тяжелом аортальном стенозе

Медикаментозное лечение ИБС в условиях тяжелого АС ограничено, но возможно. Необходимо продолжение терапии, направленной на коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых событий, контроль артериального давления и уровень липидов крови. Так, например, указывается, что лечение артериальной гипертензии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II может снизить уровень летальности у больных с АС, перенесших ТИАК [119]. В тоже время нет крупных исследований, посвященных назначению антигипертензивных препаратов у больных с АС. Существуют данные о том, что диуретики способствуют снижению ударного объема, особенно если объем ЛЖ уменьшен. Теоретическое преимущество имеют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента как из-за потенциального благоприятного воздействия на фиброз ЛЖ, так и за дополнительный контроль артериальной гипертензии. Однако при выборе антигипертензивной терапии следует учитывать и более высокое целевое АД для больных с АС. [116]. Необходимо учитывать и тот факт, что некоторые лекарственные препараты, особенно антиангинальные медикаментозные средства, следует использовать с осторожностью у больных с АС так как они могут оказывать неблагоприятное воздействие на гемодинамический статус больных [35].

Стратегия антитромботической терапии у больных, направляемых на ТИАК основана на экспертном документе рабочей группы Европейского общества кардиологов (ESC) по тромбозам 2021 г. [30], где согласованы следующие позиции:

1. низкие дозы ацетилсалициловой кислоты являются терапией выбора у больных без показаний к пероральным антикоагулянтам в периоперационном периоде. Терапию препаратом инициируют до ТИАК, в дальнейшем больной получает ацетилсалициловую кислоту неопределенно долго. При

непереносимости ацетилсалициловой кислоты можно назначить монотерапию клопидогрелом.

Необходимо отметить, что в ряде обсервационных исследований и небольшого РКИ изучался вопрос одновременного применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля. По их данным определено, что различий по частоте тромбоемболических осложнений между больными, принимавшими ацетилсалициловую кислоту в комбинации с клопидогрелем и монотерапией ацетилсалициловой кислотой нет, однако ДААТ увеличивает частоту крупных кровотечений [136]. Следует также отметить, что ранее предпринимались попытки назначения как стандартной, так и нагрузочной дозы клопидогрела перед ТИАК, однако в исследовании BRAVO-3 Randomized Trial (2015) преимущества данной стратегии в отношении снижения риска тромбоемболических осложнений не были продемонстрированы;

2. при наличии показаний к антикоагулянтной терапии достаточно назначения монотерапии антикоагулянтом в пред- и послеоперационном периоде [113]. Данных о преимуществах прямых пероральных антикоагулянтов над варфарином после ТИАК на сегодняшний день нет. Эксперты полагают, что вопрос о прерывании антикоагулянта на время вмешательства должен решаться индивидуально, а вмешательство на фоне терапии варфарином следует выполнять при значении международного нормализованного отношения менее 2,0;

3. перипроцедурально необходимо использовать нефракционированный гепарин с достижением значения активированного времени свертывания $\geq 250 - 300$ сек. Бивалирудин является альтернативой у больных с противопоказаниями к приему нефракционированного гепарина [5]. Чтобы предотвратить кровотечение из операционного доступа возможно использование протамина сульфата;

4. учитывая тот факт, что у больных, направляемых на операцию ТИАК часто требуется выполнение предварительной ЧКВ, которая в большинстве случаев выполняется незадолго до замены клапана, реже во время оперативного вмешательства и еще реже после ТИАК ДААТ, согласно рекомендациям

Европейского общества кардиологов (ESC), рекомендуется в течение 6-ти месяцев при хроническом течении ИБС и 12-ти месяцев у больных, перенесших острый коронарный синдром. При высоком риске кровотечений продолжительность ДААТ после предварительной ЧКВ и ТИАК может быть сокращена до 1 – 3-х месяцев при стабильной ИБС и до 3-х – 6-ти месяцев при остром коронарном синдроме. Согласно мнению экспертов деэскалация терапии с переходом на один антиагрегантный препарат ранее 3-х месяцев не оправдана, учитывая, что риск тромбоза стента в этот период самый высокий.

Учитывая ограниченность доказательной базы антитромботическая терапия у больных, которым выполняется ТИАК существенно различается. Во многих центрах, в том числе в нашем институте, принят локальный протокол, основанный на международных клинических рекомендациях [7]. В настоящее время определено, что для больных, получающих ДААТ ее отмена перед ТИАК не требуется, а с целью снижения риска развития интраоперационных и послеоперационных кровотечений прямые оральные антикоагулянты должны быть отменены заранее в зависимости от используемого препарата и в соответствии с клиренсом креатинина [11].

Рутинное использование «терапии моста» (назначение низкомолекулярного гепарина на время отмены перорального антикоагулянта) не рекомендовано [7, 11, 70]. «Терапия моста» показана больным, получающим варфарин и высоком риске развития тромбоэмболических осложнений (протез митрального клапана, ревматическое поражение клапанов, недавний инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе). Переход на парентеральное введение низкомолекулярного гепарина также следует рассмотреть у больных с крайне высоким риском по шкале CHA2DS2VASc (7 баллов и более) [7, 11, 58]. Поскольку стандартизованный режим антитромботической стратегии может уменьшить риск развития геморрагических осложнений проведение крупных РКИ могут помочь установить наиболее оптимальный подход.

1.6 Осложнения после операции транскатетерной имплантации аортального клапана

Кровотечения после операции ТИАК.

Частота крупных кровотечений после операции ТИАК колеблется от 3 % до 17 % и состоит в основном из периоперационных (связанных с сосудистым доступом) и спонтанных кровотечений [129, 190]. Большинство спонтанных кровотечений возникает в желудочно-кишечном и мочеполовом трактах [112]. Частота ранее описываемых кровотечений, связанных с сосудистым доступом уменьшилась со временем благодаря рутинной оценке анатомии сосудов при помощи МСКТ с контрастным усилением, пункции сосудов под ультразвуковым контролем, использованию катетеров меньшего диаметра и более совершенных ушивающих устройств. Тем не менее в настоящее время геморрагические осложнения, связанные с сосудистым доступом, составляют половину всех крупных кровотечений [166].

Факторы риска кровотечений включают пожилой возраст, старческую хрупкость больного, сопутствующую патологию (почечная недостаточность, анемия, мерцательная аритмия) [28, 96, 149, 166, 181]. Кроме того, выделяют факторы, связанные непосредственно с наличием АС, такие как приобретенный дефицит фактора фон Виллербранда 2 типа, ангиодисплазию, транзиторную тромбоцитопению, которые безусловно повышают риски геморрагических осложнений [84]. Другие факторы риска геморрагических осложнений включают низкую массу тела, ИБС, сахарный диабет и использование трансапикального доступа [18, 34, 182]. Необходимость применения антитромботических препаратов, особенно у пожилых коморбидных больных зачастую вынужденных принимать комплексную антитромботическую терапию повышается риск кровотечений [145]. Само по себе геморрагическое осложнение может потребовать прекращения антитромботической терапии и отказ от которой может привести к ишемическим событиям [39].

В 2011 г. для оценки тяжести кровотечений была предложена шкала BARC (Приложение 1, стр. 111), одобренная рабочей группой международных экспертов [104]. Согласно классификации BARC выделены три основные группы геморрагических осложнений: малые (BARC 1), клинически значимые (BARC 2) и крупные (BARC 3 – 5). К малым кровотечениям относятся кровотечения, не требующие обращения к врачу, а также проведения дополнительного обследования и лечения, малые кровотечения не оказывают влияния на состояние больного. Клинически значимыми кровотечениям принято считать кровотечения, требующие вызова врача, проведения дополнительного инструментального обследования (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, МСКТ), кроме того применения нехирургических методов лечения (тампонирование, обкалывание области кровотечения, наложение компрессионной повязки). В случаях развития клинически значимого кровотечения может потребоваться госпитализация в стационар. К крупным принято относить кровотечения, приводящие к снижению гемоглобина ≥ 3 г/дл, требующие выполнения хирургического вмешательства, гемотрансфузии. Кровотечения при операции КИШ и фатальные кровотечения выделяют отдельно [104].

Для оценки результатов ТИАК, а также стандартизированного подхода к определению осложнений вмешательства в 2011 г. был разработан согласительный документ (консорциум) Valve Academic Research Consortium (VARC) [85]. Последняя обновленная версия консорциума – VARC-3 опубликована в 2021 г. (Приложение 1, стр.111) [62]. Согласно критериям VARC-3, выделены 4 типа кровотечений: тип 1 (незначительное), тип 2 (большое), тип 3 (опасное для жизни) и кровотечение 4 типа (приводящее к смерти). «Явное» кровотечение определяется как любое кровотечение с клинически очевидным источником (например, неврологическое, желудочно-кишечное, гемоторакс; кровотечение, связанное с местом доступа; любое кровотечение, связанное с процедурой) или с источником, идентифицированным после соответствующего клинического исследования и диагностического тестирования (в основном, с

помощью методов визуализации). Важно отметить, что любая интраоперационная кровопотеря должна рассматриваться как явное кровотечение. Негативное влияние гемотрансфузии на прогноз у больных, перенесших ТИАК, было продемонстрировано в нескольких исследованиях [61, 131, 147].

Инфаркт миокарда и ППМ у больных, перенесших операцию ТИАК.

ИМ является редким осложнением ТИАК и встречается в < 1 – 4 % случаев [45, 112, 155]. Консорциум VARC-3 придерживается общей классификации ИМ, согласно универсальному определению «ИМ» [170]. Указывается, что термин «ИМ» следует использовать при выявлении повреждения миокарда в сочетании с клиническими доказательствами ишемии миокарда. Нарастание и/или снижение уровня тропонина (при условии, что хотя бы одно значение превышало 99 перцентиль от верхней границы нормы (ВГН)) должно сочетаться хотя бы с одним признаком из нижеперечисленных [170]:

- симптомы ишемии миокарда;
- вновь возникшие ишемические изменения на электрокардиограмме: изменения сегмента ST, зубца T или новая блокада левой ножки пучка Гиса;
- появление патологического зубца Q в ≥ 2 смежных отведениях;
- выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда, либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии;
- выявление тромба в КА по коронароангиографии или аутопсии (не для ИМ 2 и 3 типов) [170].

Выделяют следующие типы ИМ [170]:

- ИМ 1 тип: вследствие острого атеротромбоза КА (> 48 часов после операции);
- ИМ 2 типа: вследствие дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода, не связанный с острым коронарным атеротромбозом;
- ИМ 3 типа: фатальный;

- ИМ 4А типа: ЧКВ-ассоциированный;
- ИМ 4В типа: тромбоз-ассоциированный;
- ИМ 4С типа: ассоциированный с рестенозом стента [170].

В отношении ИМ 4А типа, связанного с ЧКВ, и ИМ 5 типа консорциум VARC-3 придерживается критериев Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций (SCAI) [108] и консорциума по коронарным интервенциям ARC-2 [57], согласно которым определен порог повышения МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и тропонина для ЧКВ, КШ. Также предлагается использовать одинаковое определение ИМ для открытого протезирования АК и операции ТИАК [57, 108].

Критерии ИМ 5 типа (связанного с протезированием АК, ТИАК, или КШ \leq 48 ч) [57, 108]:

1. у больных с нормальным исходным уровнем КФК-МВ: пиковый КФК-МВ, измеренный в течение 48 часов после операции, $\geq 10 \times$ ВГН или КФК-МВ $\geq 5 \times$ ВГН с одним или несколькими из следующих признаков:

- новые патологические зубцы Q в ≥ 2 смежных отведениях;
- новая стойкая блокада левой ножки пучка Гиса;
- ограничивающие кровоток ангиографические осложнения в крупных КА или ветвях КА диаметром $>1,5$ мм;
- существенная новая потеря жизнеспособного миокарда при визуализации, связанная с процедурой [57, 108].

2. у больных при отсутствии измерений КФК-МВ и нормальном исходном уровне тропонина Т или I: пик тропонина Т или I в течение 48 часов после операции $\geq 70 \times$ ВГН или $\geq 35 \times$ ВГН с одним или несколькими из критериев, описанными выше [57, 108].

3. у больных с исходно повышенным уровнем КФК-МВ (или тропонина): прирост КФК-МВ (или тропонина) в абсолютных значениях в сравнении с предоперационными данными наряду с новыми изменениями на электрокардиограмме, описанными выше [57, 108].

Важно отметить, что повышение биомаркеров в контексте развития осложнений, связанных с биопротезом АК, таких как острая или отсроченная окклюзия КА или невозможность адекватной канюляции устьев КА с последующими осложнениями во время коронарных интервенций следует рассматривать отдельно. [57, 108].

Периоперационное повышение биомаркеров не соответствующее критериям ИМ, следует классифицировать как «повреждение миокарда, не соответствующее критериям ИМ» – ППМ. [57, 108]. Последствия этих небольших некрозов миокарда требуют дальнейшего изучения. Биомаркеры ППМ должны быть взяты до операции и выполнены дважды в течение первых 24 ч после операции. Если уровень кардиоспецифического фермента повышается ≥ 50 % по сравнению с исходным уровнем следует проводить последовательные измерения до тех пор, пока не будет достигнут пик повышения и уровень не начнет снижаться. Всем больным также должна быть выполнена электрокардиография в 12-ти отведениях и ее следует повторить как можно скорее после вмешательства, а затем повторять ежедневно до выписки из стационара. Использование высокочувствительного тропонина рекомендовано для диагностики спонтанного ИМ, однако не применяется для диагностики периоперационного ИМ. Диагностика ППМ при операции ТИАК осуществляется с использованием КФК-МВ [57, 108].

Несмотря на то что, операция ТИАК является малоинвазивной процедурой, ППМ выявляется примерно у половины больных перенесших данный вид вмешательства. При этом ППМ, как правило, протекает бессимптомно [26, 40, 137, 188]. В нескольких исследованиях сообщалось о негативном влиянии ППМ на ФВ ЛЖ в течение 30-ти дней после вмешательства, а также повышении 30-ти дневной и 1-годовой летальности [78, 179]. В работе I. Barbash и соавт. в качестве отрезного значения КФК-МВ у больных перенесших операцию эндоваскулярной замены АК предложено его повышение более 7 нг/мл [26]. Существуют различные гипотезы о патофизиологических механизмах, лежащих в основе развития ППМ у больных, направляемых на операцию ТИАК. В качестве

основных факторов ППМ выделяют: ВЧСПЖ, необходимую для позиционирования протеза и провоцирующую ишемию миокарда; артериальную гипотензию; прямое повреждение сердечной мышцы на этапе баллонирования и взаимодействия с каркасом биопротеза после имплантации клапана, а также эмболизацию КА фрагментами кальция [9, 137]. При наличии тяжелого АС часто отмечается асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки в области выходного тракта ЛЖ, что может увеличивать степень взаимодействия между миокардом и имплантируемым протезом АК [9, 38].

Таким образом, этиопатогенез ППМ у больных после ТИАК, является многофакторным «Рисунок 2» и связано как с анатомическими характеристиками, так и с особенностями вмешательства. В некоторых случаях причинами ППМ является острая аортальная и/или митральная регургитация, развитие динамической обструкции выходного тракта ЛЖ и синдром Такоцубо [9, 165]. Окклюзия устьев КА в большинстве случаев приводит к периоперационному ИМ и только при ее экстренной коррекции последствия данного жизнеугрожающего осложнения могут ограничиться ППМ [9].

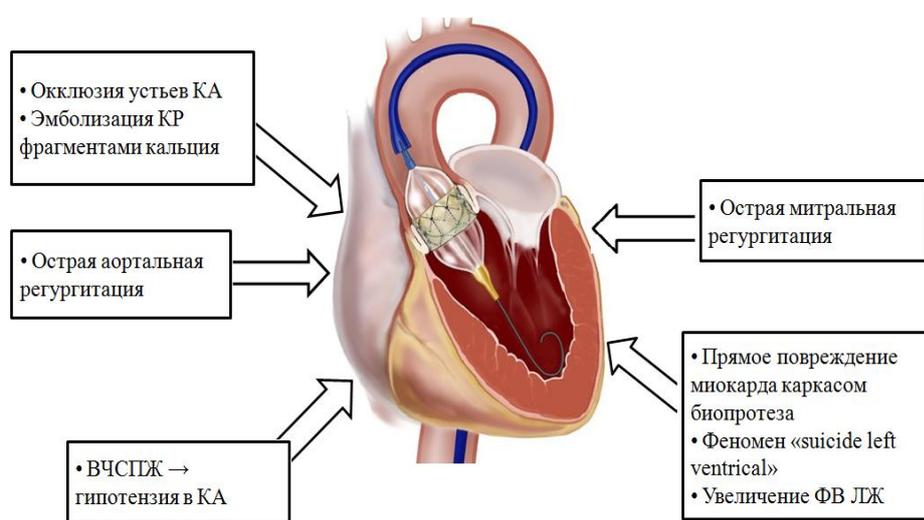


Рисунок 2 – Факторы риска развития периоперационного повреждения миокарда.

КА – коронарные артерии, КР – коронарное русло, ВЧСПЖ – высокочастотная стимуляция правого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Адаптировано [110]

Стоит отметить, что уровень повышения кардиоспецифических ферментов при имплантации саморасширяющихся (типа «CoreValve») и баллон-расширяемых (типа «Edwards») биопротезов различается [164]. Различные конструктивные особенности клапанов «Рисунок 3», методики их позиционирования могут влиять на время процедуры. Потребность в кратности и продолжительности ВЧСПЖ при имплантации биопротеза типа «CoreValve» выше, что в свою очередь связано с более длительными эпизодами артериальной гипотензии [9]. Также при имплантации саморасширяющихся биопротезов возникает большая компрессия окружающих тканей за счет большей площади контакта металлической части каркаса клапана с миокардом. Время позиционирования также может быть дольше, что повышает риск развития аритмических осложнений и потребности в инотропной поддержке [9].

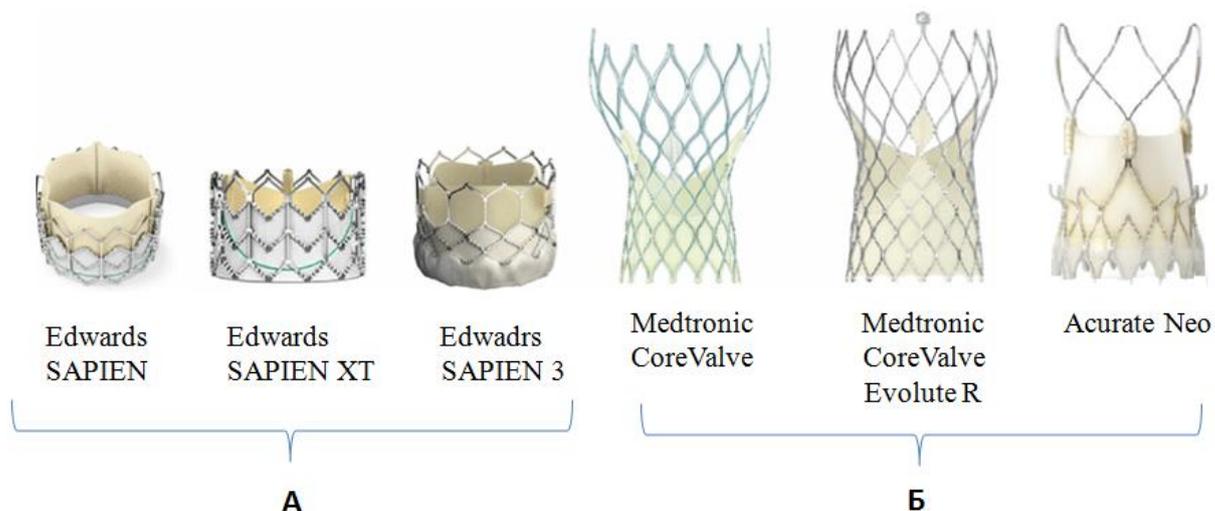


Рисунок 3 – Типы биопротезов аортального клапана. А – баллон-расширяемые (balloon-expandable) биопротезы, Б – саморасширяемые (self-expandable) биопротезы. Модифицировано и адаптировано [52]

Использование трансфеморального доступа и других альтернативных сосудистых доступов, значительно снижает риск возникновения ППМ по сравнению с трансапикальным доступом. Использование трансапикального доступа является

одним из наиболее важных факторов риска более значимого повышения КФК-МВ [137]. Данный вид оперативного пособия подразумевает пункцию и введение проводника через верхушку ЛЖ, что является основной причиной повышения биомаркеров при данном пособии. При магнитно-резонансной томографии сердца выявляется около 5 % некроза миокарда, который приводит к ненормальной кинетике апикального сегмента [81]. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что трансапикальный доступ независимо связан с увеличением летальности [121]. Было установлено, что традиционные факторы риска повреждения миокарда, такие как артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет не связаны с повышенным риском развития ППМ [135, 188]. Интересно, что нормальная и повышенная ФВ ЛЖ до операции ТИАК ассоциировалась с повышенным риском возникновения ППМ, тогда как больные с ФВ ЛЖ ≤ 40 % имели более низкие шансы развития прогностически значимого ППМ [154]. Более высокая ФВ ЛЖ, может отражать степень концентрического ремоделирования как возможного механизма повышенного риска ППМ, упомянутого выше.

1.7 Роль сердечно-сосудистой команды (Heart Team) в выборе стратегии лечения у больных с тяжелым аортальным стенозом и ишемической болезнью сердца

Для определения оптимальной тактики лечения больного консорциум VARC-3 рекомендует командный подход с участием сердечной команды (Heart team), имеющей опыт лечения больных с клапанными заболеваниями сердца, в которую входят клинические и интервенционные кардиологи, кардиохирурги, специалисты по визуализирующим методикам, в том числе с опытом интервенционной визуализации [16, 68]. Ее состав строго не регламентирован и может при необходимости включать анестезиолога, специалистов по сердечной недостаточности и электрофизиологии, геронтолога, невролога. Наиболее важная

роль Heart team заключается в предоставлении персонализированных решений в трудных клинических ситуациях. Примером может служить наличие АС и сопутствующей ИБС. Сложность поражения коронарного русла и тактику реваскуляризации миокарда должны определять кардиолог, эндоваскулярный и сердечно-сосудистый хирург [148, 152].

В новых клинических исследованиях результатов операции ТИАК, ангиографические показатели (например, по шкале SYNTAX Score) могут использоваться для оценки тяжести ИБС. Необходимость реваскуляризации миокарда, выбор этапности лечения должны определяться сложностью поражения коронарного русла и другими факторами, определяемыми Heart Team [54, 184]. Heart Team должна учитывать клинические, анатомические характеристики, а также выбор самого больного при принятии решения в пользу того или иного вида вмешательства [32].

Основная цель центров оказания высокотехнологичной медицинской помощи, как центров использования передового опыта в лечение клапанных заболеваний сердца состоит в том, чтобы обеспечить оптимальное качество лечения с применением подхода, ориентированного на конкретного больного. Эта цель достигается за счет большого объема проводимых вмешательств в сочетании с необходимой подготовкой, непрерывным обучением и целенаправленным клиническим интересом. Помимо всего спектра вмешательств на клапанах сердца должны быть доступны интервенционные и хирургические методы лечения ИБС, сосудистых заболеваний и осложнений. Взаимосвязь между объемом выполняемых вмешательств и исходами хирургического и транскатетерного лечения очевидна [20, 115]. Точное количество операций на одного врача или медицинский центр, необходимое для оказания высококачественной помощи, остается спорным, поскольку между странами с высоким и средним уровнем дохода существует неравенство [99, 171]. Выполнение большого объема операций ТИАК ассоциировано с более низкими показателями 30-дневной летальности,

особенно в центрах с большим объемом традиционного хирургического протезирования АК [177].

1.8 Заключение

Прогрессирующее старение населения обуславливает повышение встречаемости дегенеративного поражения АК с развитием стеноза тяжелой степени. Вместе с этим растет доля больных с тяжелым АС и сопутствующей патологией 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 ЧКВ перед операцией ТИАК при стенозе проксимальных сегментов КА более 70 %, что поддерживается текущими международными клиническими рекомендациями. Целесообразность такого подхода, на наш взгляд, не очевидна и имеет свои недостатки. В настоящий момент в литературе отмечается увеличение количества работ, демонстрирующих преимущества отказа от предварительного ЧКВ. Оптимальные сроки проведения ЧКВ у кандидатов на ТИАК остаются предметом дискуссий. Дополнительные исследования с подробным изучением нежелательных исходов и их предикторов могут позволить определить алгоритм оптимальной тактики лечения сопутствующей патологии КА у кандидатов на ТИАК.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 01.01.2016 г. по 01.01.2021 г. в институт клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. академика 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. [4, 27, 114],
- наличие сопутствующей ИБС: 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 [1],
- операция ТИАК выполнялась трансапикальным доступом.

2.1 Дизайн исследования

Исследование ретроспективное, одноцентровое. Дизайн исследования представлен на «Рисунке 4».

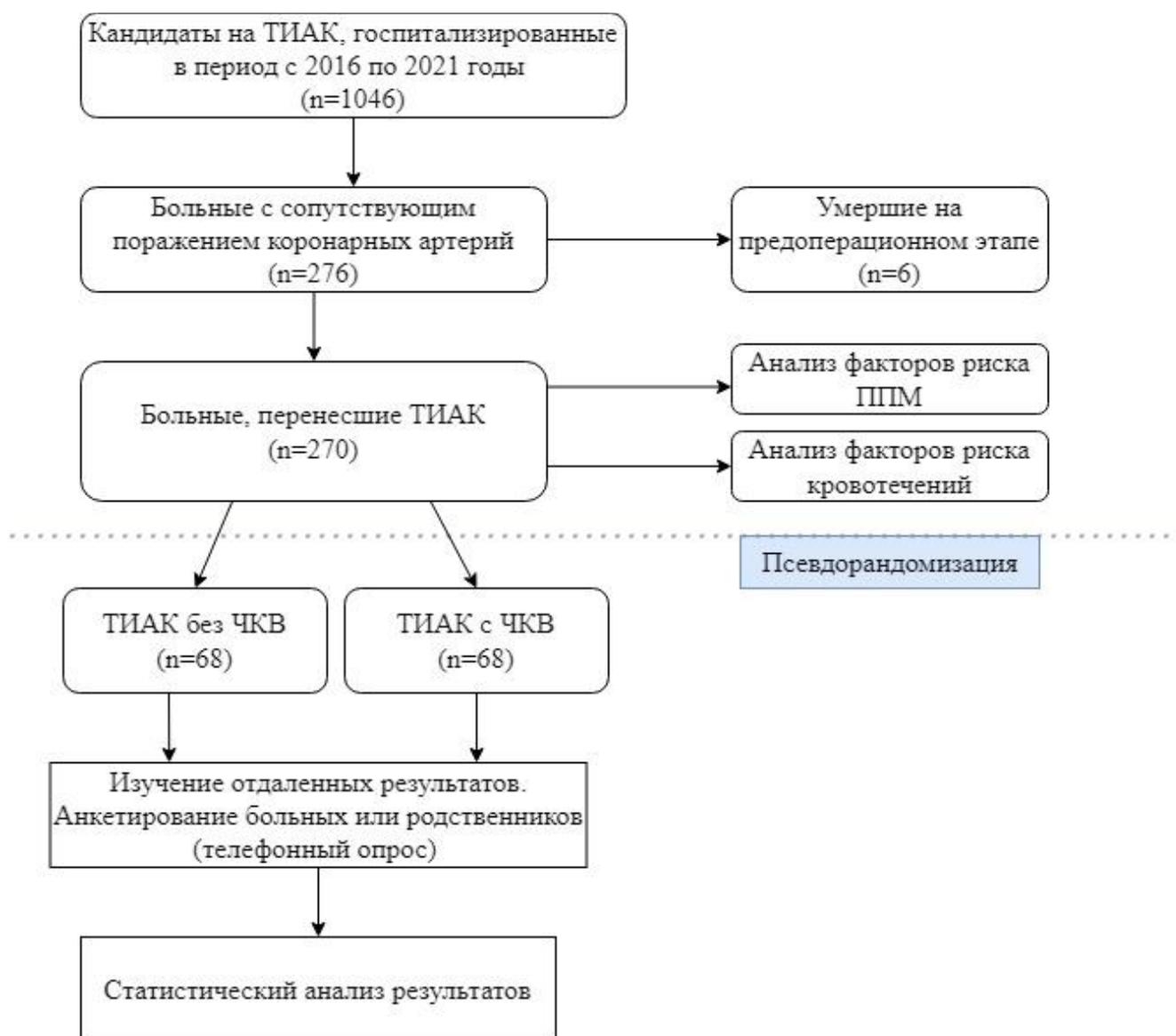


Рисунок 4 – Дизайн исследования. ТИАК – траскатетерная имплантация аортального клапана, ППМ – периоперационное повреждение миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

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 и были разделены на две группы в зависимости от выполнения предварительного ЧКВ: без предварительного ЧКВ ($n = 70$) и с выполненным предварительным ЧКВ ($n = 200$).

С целью минимизации систематических ошибок и получения сопоставимых групп выполнена псевдорандомизация (propensity score matching – PSM). Этот метод позволил сформировать равновеликие группы с минимальным отклонением исходных параметров (ковариат), кодированных в конфаундеры, которые были включены в модель оценки PS (propensity score). Используются следующие 13 ковариат: пол, возраст, ожирение, наличие постинфарктного кардиосклероза, ФВ ЛЖ < 40 %, наличие сердечной недостаточности, риск по шкале EuroSCORE II, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, мультифокального атеросклероза, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, хронической болезни почек. Отбор контрольной группы осуществляли на основе указанных характеристик по наиболее близким показателям склонности методом поиска «ближайшего соседа» 1:1, соответствующего заданному отрезку PS. Целевым для достаточного сходства в парах считали программное значение PS - 0,1 (допуск соответствия). Отмечена эффективность устранения дисбаланса ковариат после применения выбранного метода подбора пар. Таким образом, было скомпенсировано неравномерное распределение конфаундеров между группами. Получены две равновеликие группы (по 68 больных в каждой), сопоставимые по клинико-демографическим параметрам: 1 группа – без предварительного ЧКВ ($n = 68$) и 2 группа – с предварительным ЧКВ ($n = 68$).

При анализе госпитальных результатов получены сведения из данных медицинской документации. Проведен анализ осложнений и особенностей течения интраоперационного и раннего послеоперационного периода по критериям (VARC-3): непосредственный успех операции ТИАК; развитие ИМ, ППМ, фибрилляции желудочков, потребности в инотропной поддержке,

реанимационных мероприятиях, стернотомии, кровотечения (по классификации BARC и VARC-3), острой почечной недостаточности (по классификации AKIN), другие особенности течения интра- и послеоперационного периода.

Госпитальную летальность устанавливали при летальном исходе в течение 30-ти суток с момента оперативного вмешательства.

Периоперационный ИМ диагностировали при наличии следующих критериев: срок развития ≤ 48 часов после окончания операции, увеличение уровня КФК-МВ ≥ 10 ВГН или ≥ 5 ВГН и наличие одного из следующих признаков – новый патологический зубец Q, ангиографически подтвержденная окклюзия шунта или новая окклюзия нативной КА, новая зона нарушения локальной сократимости миокарда [170]. Уровень КФК-МВ определяли с помощью тест системы Architect Stat («Abbott», США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. Анализ крови определяли через 18 – 24 часа после хирургического вмешательства. При отсутствии инструментальных признаков повреждения миокарда и повышении уровня МВ-КФК (более 7 нг/мл), не соответствующее критериям ИМ, состояние расценивалось как ППМ.

Гемотрансфузия проводилась по решению Heart team, при принятии решения использовался критерий в виде снижения уровня гемоглобина < 7 г/дл.

Под критическим стенозом понимали – увеличение скорости потока крови через АК > 5 м/с, среднего градиента на АК ≥ 60 мм рт. ст. и площадь аортального отверстия $< 0,6$ см² [4].

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 на госпитальном этапе изучены: летальность; ППМ; ИМ; ОНМК; кровотечения, требующие гемотрансфузии.

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 предварительную 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.

2.2 Описание оперативного вмешательства

ТИАК проводилась в условиях эндотрахеального наркоза (в некоторых случаях операция проводилась под местной анестезией с седацией дексмедетомидином). Выполняли доступ к одной из общих бедренных артерий, которую брали на держалки, после чего на передней стенке артерии накладывали кисетные швы. Устанавливался интродьюсер 6 - 8 F, по которому заводился катетер «Pigtail» («Medtronic», США). Аортальный клапан проходили прямым мягким проводником с использованием диагностического катетера «Amplatz» («Merit Medical», США), после заведения катетера в левый желудочек мягкий проводник менялся на экстра- или супержесткий в зависимости от типа имплантируемого биопротеза. Последний выкладывали в полости ЛЖ с использованием катетера «Pigtail», выполнялась аортография для оптимизации

позиционирования дуги ангиографической установки для имплантации АК. По супержесткому проводнику с помощью системы доставки в позицию АК устанавливали баллонный катетер и на фоне ВЧСПЖ (200 в мин.) выполнялась преддилатация АК, а затем имплантация биопротеза в аортальную позицию. Позиционирование биопротеза выполнялось под контролем чреспищеводной эхокардиографии. По результатам которой принималось решение о необходимости выполнения постдилатации биопротеза. Для оценки проходимости устьев КА, запирающей функции АК проводилась контрольная аортография. После удаления системы доставки, выполнялся гемостаз. Место пункции левой бедренной артерии ушивалось с применением устройства «AngioSeal VIP» («Terumo», Япония). Послойное ушивание раны. Накладывались асептические повязки.

2.3 Этическая экспертиза

Право на проведение обследования и использование данных в научных целях юридически закреплялось информированным письменным согласием больного. Все больные подписали информированное согласие на обработку персональных данных. Исследование выполнено в рамках диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Протокол исследования оценен и одобрен в соответствии с принципами Хельсинской декларации по правам человека локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 276 от 31.01.22).

2.4 Ограничения исследования

Представленное исследование имеет ограничения, среди которых наиболее очевидным является его ретроспективный характер и выполнение в рамках одного стационара, а также относительно небольшое количество наблюдений.

Важно отметить, что исследование выполнено в условиях реальной клинической практики, что может рассматриваться как положительный аспект работы. Другими ограничениями, характерными для ретроспективного анализа, явились выбывание больных в ходе наблюдения в связи с утратой контактов с больными или их родственниками, в части случаев имел место отказ больных от дальнейшего участия в исследовании. Часть медицинских данных, полученных от больных или их родственников, использованных в настоящем исследовании, выполнена в рамках оказания стандартной медицинской помощи вне базового исследовательского института.

2.5 Методы статистического анализа данных

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 клиничко-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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Клинико-демографическая характеристика

Основные характеристики больных ($n = 270$), включенных в исследование, представлены в «Таблице 2». Большинство исследуемых относились к старшей возрастной группе, доля мужчин и женщин была сопоставимой (45,9 % против 54,1 %). Доля больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в анамнезе до постановки диагноза тяжелого АС, была невелика и составила 9,6 %. Нарушения проводимости сердца в виде блокады левой ножки пучка Гиса исходно регистрировались у 24 исследуемых (8,9 %). У 41,1 % ($n = 111$) при поступлении отмечалась анемия (снижение гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин). Осложненное течение АС с развитием хронической сердечной недостаточности и легочной гипертензии отмечалось у 90,4 % и 51,9 % исследуемых, соответственно. Более чем у половины больных (60,4 %) уровень натрийуретического пептида был выше 300 пг/мл. Риск хирургического лечения по шкале EuroSCORE II у большинства был умеренным, более 25 % имели высокий риск [9].

Таблица 2 – Основные исходные клинико-демографические характеристики больных [9]

Параметр	Значение, ($n = 270$)
Возраст, лет, $M \pm SD$	77,7 \pm 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)

Продолжение таблицы 2

Параметр	Значение, (n = 270)
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)
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]

Выполнена оценка тяжести поражения коронарного русла – чаще всего (83,3 %) встречалось атеросклеротическое поражение проксимальных сегментов основных КА (передняя нисходящая артерия, огибающая артерия, правая коронарная артерия), в остальных случаях отмечалось вовлечение средних и дистальных сегментов (16,7 %). Многососудистое поражение КА выявлено у 156 больных (57,8 %), вовлечение ствола левой коронарной артерии – у 25 больных (9,3 %) [9].

3.2 Периоперационное повреждение миокарда

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 значений КФК-МВ у больных с диагностированным ППМ (ППМ « + ») и при отсутствии ППМ (ППМ « - »). Разница между значениями КФК-МВ достигла статистически значимых различий: 9,0 нг/мл [7,9; 12,3] против 2,9 нг/мл [2,0; 4,3], $p < 0,001$ – «Рисунок 5».

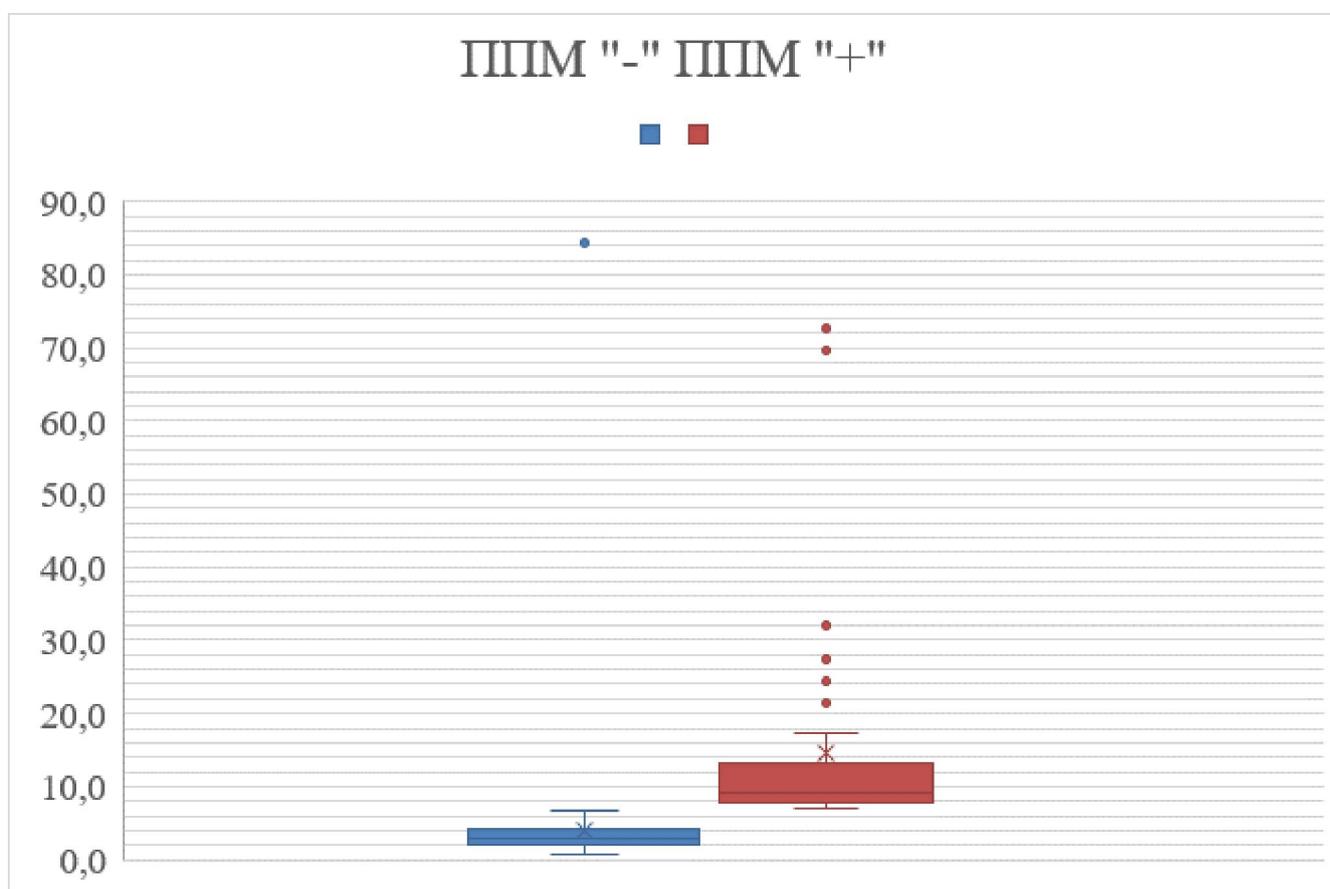


Рисунок 5 – Диаграмма размаха. Уровень КК-МВ в зависимости от периоперационного повреждения миокарда

Выполнен сравнительный анализ влияния исходных клиничко-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 [9], отражены в «Таблице 3», «Таблице 4».

Всего 9 факторов сопровождалось увеличением вероятности развития ППМ более чем в 1,5 раза (ОШ более 1,5), из них статистические значимые различия достигнуты лишь для одного – недавнее ЧКВ перед ТИАК (ОШ = 2,1, 95 % ДИ 1,2 – 3,7, p = 0,011). Результаты анализа отражены в «Таблице 3».

Таблица 3 – Факторы, ассоциированные с развитием периоперационного 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. Оптимальная прогностическая модель для определения вероятности ППМ получена при использовании следующих параметров: имплантация

биопротеза «CoreValve», курение в анамнезе, недавнее ЧКВ (до 30-ти суток), стеноз ВСА более 50 %. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

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).

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 7,3 % наблюдаемой дисперсии ППМ. При оценке показателя «Недавнее ЧКВ (до 30-ти суток)» вероятность повреждения миокарда увеличивались при наличии недавнего ЧКВ в 2,231 раза. Средний уровень КФК-МВ в группе больных с недавним ЧКВ составил 4,6 нг/мл [2,1; 8,4] против 3,5 нг/мл [2,4; 5,7] у остальных исследуемых [9]. К другим важным независимым предикторам, демонстрирующим тенденцию к увеличению риска ППМ, относятся: курение в анамнезе с увеличением риска в 2,0 раз, а также использование саморасширяющегося протеза (типа «CoreValve») и наличие периферического атеросклероза (стеноз ВСА более 50 %), которые сопровождаются повышением риска в 1,7 раз каждый. Характеристики факторов риска, используемых в модели, с вероятностью ППМ описаны в «Таблице 4» и представлены наглядно на «Рисунке 6».

Таблица 4 – Характеристики связи факторов риска модели с вероятностью периоперационного повреждения миокарда [9]

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

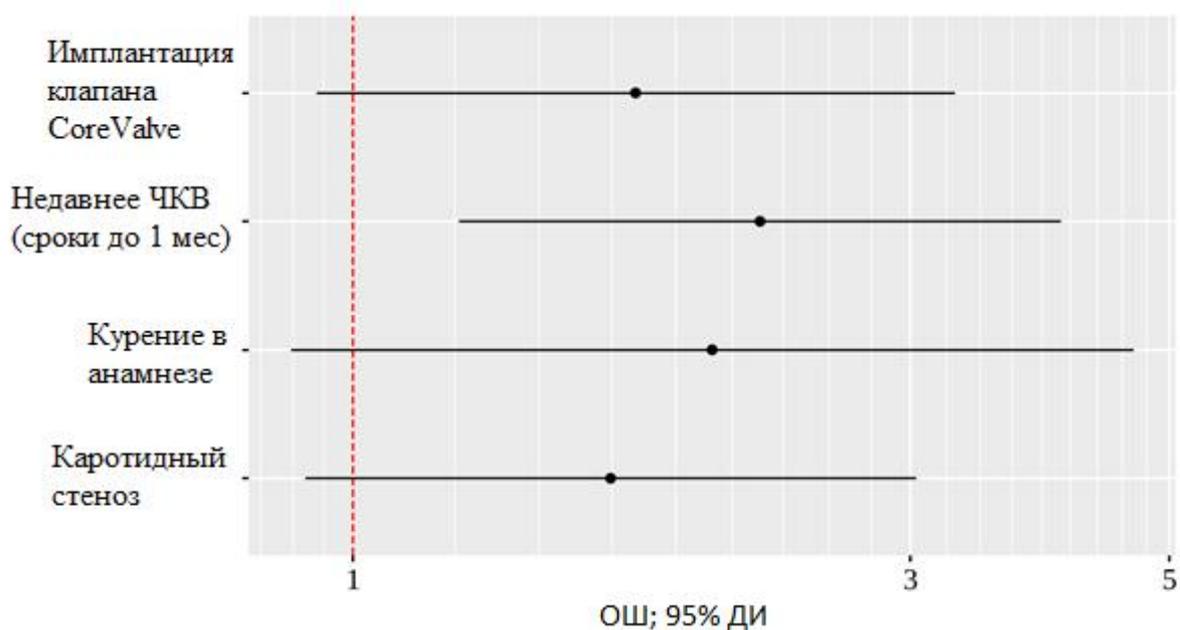


Рисунок 6 – Оценка отношения шансов с 95 % доверительным интервалом для изучаемых факторов риска периоперационного повреждения миокарда

При оценке зависимости вероятности ППМ от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая «Рисунок 7».

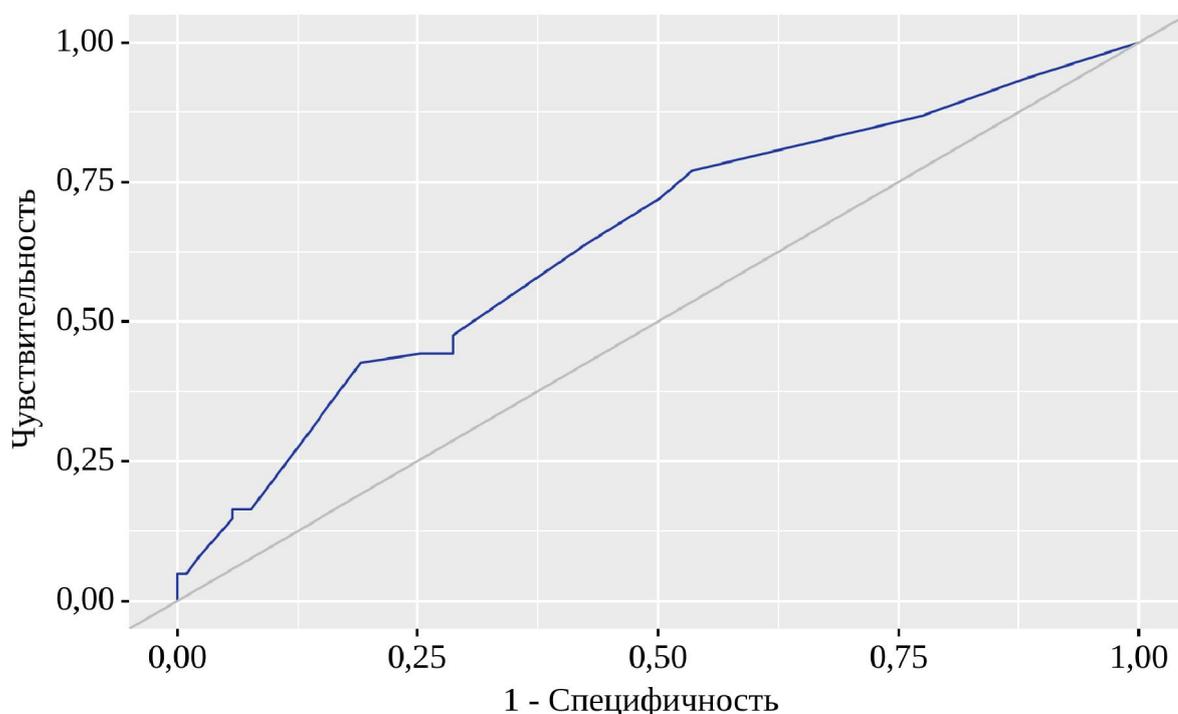


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности периоперационного повреждения миокарда от значения логистической функции P

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.

3.3 Кровотечения после операции транскатетерной имплантации аортального клапана

Частота развития кровотечений, требующих гемотрансфузии составила 9,3 % ($n = 25$), несколько выше была частота кровотечений BARC 2-5, составившая 13,0 % ($n = 35$). 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. Отдельно в группе больных, получающих постоянную антикоагулянтную терапию ($n = 83$), изучено влияние терапии «моста» на развитие события, доля таких больных составила 36,1 % ($n = 30$).

Наиболее существенное влияние с достижением статистически значимых различий продемонстрировали 2 фактора: исходная анемия (снижение гемоглобина менее 120 г/л при поступлении) (ОШ = 7,3; 95 % ДИ 1,4 – 38,1, $p = 0,013$) и хроническая почечная недостаточность (ОШ = 5,2; 95 % ДИ 1,2 – 22,5, $p = 0,036$). Тенденция к увеличению встречаемости кровотечений отмечалась у больных на фоне ДААТ перед операцией (ОШ = 4,0; 95 % ДИ 0,8 – 20,7, $p = 0,076$), при перенесенном ОНМК в анамнезе (ОШ = 4,7; 95 % ДИ 1,0 – 21,9, $p = 0,066$) и критическом стенозе АК (ОШ = 3,7; 95 % ДИ 0,4 – 31,2, $p = 0,268$). У больных, получавших антикоагулянтную терапию перед операцией ТИАК, вне зависимости от использования терапии «моста» отмечалось увеличение вероятности развития кровотечений, требующих гемотрансфузии (12,0 % против 8,0 %; ОШ = 1,6, 95% ДИ 0,7 – 3,7, $p = 0,293$). Однако достоверных различий по данному исходу не зарегистрировано. Терапия «моста» не сопровождалась существенным повышением вероятности развития кровотечений, требующих гемотрансфузии (13,3 % против 11,3 %; ОШ = 1,2; 95 % ДИ 0,3 – 4,7, $p = 0,787$). Результаты анализа 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

Всего 9 факторов сопровождалось увеличением вероятности развития кровотечений, из них статистические значимые различия достигнуты лишь для двух – хроническая почечная недостаточность и исходная анемия, которые сопровождалось многократным повышением вероятности. ДААТ, ОНМК в анамнезе и критический стеноз АК увеличивали вероятность развития кровотечений в 3 – 5 раз, однако полученная разница не достигала статистической значимости.

Наиболее значимые факторы (ОШ > 3), сопровождающиеся увеличением вероятности кровотечения, требующего гемотрансфузии, были включены в многофакторную модель методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

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).

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 30,6 % наблюдаемой дисперсии кровотока, требующего гемотрансфузии. Характеристики факторов риска, используемых в модели, с вероятностью гемотрансфузии описаны в «Таблице 6» и представлены наглядно на «Рисунке 8».

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 $\leq 0,6 \text{ см}^2$)	3,7; 0,4 – 31,2	0,227	2,7; 0,3 – 26,2	0,398

Продолжение таблицы 6

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОШ; 95 % ДИ	p	ОШ; 95 % ДИ	p
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

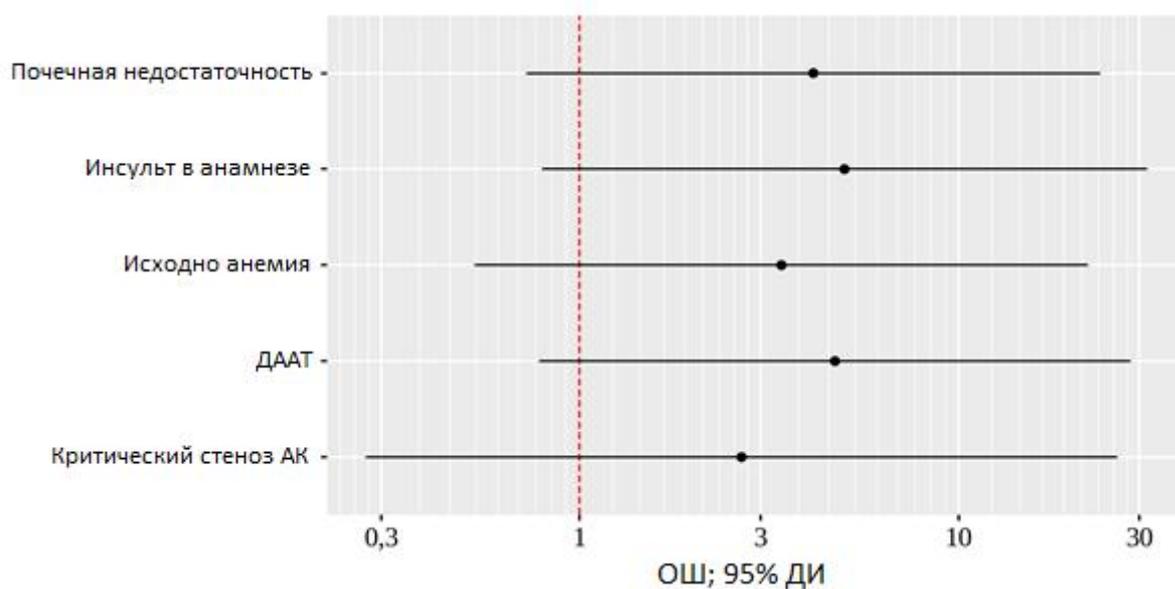


Рисунок 8 – Оценка отношения шансов с 95 % доверительным интервалом для изучаемых факторов риска кровотечений, требующих гемотрансфузии

При оценке зависимости вероятности переливание крови от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая «Рисунок 9».

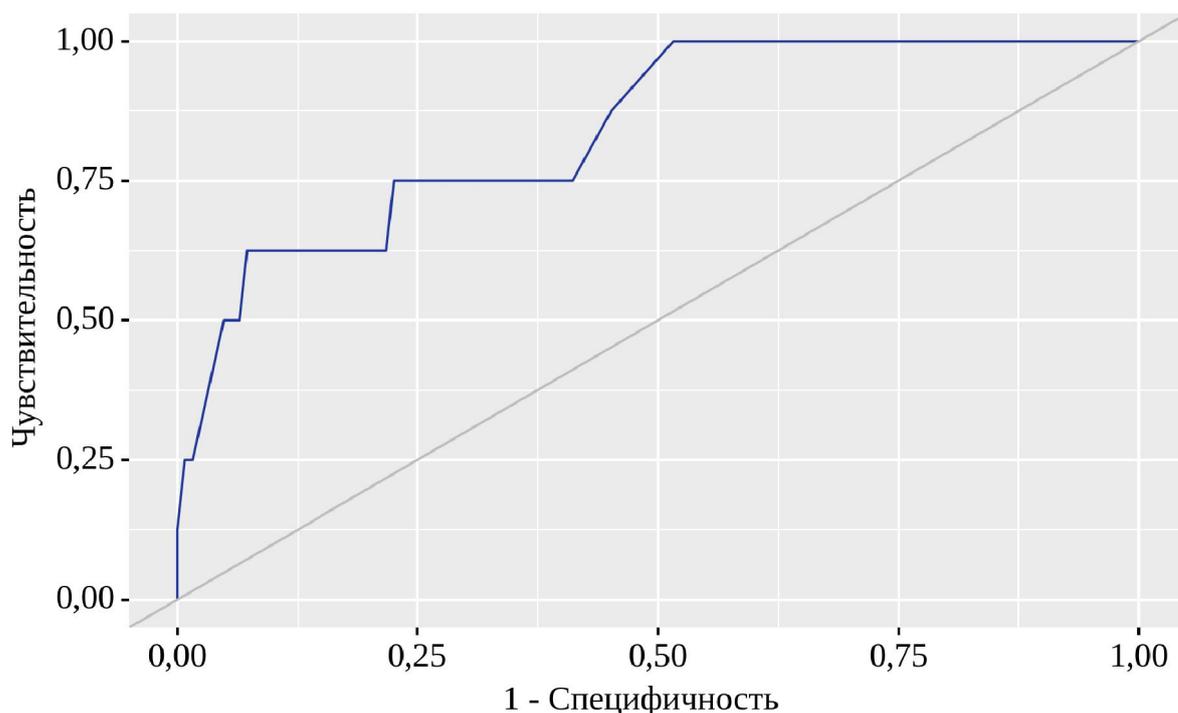


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности гемотрансфузии от значения логистической функции P

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.

3.4 Сравнительный анализ госпитальных результатов

Одной из главных задач исследования была сравнительная оценка двух стратегий хирургического лечения больных с тяжелым АС и сопутствующей ИБС

с сопутствующей патологией коронарного русла. Первую группу сформировали больные, перенесшие ТИАК, без предварительной реваскуляризации миокарда (группа 1), вторую – больные, перенесшие первым этапом рутинное ЧКВ с последующим проведением операции ТИАК (группа 2). Для выполнения этой задачи мы разделили всех больных на две группы, соответственно дизайну исследования. Далее, принимая во внимание, существенные различия в клинικο-демографических параметрах двух групп мы выполнили псевдорандомизацию и, таким образом, получили сопоставимые группы «Таблица 7».

Таблица 7 – Исходная клинικο-демографическая характеристика исследуемых групп [9]

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
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

Продолжение таблицы 7

Параметр	Группа 1 (n = 68)	Группа 2 (n = 68)	p
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

Больные обеих групп были преимущественно старческого возраста, доля женщин среди них была несколько выше. Большинство больных имели осложненный стеноз АК с развитием сердечной недостаточности, у половины из них дебютировала легочная гипертензия. Больные второй группы имели, как минимум, однократно выполненную реваскуляризацию миокарда в анамнезе, около половины из них перенесли ЧКВ в предшествующие 30 суток (недавнее ЧКВ) перед операцией ТИАК, большая часть больных получала ДААТ перед операцией ТИАК. У больных первой группы операция ТИАК проводилась без предварительной реваскуляризации миокарда, включая недавнее ЧКВ. В обеих группах часть больных получала антикоагулянтную терапию.

Длительность хирургического лечения в двух группах не различалась, частота использования ВЧСПЖ при имплантации протеза АК была сопоставимой. В обеих группах преимущественно был использован саморасширяющийся протез («CoreValve»), тип хирургического доступа в большинстве случаев – «открытый»,

различий по обоим показателям не отмечено. Результаты анализа интраоперационных параметров отражены в «Таблице 8».

Таблица 8 – Интраоперационные результаты в двух группах

Параметр	Группа 1 (n = 68)	Группа 2 (n = 68)	p
Длительность ТИАК (мин), M ± SD	124 ± 28	119 ± 25	0,445
Количество эпизодов ВЧСПЖ, ед., M ± SD	2,4 ± 0,6	2,2 ± 0,5	0,587
Тип имплантируемого биопротеза			
- баллонрасширяемые, n (%)	29 (42,6)	22 (32,4)	0,216
- саморасширяющийся, n (%)	39 (57,4)	46 (67,6)	0,216
Тип хирургического доступа			
- «открытый», n (%)	37 (54,4)	43 (63,2)	0,296
- чрескожный, n (%)	31 (45,6)	25 (36,8)	0,296

Количественные характеристики тяжести поражения АК и КА были сопоставимы в обеих группах. Атеросклеротическое поражение, как минимум одной из проксимальных сегментов главных эпикардиальных артерий или ствола левой коронарной артерии более 90 %, было отмечено у 7 больных 1-й группы и 5-ти больных 2-й группы, при сравнении результатов статистически значимых различий не получено «Таблица 9».

Таблица 9 – Количественные параметры тяжести стеноза аортального клапана и поражения коронарных артерий

Параметр	Группа 1 (n = 68)	Группа 2 (n = 68)	p
Характеристика параметров тяжести аортального стеноза			
Средний градиент скорости на АК, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	55,0 [44,0; 69,7]	50,0 [44,0; 59,5]	0,193
Максимальный градиент скорости на АК, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	91,0 [75,5; 108,5]	82,0 [75,0; 101,0]	0,118
Максимальная скорость потока крови через АК, м/с, Me [Q1; Q3]	4,8 [4,3; 5,2]	4,5 [4,3; 5,0]	0,118
Площадь открытия отверстия АК, см ² , Me [Q1; Q3]	0,6 [0,4; 0,7]	0,6 [0,5; 0,6]	0,896
Характеристика параметров тяжести поражения коронарных артерий			
Многососудистое поражение КА, n (%)	40 (58,8)	44 (64,7)	0,481
Одно-, двухсосудистое поражение КА, n (%)	28 (41,2)	24 (35,3)	0,481
Вовлечение ствола левой коронарной артерии, n (%)	4 (6,7)	6 (8,9)	0,573
Атеросклеротическое поражение КА более 90 %, n (%)	7 (10,3)	5 (7,4)	0,546

При анализе госпитальных результатов «Таблица 10» зарегистрирован 1 летальный исход у больных из группы 1 вследствие отсроченной обструкции устья КА с развитием крупноочагового ИМ на 5-е сутки после операции.

Таблица 10 – Госпитальные результаты исследуемых групп

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
Имплантация электрокардиостимулятора, n (%)	7 (10,3)	3 (4,4)	0,189
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
Процедура заместительной почечной терапии, n (%)	0	0	1,0

Случаев периоперационного ИМ ни в одной из групп не зарегистрировано, клиника нестабильной стенокардии отмечалась у 1 больного в группе 1 на фоне рецидивирующего тахисистолического пароксизма фибрилляции предсердий, выполнена ЧКВ со стентированием симптом-связанной КА, состояние стабилизировано, ИМ исключен. У больных обеих групп встречаемость ППМ

была сопоставимой (22,1 % против 19,1 %, $p = 0,672$). Церебральные события встречались редко (1,5 % против 1,5 %, $p = 1,0$).

Полученные результаты демонстрируют сопоставимые исходы по коронарным ишемическим событиям – предварительная рутинная реваскуляризация миокарда не уменьшает частоту развитияППМ и ИМ. В то же время такая стратегия хирургического лечения многократно увеличивает вероятность развития геморрагических осложнений, в том числе требующих гемотрансфузии.

3.5 Сравнительный анализ отдаленных результатов

Анализ отдаленных результатов выполнен в обеих группах, сведения получены суммарно у 81,6 % больных (77,9 % и 85,3 % в группах, соответственно). Медиана наблюдения составила 40 [30,5; 51] месяцев. Результаты отражены в «Таблице 11».

Таблица 11 – Послеоперационные результаты в исследуемых группах

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 функционального класса), 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

Продолжение таблицы 11

Параметр	Группа 1, (n = 53)	Группа 2, (n = 58)	p
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 10».

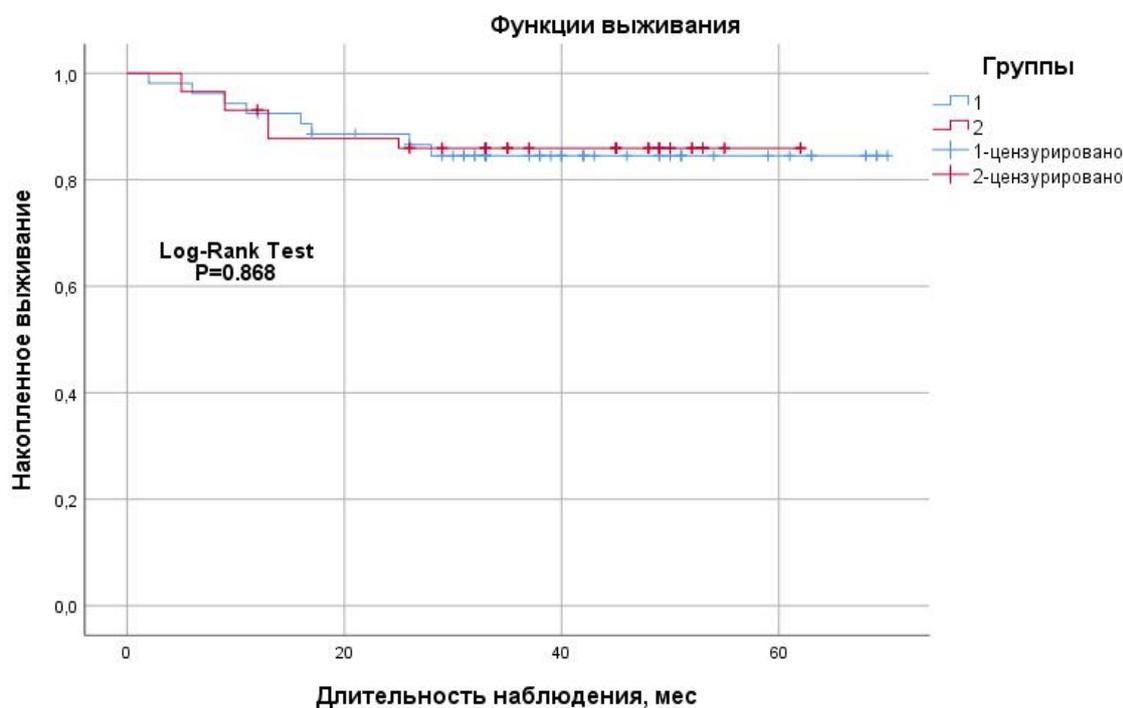


Рисунок 10 – График выживаемости

У части больных при осмотре/опросе в отдаленном периоде после ТИАК отмечалась клиника стенокардии 2 – 3 функционального класса, различий в группах по этому показателю не получено (18,9 % против 22,4 %, $p = 0,645$). Нами выполнена коррекция антиангинальной терапии, в отдельных случаях больные были направлены на реваскуляризацию миокарда. Все операции реваскуляризации миокарда были выполнены методом ЧКВ в одинаковом количестве в двух группах (5,7 % против 6,9 %). Отмечена большая разница между частотой развития инсульта (5,7 % против 15,5 %, $p = 0,095$), статистически значимых различий не достигнуто. Сведения о перенесенном ОНМК были ограничены, в большинстве случаев установить генез не удалось. 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, $p = 0,001$). Принимая во внимание разницу в кровотечениях, нельзя исключить высокую частоту геморрагического инсульта в группе 2. Вместе с этим суждение о повышенной частоте геморрагического инсульта при предварительной рутинной реваскуляризации миокарда с последующей операцией ТИАК не правомочно и требует проведение отдельных исследований.

Таким образом, 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 11».

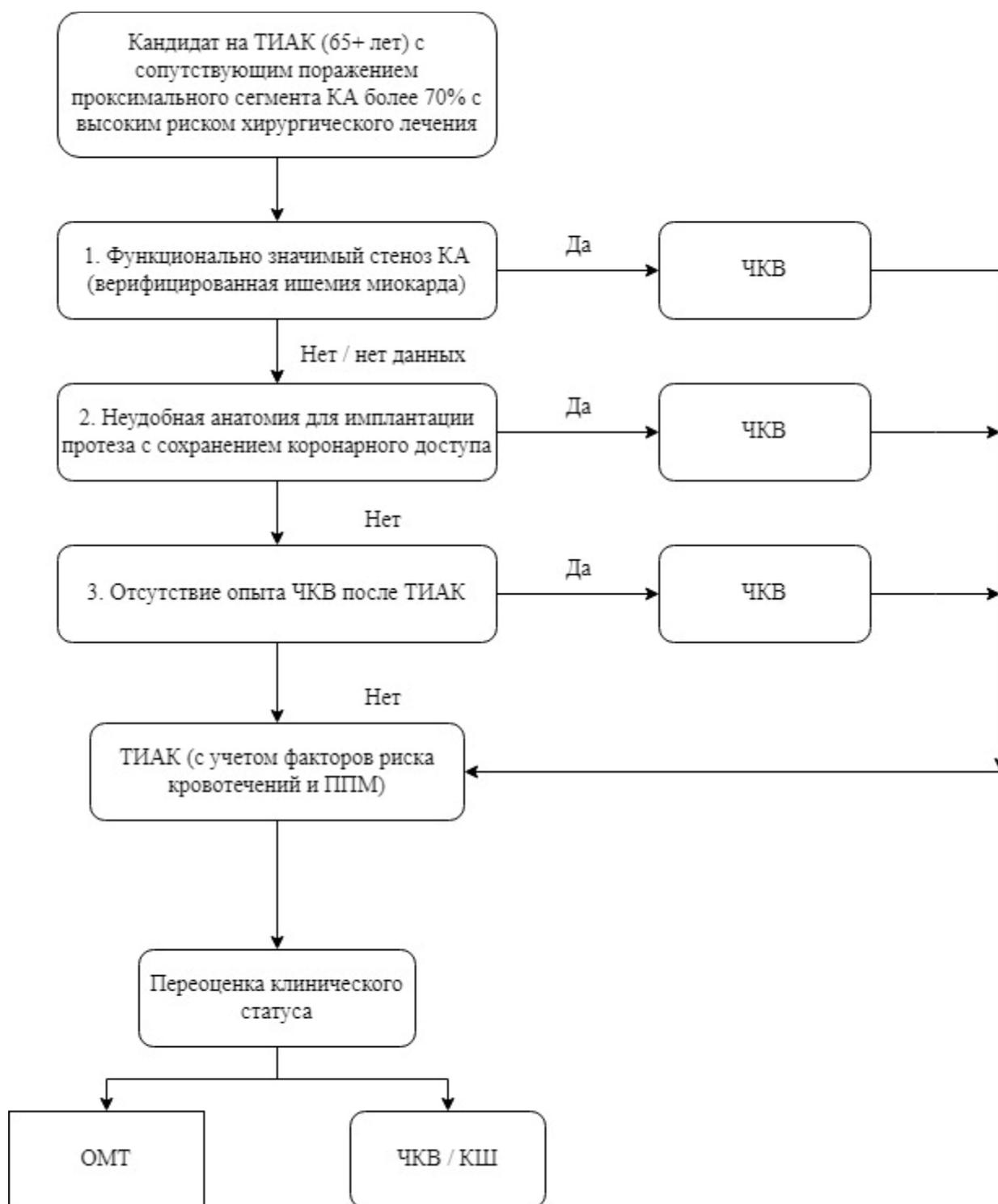


Рисунок 11 – Алгоритм лечения сопутствующей патологии коронарных артерий у кандидатов на транскатетерную имплантацию аортального клапана

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Операция ТИАК на этапе становления методики представляла собой сложную процедуру с высоким риском, предусматривающую длительную ВЧСПЖ, баллонирование АК, которые могли вызвать тяжелую системную гипотензию, и в свою очередь повлечь усугубление ишемии миокарда у больных с нереваскуляризированной ИБС. По причине этих опасений наиболее частый подход в настоящее время состоит в рутинном выполнении стентирования КА перед операцией ТИАК. Несмотря на широкое распространение данной стратегии, необходимо признать, что она не подкреплена строгими убедительными клиническими доказательствами. Важным остается вопрос о необходимости предварительной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда непосредственно перед операцией ТИАК.

Лечение сопутствующей ИБС является существенным аспектом в ведении больных, направляемых на операцию ТИАК. Недостаточность данных РКИ у больных с тяжелым АС и сопутствующей патологией коронарного русла, вынуждает экстраполировать результаты исследований больных с изолированной ИБС. Улучшение прогноза при выполнении плановых ЧКВ у больных со стабильной ИБС в настоящее время остается предметом дискуссий. В многочисленных работах продемонстрировано, что ЧКВ в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии может уменьшить или полностью устранить симптомы ИБС и улучшить качество жизни [33], в том числе у больных с хронической сердечной недостаточностью, однако данная стратегия не оказывает влияния на смертность и частоту обострений заболевания [3, 33, 183]. Преимущество стратегии реваскуляризации миокарда, по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией, у больных с ишемической кардиомиопатией со снижением ФВ ЛЖ < 35 % продемонстрировано в исследовании STICH, в котором в группе КШ было выявлено снижение смертности от всех причин. Однако статистические значимые различия с группой

медикаментозного лечения были достигнуты лишь спустя 10 лет наблюдения [51]. В 2022 г. были опубликованы результаты исследования REVIVED-BCIS 2: выполнение ЧКВ у больных с хронической сердечной недостаточностью не приводило к снижению смертности от любой причины и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности [164]. Тяжелый АС является одной из главных причин развития сердечной недостаточности и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, и только его хирургическая коррекция увеличивает выживаемость [38, 91, 175]. Исходя из этого можно сделать вывод о необходимости первоочередной коррекции АС по отношению к реваскуляризации миокарда в рутинной практике. Проведение реваскуляризации миокарда при отсутствии прогноз-обуславливающих показаний может выполнено и до, и после замены АК, оптимальная стратегия реваскуляризации миокарда у кандидатов на ТИАК до сих пор не определена.

В исследованиях, посвященных проблеме ИБС у кандидатов на ТИАК, использовались различные определения этого заболевания. Так, в одних работах наличие ИБС определяли по данным о КШ и ЧКВ в анамнезе без оценки значимости и наличия стенозов в КА [54, 174], а в других работах ИБС устанавливали при сужении КА до 50 % [122, 159], в некоторых исследованиях – при стенозах в главных эпикардальных артериях до 70 % (при стенозе ствола левой коронарной артерии до 50 %) [60, 80]. Различные трактовки диагноза ИБС привели к гетерогенности исследований и, как следствие, к тому, что клиническая значимость и прогностическая роль этого заболевания у больных, направляемых на ТИАК, оказалась противоречивой (Приложение 2, стр. 114). В нашей работе базовым критерием включения в исследования было наличие стеноза КА в проксимальной трети более 70 %. Этот критерий является основным в текущих клинических рекомендациях и используется в клинической практике как руководство к действию – предварительному ЧКВ перед клапанными вмешательствами. В то же время он не позволяет достоверно судить о функциональной значимости поражения КА, за исключением случаев стеноза

более 90 %. В нашей работе в клинически сопоставимых группах показатели ишемических осложнений и летальности на госпитальном этапе не зависели от такого показателя, как выполнение предварительной рутинной реваскуляризации миокарда. Особо следует выделить нулевую частоту периоперационного ИМ перед операцией ТИАК трансфеморальным доступом как в группе больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, так и без нее. Отсутствие различий в отдаленном периоде в двух группах отмечены и по ключевому критерию – выживаемости.

Существенных различий в прогнозе у больных с ИБС и без ИБС было продемонстрировано в мета-анализе 2013 года (8 исследований, 2472 больных) при медиане наблюдения 452 суток [48]. Напротив, в другом более крупном мета-анализе (15 исследований, 8000 больных), опубликованном позднее (2017 г.), наличие сопутствующей ИБС хоть и не оказывало влияния на показатель 30-ти дневной смертности от всех причин (ОШ 1,07, 95 % ДИ 0,82 – 1,40; $p = 0,62$), но увеличивало смертность от всех причин уже через 1 год после операции (ОШ 1,21, 95 % ДИ 1,07 – 1,36; $p = 0,002$) [142]. В обоих мета-анализах тяжесть поражения КА не принималась во внимание, в том числе с использованием установленной шкалы для оценки SYNTAX Score, которая, как известно, является сильным предиктором для развития отдаленных значимых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий и смерти (MACE).

В другой работе с учетом SYNTAX Score было продемонстрировано существенное увеличение летальности в течение 1 года при SYNTAX Score > 22 баллов по сравнению с группой больных ≤ 22 баллов и среди больных, которые подвергались ЧКВ с опосредованным снижением SYNTAX Score до 8 баллов и менее [49]. Подобные результаты были также получены в ретроспективном анализе Khawaja M. и соавт., где продемонстрированы худший 30-ти дневный и годичный прогноз среди больных с высоким SYNTAX Score (> 33) по сравнению с остальными больными [80]. Напротив, J. Paradis и соавт. не обнаружили различий по показателю комбинированной конечной точки: смертности от всех

причин, ИМ и ОНМК после 30-ти дней или 1 год между больными с ИБС стратифицированными в соответствии с низким (≤ 22), промежуточным и высоким (≥ 33) значением SYNTAX Score и больными без ИБС, перенесшими ТИАК [122]. Наконец, исследование с многоцентровым дизайном, включавшее 1270 больных, которые были разделены на три группы в соответствии с коронарным статусом до ТИАК: не имевшие ИБС, нетяжелая ИБС (SYNTAX Score < 22) или тяжелая ИБС (SYNTAX Score ≥ 22). Больные, перенесшие ЧКВ, были далее разделены на полную реваскуляризацию с резидуальным SYNTAX Score < 8 и «неполную» реваскуляризацию с резидуальным SYNTAX Score > 8 . В обеих подгруппах: как в группе с тяжелой ИБС, так и в группе с неполной реваскуляризацией - смертность от всех причин была выше, чем в других группах, после среднего периода наблюдения 1,9 лет [185].

В 2010 г. J Masson и соавт. провели исследование на небольшой когорте больных ($n = 136$), зарегистрирована низкая частота ишемических осложнений, независимо от выбранной стратегии лечения сопутствующей ИБС, наблюдаемых после эндоваскулярной замены АК. Это могло косвенно свидетельствовать, что проведение ЧКВ до операции ТИАК не является обязательным во всех случаях [103]. В исследовании SURTAVI, проводилась оценка эффективности и безопасности имплантации биопротеза «CoreValve» при лечении тяжелого симптомного АС у когорты больных промежуточного риска. Сопутствующая ИБС, диагностируемая при наличии стеноза $> 70\%$ в крупной КА, встречалась у 63 % больных, однако лишь у 20 % исследуемых проводилась предварительная ЧКВ [157]. Показатели 30-ти дневной и 2х-летней смертности были значительно выше в когорте больных, которым была выполнена реваскуляризация. Следует отметить, что стратегия с одномоментного выполнения ЧКВ была связана с более низкой частотой развития острой почечной недостаточности в сравнении с поэтапным выполнением ЧКВ до операции ТИАК.

Интересные данные были получены в когорте женщин, которые составляют $\geq 50\%$ больных, направляемых на операцию ТИАК. В международный,

проспективный регистр WIN-TAVI было включено 1019 женщин, которым выполнялась ТИАК в 18-ти центрах в Европе и одном центре в США в период с января 2013 г. по декабрь 2015 г. Было продемонстрировано, что предшествующая коронарная реваскуляризация являлась независимым предиктором развития первичной комбинированной конечной точки, включавшей в себя смертность, инсульт, ИМ, госпитализацию по поводу клапан-ассоциированных симптомов, сердечной недостаточностью или дисфункцию клапана более 30-ти дней, согласно мнению экспертов консорциума VARC-2 (ОР: 1,72, 95 % ДИ: 1,17 – 2,52; $p = 0,006$). Аналогичным образом показала себя оценка риска по шкале EuroSCORE I (относительный риск (ОР): 1,02, 95 % ДИ: 1,00 – 1,04; $p = 0,013$), исходная фибрилляция предсердий (ОР: 1,58, 95 % ДИ: 1,07 – 2,33; $p = 0,022$) и предшествующее ЧКВ (ОР: 1,50; 95 % ДИ 1,03 – 2,19; $p = 0,035$) были независимыми предикторами смерти или инсульта в течение 1 года [67].

Проведение предварительной рутинной ЧКВ при определении тяжести стеноза КА на основании ангиографических данных, очевидно, не улучшает клинические результаты операции ТИАК. Определенные надежды возлагаются на стратегию выполнения ЧКВ после функциональной оценки значимости стенозов КА. В нашей работе функциональная оценка стенозов не проводилась. В одном из ретроспективных исследований было установлено, что выполнение ЧКВ с контролем фракционного резерва кровотока ассоциировалось с лучшими 2-х летними результатами, по сравнению с выполнением ЧКВ под визуальным контролем у кандидатов на ТИАК [93]. Тем не менее, показатели фракционного резерва кровотока и фракционного резерва кровотока и моментального резерва кровотока не однозначны и могут искажаться в условиях тяжелой гипертрофии миокарда, микрососудистой дисфункцией и повышенным конечным диастолическим давлением в ЛЖ. Вероятно, для больных с АС иные пороговые значения отличные от больных без АС (более низкие значения для моментального резерва кровотока и более высокие значения для показателей фракционного

резерва кровотока), их валидация для данной когорты больных отсутствует [187]. Следует также отметить, что побочные эффекты аденозина (системная гипотензия, боль в груди, одышка), применяемого в качестве вазодилататора (отсутствует в РФ), могут стать серьезным ограничением для выполнения оценки фракционного резерва кровотока у больных с АС [163]. Показатель, который не требует развития «гиперемии» в коронарном русле, такой как моментальный резерв кровотока, кажется более привлекательным, поскольку является дешевым и предоставляет быструю оценку стеноза без побочных эффектов. Тем не менее, также имеет потенциальные ограничения при использовании у больных с тяжелым АС [143]. В настоящее время проводится ряд исследований посвященных сравнению различных стратегий, которые в будущем могут предоставить дополнительную информацию касательно выбора оптимальной тактики лечения: в исследовании NOTION-3 (NCT03058627) планируется рандомизировать в общей сложности 452 больных с тяжелым АС и ИБС в группу полной реваскуляризации с контролем фракционного резерва кровотока перед операцией ТИАК, либо в группу изолированной ТИАК. В другом исследовании, COMPLETE TAVR (NCT04634240), 4000 больных, направленных на операцию ТИАК, будут рандомизированы либо на ЧКВ под контролем ангиографии уже после ТИАК, либо на медикаментозное лечение. Однако трудно предсказать, насколько определение функциональной значимости стенозов КА будет возможным в условиях реальной клинической практики РФ, так как в настоящее время для этого имеются технические ограничения, в частности отсутствие в стране рекомендованных для проведения оценки фракционного резерва кровотока вазодилататоров. В нашей клинике методика оценки фракционного резерва кровотока у больных с АС не использовалась. Внедрение такой стратегии хирургического лечения по нашему мнению не целесообразно до получения результатов клинических исследований.

Клинические характеристики больных, обуславливающие высокий риск неблагоприятных событий при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, как

правило, присущи кандидатам на ТИАК. Среди них почечная недостаточность, ИМ в анамнезе, многососудистое поражение коронарного русла и др. Отдельно стоит выделить специфические факторы риска у этих больных, к ним относятся повышенный риск тромбоза стента вследствие низкой перфузии миокарда у больных с тяжелым АС [47]. Проведение ЧКВ у больных с тяжелым АС требует повышенной настороженности врачей. В работе S. Goel и соавт. больные с тяжелым АС и ФВ ≤ 30 % оказались подвержены самому высокому риску 30-дневной смертности после ЧКВ (15,4 % и 10,4 % соответственно), тогда как риск смертности был низким у больных с ФВ > 30 % (1,2 % и 0 % соответственно). Прогрессирующая сердечная и полиорганная недостаточность явилась причиной смерти 9 из 11 (82 % больных с тяжелым АС, умерших в течение 30-ти дней после ЧКВ [65]. Полученные нами данные согласуются с этими результатами, так в анализе больных направляемых на ТИАК: 6 больных умерли после выполнения ЧКВ, 2 из них от фатального кровотечения на фоне ДААТ, остальные 4 больных от прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности. У всех больных была критическая степень стенозирования устья аорты (площадь отверстия АК $< 0,6$ см²), 4 больных имели низкую ФВ ЛЖ. Не вызывает сомнения, что больных с тяжелым АС следует рассматривать как группу высокого риска при рассмотрении вопроса о ЧКВ. Это в очередной раз подчеркивает важность отбора и взвешивания рисков и преимуществ выполнения ЧКВ до ТИАК по сравнению с выполнением эндоваскулярной коррекции АС при наличии неваスキляризированной значительной ИБС.

Результаты серии исследований и наши данные показывают, что проведение рутинного ЧКВ даже при проксимальном поражении КА не снижает риск коронарных ишемических событий в периоперационном периоде при ТИАК и не улучшает прогноз в отдаленные сроки после операции [9]. С 2010 г. после накопления опыта выполнения ТИАК отмечается тенденция к отказу от выполнения реваскуляризации у всех больных с АС и гемодинамически значимыми стенозами КА, направляемых на эндоваскулярное протезирование АК.

В работах была продемонстрирована с одной стороны безопасность отказа от выполнения ЧКВ, а с другой стороны – отсутствие преимуществ стентирования КА перед ТИАК. Проведение ЧКВ целесообразно проводить у больных с острым коронарным синдромом и большим потенциальным объемом ишемизированного миокарда вследствие нестабильности атеросклеротической бляшки или у больных, которым может в дальнейшем потребоваться ЧКВ при неблагоприятной анатомии фиброзного кольца АК, а также в случае проведения операции клапан-в-клапан. Предварительное проведение ЧКВ может быть ограничено при критическом устьевом поражении КА, когда имплантация протеза может увеличить риск их окклюзии во время операции ТИАК. В этой когорте больных следует учитывать потенциальный риск деформации стента в устье КА вследствие последующего протезирования АК. У больных нуждающихся в коронарной реваскуляризации, но с очень высоким риском интраоперационных осложнений, предварительная баллонная ангиопластика и/или механическая поддержка кровообращения могут выполняться для повышения безопасности процедуры ЧКВ [153].

Изучение эффективности и безопасности проведения ТИАК у больных с сопутствующим поражением КА во многом связывают с риском развития периоперационного ИМ. Учитывая, что ИМ в периоперационном периоде ТИАК возникает редко (до 2,7 %) [98], изучение влияния предварительной рутинной реваскуляризации на частоту развития периоперационного ИМ с учетом низкой частоты его развития требует проведения крупных исследований с включением более 1000 человек. Более распространенным осложнением является ППМ, его использование в качестве конечной точки в условиях ограниченной выборки выглядит более предпочтительным и не менее ценным.

Встречаемость ППМ при операции ТИАК по данным литературы составляет 52 – 95 % по уровню тропонина и 7 – 50 % при использовании КФК-МВ в качестве маркера повреждения [26, 164, 151, 188]. В нашей работе частота развития ППМ в целом была меньше (22,6 %), чем в ранее опубликованных

исследованиях, посвященных этой проблематике [52, 81]. Возможными причинами этих разночтений является использование нами КФК-МВ, а не тропонина в качестве маркера ППМ, а также большой опыт хирургической команды на момент начала включения больных, позволивший сократить время ВЧСПЖ и операции в целом и уменьшить риски развития ППМ. Кроме того, в нашем исследовании были исключены больные, перенесшие ТИАК через трансапикальный доступ. Исключение из исследования этих больных было обосновано известным неблагоприятным влиянием трансапикального доступа на риск развития ППМ [134]. Мы не получили преимуществ у реваскуляризированных больных в снижении риска ППМ, кроме того парадоксальным и статистически значимым фактором для развития ППМ, оказался лишь факт недавнего ЧКВ (до 30-ти суток) в анамнезе. Случаев ИМ 5 типа документированного не было. У 1 больного в госпитальном периоде развился обширный ИМ вследствие отсроченной кальцевой эмболии устья КА. Результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с данными литературы. В предыдущих работах наличие ИБС не являлось дополнительным фактором риска развития ППМ, а ведущим механизмом возникновения повреждения миокарда рассматривалась в первую очередь эмболизация КА фрагментами кальция, а зона ишемии миокарда по данным МРТ не совпадала с локализацией стенозов [81].

Мы определили следующие факторы риска развития ППМ после ТИАК с использованием трансфеморального доступа: недавнее ЧКВ (до 30-ти суток), толщина миокарда задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки более 1,5 см; курение в анамнезе, периферический атеросклероз, имплантация биопротеза «CoreValve», хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия и КШ в анамнезе (всего 9 факторов риска) [9]. Среди них только 1 продемонстрировал статистическую значимость – это недавнее ЧКВ (до 30-ти суток). С использованием отдельных факторов риска нами была построена прогностическая модель, требующая валидации с дополнительным исследованием с целью ее внедрения в клиническую практику.

Полученные нами результаты частично совпадают с данными литературы, в то же время недавнее ЧКВ, как предиктор ППМ, описан впервые. Известно, что субстратом ППМ после ТИАК является в большинстве случаев кальциевая микроэмболия дистальных отделов коронарного русла фрагментами кальцинированного АК. Исходно в условиях резко выраженной гипертрофии миокарда, характерной для тяжелого АС, имеется относительный дефицит плотности микроциркуляторного русла. Можно предположить, что предшествующее ЧКВ вносит дополнительный вклад в повышение маркеров миокардиального повреждения за счет дистальной микроэмболизации с дальнейшим уменьшением количества функционирующих капилляров в субэпикардальных слоях миокарда. Этот эффект наиболее выражен на ранних сроках после коронарного вмешательства и, таким образом, может суммироваться с нарушениями микроциркуляции, обусловленными непосредственно операцией ТИАК, при ее выполнении в течение «острого» периода после ЧКВ [9].

Данные литературы по изучению предикторов ППМ ограничены единичными исследованиями. В 2011 г. J. Rodes-Cabau и соавт. впервые продемонстрировали высокий риск развития ППМ при использовании трансапикального доступа и у больных с исходной почечной недостаточностью. Частота ППМ с повышением тропонина Т составила 97 % при трансфеморальном доступе, и 100 % при трансапикальном доступе; частота развития ППМ с повышением КФК-МВ составила 77 % (при использовании трансфеморального доступа – 47 %, трансапикального доступа – 95 % соответственно) [137]. Авторы показали, что ППМ, диагностированное с помощью КФК-МВ, связано с худшими показателями обратного ремоделирования левых отделов сердца и увеличения ФВ ЛЖ, а также более высокой кардиальной летальностью в послеоперационном периоде. В результатах исследования данных о повышении риска развития ППМ у больных с ИБС, в том числе с гемодинамически значимым поражением КА не получено [137]. В исследовании Z. Yong к предикторам ППМ отнесены длительность процедуры, отсутствие использования бета-

адреноблокаторов, атеросклероз периферических артерий и более глубокая имплантация биопротеза [9, 188]. В других исследованиях авторы отмечали высокий риск развития ППМ при использовании саморасширяющихся протезов, проведении баллонной предилатации и большей длительности хирургического лечения [52, 134, 164].

В упомянутом ранее исследовании ACTIVATION было показано, что выполнение ЧКВ влечет за собой дополнительные геморрагические риски без улучшения прогноза у большинства больных в возрасте старше 80 лет со стабильной ИБС [128]. Следует отметить, что исследование ACTIVATION было запланировано в 2011 г. на ранних этапах развития методики. Тем не менее, дизайн «non inferiority» для стратегии предварительной реваскуляризации, учитывая определенные потенциальные преимущества стратегии отказа от выполнения ЧКВ (меньший риск развития кровотечения, острой почечной недостаточности, более низкой стоимости лечения) кажется логичным оценивать в контексте «не хуже» в сравнении с когортой больных которым ЧКВ не выполнялось, а не наоборот.

Наше исследование, по сути, решило эту задачу. Проведена оценка эффективности и безопасности выполнения операции ТИАК без предварительного рутинного ЧКВ. Эффективность ТИАК в двух вариантах хирургического лечения является сопоставимой. С точки зрения безопасности мы выявили существенные преимущества стратегии отказа от предварительного рутинного ЧКВ перед операцией ТИАК. В контексте риска кровотечений наши результаты практически идентично с исследованием ACTIVATION демонстрирует драматическое повышение риска кровотечений как на госпитальном, так и в отсроченном послеоперационном периоде. Особого внимания заслуживают потенциально жизнеугрожающие кровотечения, требующие проведения гемотрансфузии, которые также достоверно чаще встречались в группе предварительного рутинного ЧКВ.

К малым кровотечениям, возникающим в отдаленном периоде на фоне приема ДААТ, относят носовые кровотечения, подкожные гематомы (спонтанные или индуцированные), повышенную кровоточивость при бритье или проколах, при инъекциях, а также кровоизлияния в конъюнктиву глаза. Несмотря на то, что малые кровотечения не влияют на состояние больного, их наличие приводит к преждевременной отмене ДААТ, тем самым увеличивая риски ишемических событий. В консенсусном документе экспертов Европейского общества кардиологов (ESC) при высоком риске кровотечений рекомендуется сократить продолжительность ДААТ до 3-х месяцев, однако эти данные не основаны на РКИ [30]. В нашем центре принят протокол, согласно которому минимальная терапия ДААТ составляла 6 месяцев, это обусловлено клиническим решением специалистов [7]. Следует учитывать, что в когорте пожилых больных, часто встречается выраженный кальциноз и сложное поражение КА. Тяжелое поражение КА усложняет эндоваскулярное лечение, позиционирование стента зачастую происходит в неоптимальных условиях, что сопровождается повышенным риском тромбоза стента [6]. Безопасная длительность приема в данной когорте больных изучена недостаточно. В нашей клинической практике и данном исследовании опасения раннего тромбоза стента приводили к тому, что операция ТИАК у большинства больных выполнялась на фоне ДААТ.

Таким образом, выполняя ЧКВ перед операцией ТИАК, которая гипотетически направлена на риски снижения ишемических событий, врачи находятся в сложной клинической ситуации, когда с одной стороны отмена ДААТ представляется нежелательной ввиду крайне высокого риска тромбоза стента, с другой стороны существенно повышается риск развития крупных и жизнеугрожающих кровотечений. Отсрочка оперативного вмешательства зачастую представляется нецелесообразной, а иногда и невозможной ввиду клинических и логистических соображений. Этапное лечение с повторными госпитализациями в стационар представляется обременительным для больного, в связи с чем весь объем необходимого оперативного вмешательства стараются

выполнить в рамках одной госпитализации. Значительное увеличение риска кровотечений после выполнения ЧКВ перед ТИАК становится краеугольной проблемой.

В нашем исследовании мы провели детальную оценку факторов риска кровотечений. Выявлен ряд предикторов, увеличивающих риск кровотечений, требующих гемотрансфузии: ДААТ, исходная анемия, инсульт в анамнезе, хроническая почечная недостаточность и критический стеноз АК. Последний предиктор с учетом данных доступной литературы описан нами впервые. Существенный клинический интерес представляет выявление обратимых предикторов, среди них исходная анемия и прием ДААТ. Оба фактора продемонстрировали многократное увеличение риска развития кровотечений. Из-за малого количества событий статистически значимые различия для отдельных факторов риска не были получены. В то время как статистическая значимость показана для прогностической модели, построенной с использованием указанных параметров. Использование прогностической модели кровотечений, как и периоперационного повреждения представляется возможным и практически ценным после валидации в отдельном исследовании. Выделение когорты больных высокого риска является важной составляющей клинической практики и позволяет оптимизировать тактику предоперационной подготовки больного к хирургическому лечению [10].

Стратегия выполнения ЧКВ после операции ТИАК не была хорошо изучена в прошлом, из-за опасений, связанных с безопасностью выполнения вмешательства на АК у больных с нелеченными стенозами КА (Приложение 2, стр. 114). Кроме того, был крайне ограниченный опыт и выполнено небольшое количество исследований, изучавших возможность коронарной канюляции после выполненной имплантации АК. Однако, улучшение технологического обеспечения процедуры, наряду с тщательным предоперационным планированием, снизило потребность в длительной ВЧСПЖ, а также риск самого вмешательства, позволяя интервенционному хирургу безопасно отложить

проведение ЧКВ после коррекции стеноза АК. Данные, опубликованные в 2018 г. показывают, что почти 10 % больных, перенесших ТИАК, повторно госпитализируются с острым коронарным синдромом в среднем через 25 месяцев, что связано с наличием ИБС. До 36 % случаев острого коронарного синдрома были представлены ИМ без подъема сегмента ST – 64,1 %, за которым следовала нестабильная стенокардия – 34,6 %, затем ИМ с подъемом сегмента ST – 1,3 %. Реваскуляризации миокарда было подвергнуто 39 % больных. Необходимо отметить, что прогноз острого коронарного синдрома, развившегося после ТИАК, был неблагоприятным, смертность от всех причин составила 37 % при медиане наблюдения 21 месяц после коронарного события [180].

Эти результаты также следует интерпретировать с осторожностью из-за неоднородности в определении ИБС, отсутствия физиологической оценки тяжести поражения КА или использования шкалы SYNTAX Score, неполного представления конечных точек на основе статуса ИБС в некоторых исследованиях, а также наблюдательного характера, эти исследования исключают оценку причинно-следственной связи между ИБС и исходом. Более того по мере того, как больные, направляемые на операцию ТИАК, становятся моложе с увеличением ожидаемой продолжительности жизни, клиническая значимость ИБС также может измениться.

Большинство коронарных событий, возникающих после ТИАК, вероятно, связаны с атеротромбозом, прогрессированием ИБС, неуспешным ЧКВ, проведенным до ТИАК [180]. Кроме того, некоторые авторы выдвигают гипотезу о других возможных механизмах, в частности нарушение динамики коронарного кровотока и гипоперфузии КА вследствие наличия биопротеза в аортальной позиции, поздней миграцией биопротеза и опосредованной обструкцией устьев КА, а также изначально частично прикрытые, но не окклюзированные устья КА [53, 92, 97]. Еще одним возможным механизмом может быть реакции гиперчувствительности к анионам металла присутствующих в каркасе биопротеза АК, так называем синдром Куниса (Kounis syndrome) [158].

Stefanini G.G и соавт. с помощью ретроспективного международного многоцентрового наблюдательного регистра изучили общую частоту, время возникновения, клиническую картину и процедурные характеристики незапланированного ЧКВ после операции ТИАК. Больные с предшествующим или одномоментными ЧКВ во время ТИАК были исключены. Среди 15 325 больных, перенесших эндоваскулярную замену АК в 20 европейских центрах с июля 2008 г. по март 2019 г., 133 больных (0,9 %) подверглись незапланированному ЧКВ в послеоперационном периоде (при имплантации баллонрасширяемых биопротезов в 64 % по сравнению с саморасширяющимся биопротезами 36 % случаев). Межквартильный диапазон до ЧКВ составил: от 59 до 480 дней). Частота событий была самой высокой в течение первой недели после ТИАК, а затем со временем существенно снижалась. Приблизительно 60 % составлял острый коронарный синдром (ИМ без подъема сегмента ST 32 %, нестабильная стенокардия 15 %, ИМ с подъемом сегмента ST 10 % и остановка кровообращения 2 %). Хронический коронарный синдром чаще встречался в отдаленном периоде спустя 2 года после операции ТИАК. ЧКВ было успешно выполнено в большинстве случаев (97 %), без видимой разницы в зависимости от типа имплантированного клапана (при баллонрасширяемых биопротеза в 100 %, при саморасширяющихся в 95 %) [161].

Точные причины развития коронарных событий определены не были. Среди возможных рассматривались: смещение кальцифицированной нативной створки с последующей обструкцией, продолжающееся расширение имплантированного биопротеза, повреждение корня аорты или устья КА (например, расслоение или прогрессирование гематомы), эндотелизация биопротеза (фиброз) и тромбоз синусов Вальсальвы/биопротеза или тромбоэмболия из неизвестного источника. Кроме того, измененный гемодинамический поток (т. е. сохранение турбулентного потока и нарушение динамики коронарного потока) в синусе Вальсальвы и через биопротез может предрасполагать к быстрому прогрессированию ранее существовавшей ИБС или рестенозу стента. Таким

образом, поскольку коронарная обструкция может возникнуть после ТИАК, были предложены расширенные показания для выполнения коронароангиографии перед операцией [77].

По данным международного многоцентрового регистра потребность в незапланированной реваскуляризации у больных перенесших ТИАК при 2-х летнем наблюдении составила 0,9 % [161]. Независимо от механизмов, ведущих к коронарному событию после операции ТИАК, всем больным показано проведение коронарографии для выбора терапевтической стратегии. Наличие биопротеза АК потенциально может затруднить или даже сделать невозможной канюляцию устьев КА. Yudi M. и соавт. предложили алгоритм выбора катетера в зависимости от типа биопротеза, типа процедуры (коронароангиография или ЧКВ) и положения комиссур биопротеза относительно устьев КА. Также авторы рекомендовали систематическое использование катетеров 6-F и определенный сосудистый доступ у больных с биопротезами типа «CoreValve» и «Edwards Sapien» [189].

В нашей работе выявлена небольшая частота первичных и повторных ЧКВ в послеоперационном периоде, что может быть обусловлено несколькими факторами: устранением синдрома стенокардии после эндоваскулярной коррекции АС, предоперационной переоценкой значимости стенозов КА, выраженным кальцинозом коронарного русла, у пожилых больных обуславливающий стабильное течение ИБС, достаточной оптимальной медикаментозной терапией. У всех больных с сохраняющейся на фоне консервативной терапии тяжелой клиники стенокардии/и или одышкой (при отсутствии других причин для ее возникновения) была проведена успешная ЧКВ. Случаев неуспешной канюляции устьев КА после имплантации биопротез АК в нашей работе документировано не было. Все процедуры реваскуляризации миокарда выполнялись в экспертных центрах. Для лучшего понимания патофизиологии коронарных событий в отдаленном периоде после ТИАК и определения наиболее подходящей стратегии лечения в таких случаях,

необходимы дополнительные данные о коронарном доступе (выполнимость и частота неудач) через различные типы транскатетерных клапанов. Тот факт, что многие больные с коронарным синдромом после ТИАК лечатся в центрах, не имеющих опыта эндоваскулярной коррекции АС, еще больше подчеркивает важность разработки четких рекомендаций относительно селективной коронароангиографии и ЧКВ в этих случаях.

Принимая во внимание полученные результаты нашего исследования мы определили алгоритм, учитывающий клинический статус включенных больных, и полученные результаты лечения. Мы считаем возможным отказ от рутинного ЧКВ у кандидатов на ТИАК с сопутствующей патологией коронарного русла при отсутствии убедительных данных в пользу гемодинамически значимого стеноза КА. Схожая позиция отражена в текущих алгоритмах лечения коронарной патологии у кандидатов на ТИАК, опубликованная американскими авторами в 2021 г. [128]. При решении вопроса о предварительном ЧКВ авторы предлагают учитывать следующие факторы: ожидаемая продолжительность жизни; тяжесть и локализация коронарного стеноза; риск кровотечения у больного и вероятность сохранения коронарного доступа после имплантации АК. Ключевую роль в алгоритме имеет определение фракционного резерва кровотока и оценка вероятности сохранения коронарного доступа после операции ТИАК. Мы также считаем, что при определении оптимальной тактики лечения КА следует принимать во внимание опыт хирурга для оценки анатомии аорты и КА, определения возможности удобной для последующего ЧКВ имплантацией биопротеза и коронарного доступа в будущем. При наличии соответствующего опыта проведение ТИАК без предварительного рутинного ЧКВ может иметь преимущества в снижении риска геморрагических событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелый АС в большинстве случаев является ведущим заболеванием в прогнозе у больного при сопутствующей ИБС с гемодинамически значимым поражением КА. По данным проведенного исследования предварительная рутинная реваскуляризация миокарда у больных с тяжелым АС не снижает риск развития ППМ. Предварительное рутинное ЧКВ увеличивает риск развития кровотечений, среди которых особенно следует выделить кровотечения, требующие проведения гемотрансфузии, что связано с усилением антиагрегантной терапии за счёт добавления второго антиагрегантного препарата.

На основании полученных клинических результатов на госпитальном этапе и в отдалённом периоде после операции, тактика хирургического лечения с проведением операции ТИАК без предварительной рутинной реваскуляризации миокарда может быть признана эффективной и безопасной. Для определения риска развития ППМ и кровотечений выбраны полученные «гипотезобразующие» прогностические модели. С целью снижения риска осложнений во время ТИАК и послеоперационном периоде следует принимать во внимание изученные в прогностических моделях факторы риска и проводить возможную коррекцию тех из них, которые являются модифицируемыми (исходная анемия, сроки проведения ДААТ, временной интервал после ЧКВ).

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 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 коронарных артерий 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 коронарных артерий 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 ВСА >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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АК – Аортальный клапан

АС – Аортальный стеноз

ВГН – Верхняя граница нормы

ВЧСПЖ – Высокочастотная стимуляция правого желудочка

ДААТ – Двойная антиагрегантная терапия

ДИ – Доверительный интервал

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

ИМ – Инфаркт миокарда

КА – Коронарные артерии

КФК-МВ – МВ фракция креатинфосфокиназы

КШ – Коронарное шунтирование

ЛЖ – Левый желудочек

МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография

ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – Относительный риск

ОШ – Отношение шансов

ППМ – Периоперационное повреждение миокарда

РКИ – Рандомизированное клиническое исследование

ТИАК – Транскатетерная имплантация аортального клапана

ФВ – Фракция выброса

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

SYNTAX Score – Шкала оценки тяжести поражения коронарного русла

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Имаев, Т.Э. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России / Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев, Р.С. Акчурин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Vol. 11. – № 1. – Р. 53 – 59.
2. Иоселиани, Д.Г. Первый Российский опыт одномоментного множественного стентирования коронарных артерий и транскатетерной имплантации аортального клапана / Д.Г. Иоселиани, А.Г. Колединский, Е.Е. Ковалева [и др.] // Интервенционная кардиоангиология. – 2013. – № 32. – С. 9 – 13.
3. Комаров, А.Л. Сравнительная эффективность консервативного и инвазивного лечения больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения / А.Л. Комаров, Т.А. Илющенко, О.О. Шахматова и др. // Кардиология. – 2012. – Т. 52. – № 8. – С. 4 – 14.
4. Комлев, А.Е. Гемодинамические варианты тяжелого аортального стеноза / А.Е. Комлев, М.А. Саидова, Т.Э. Имаев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16 – № 5. – С. 822 – 830.
5. Комлев, А.Е. Транскатетерная имплантация аортального клапана с использованием бивалирудина у пациента с гепарининдуцированной тромбоцитопенией. Клинический случай / А.Е. Комлев, В.В. Ромакина, Т.Э. Имаев [и др.] // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22 – № 1 – С. 67 – 71.
6. Майоров, Г.Б. Проблема кальциноза при коронарной болезни сердца: вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения / Г.Б. Майоров, С.К. Курбанов, Э.Е. Власова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 4 – 10.
7. Миронова, А.И. Антитромботическая терапия у пациентов подвергшихся транскатетерной имплантации аортального клапана / А.И. Миронова, Е.С.

- Кропачева, А.Е. Комлев [и др.] // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16 – № 3 – С. 7.
8. Молчанов, А.Н. Исторические и современные клинические аспекты транскатетерной имплантации аортального клапана / А.Н. Молчанов, Е.М. Идов, А.В. Кондрашов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2016. – Т. 14. – № 2. – С. 134 – 146.
9. 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.
10. 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.
11. Панченко, Е.П. Протокол ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме антитромботической терапии, при инвазивных вмешательствах / Е.П. Панченко, А.Л. Комаров, Е.С. Кропачева и др. // Кардиологический вестник. – 2020. – № 2 (XV). – С. 63–77.
12. Федотенков, И.С. Мультиспиральная компьютерная томография в планировании транскатетерного протезирования аортального клапана у пациентов высокого хирургического риска / И.С. Федотенков, Т.Н. Веселова, Т.Э. Имаев [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 11 – 16.
13. Abdel-Wahab, M. Transcatheter aortic valve implantation in patients with and without concomitant coronary artery disease: comparison of characteristics and early outcome in the German multicenter TAVI registry / M. Abdel-Wahab, R. Zahn, M. Horack [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2012. – Vol. 101. – № 12. – P. 973 – 981.

14. Abramowitz, Y. Clinical impact of coronary protection during transcatheter aortic valve implantation: first reported series of patients / Y. Abramowitz, T. Chakravarty, H. Jilaihawi [et al.] // *EuroIntervention*. – 2015. – Vol. 11. – № 5. – P. 572 – 581.
15. Adler, Y. Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease / Y. Adler, M. Vaturi, I. Herz [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 161. – № 1. – P. 193 – 197.
16. Agricola, E. The structural heart disease interventional imager rationale, skills and training: a position paper of the European Association of Cardiovascular Imaging / E. Agricola, F. Ancona, E. Brochet [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2021. – Vol. 22. – № 5. – P. 471 – 479.
17. Ahn, J.-H. Coronary microvascular dysfunction as a mechanism of angina in severe AS / J.H. Ahn, S.M. Kim, S.J.S.W. Park [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – Vol. 67. – № 12. – P. 1412 – 1422.
18. Amabile, N. Incidence, predictors and prognostic value of serious hemorrhagic complications following transcatheter aortic valve implantation / N. Amabile, A. Azmoun, S. Ghostine // *Int J Cardiol*. – 2012. – Vol. 168. – № 1. – P. 151-156.
19. Ambrose, J.A. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction / J.A. Ambrose, M.A. Tannenbaum, D. Alexopoulos [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1988. – Vol. 12 – № 1. – P. 56 – 62.
20. Badheka, A.O. Effect of hospital volume on outcomes of transcatheter aortic valve implantation / A.O. Badheka, N.J. Patel, S.S. Panaich [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2015. – Vol. 116. – № 4. – P. 587 – 594.
21. Banovic, M. Aortic stenosis and diabetes mellitus: an ominous combination / M. Banovic, L. Athithan, G.P. McCann // *Diab Vasc Dis Res*. – 2019. – Vol. 16. – № 4. – P. 310 – 323.
22. Banovic, M. Silent coronary artery disease in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and normal exercise testing / M. Banovic, B. Iung, V. Brkovic [et al.] // *Coron Artery Dis*. – 2020. – Vol. 31. – № 2. – P. 166 – 173.

23. Banovic, M.D. Treatment strategies in symptomatic intermediate, low-Risk, and asymptomatic patients with severe aortic stenosis / M.D. Banovic, S.D. Nikolic // *Curr Probl Cardiol.* – 2018. – Vol. 43. – № 8. – P. 335 – 354.
24. Barbanti, M. Coronary cannulation after transcatheter aortic valve replacement / M. Barbanti, G. Costa, A. Picci [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2020. – Vol. 13. – № 21. – P. 2542 – 2555.
25. Barbanti, M. Optimized screening of coronary artery disease with invasive coronary angiography and percutaneous coronary intervention during transcatheter aortic valve replacement / M. Barbanti, D. Todaro, G. Costa [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2017. – Vol. 10. – № 8. – P. e005234.
26. Barbash, I.M. Prevalence and effect of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement / I.M. Barbash, D. Dvir, I. Ben-Dor [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 111. – № 9. – P. 1337 – 1343.
27. Baumgartner, H. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22. – № 1. – P. 1 – 23.
28. Bendayan, M. Frailty and bleeding in older adults undergoing TAVR or SAVR / M. Bendayan, N. Messas, L.P. Perrault [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2020. – Vol. 13. – № 9. – P. 1058 – 1068.
29. Benenati, S. Rescue aortic balloon valvuloplasty during procedural cardiac arrest while treating critical left main stem stenosis: a case report / S. Benenati, R. Scarsini, G.I. De Maria, A.P. Banning // *Eur Heart J Case Rep.* – 2020. – Vol. 4. – № 2. – P. 1 – 5.
30. Berg, J.T. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease / J.T. Berg, D. Sibbing, B. Rocca [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – № 23. – P. 2265 – 2269.

31. Berry, C. First case of combined percutaneous aortic valve replacement and coronary artery revascularisation / C. Berry, Y. Lamarche, J.C. Laborde [et al.] // *EuroIntervention*. – 2006. – Vol. 2. – № 2. – C. 257 – 261.
32. Beyersdorf, F. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / F. Beyersdorf, A. Vahanian, M. Milojevic, W. Wojakowski // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 60. – № 4. – P. 727 – 800.
33. Boden, W.E. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease / W.E. Boden, R.A. O'Rourke, K.K. Teo [et al.] // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 356. – № 15. – P. 1503 – 1516.
34. Borz, B. Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis / B. Borz, E. Durand, M. Godin [et al.] // *Heart*. – 2013. – Vol. 99. – № 12. – P. 860 – 865.
35. Briand, M. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis / M. Briand, J.G. Dumesnil, L. Kadem [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – Vol. 46. – № 2. – P. 291 – 298.
36. Broyd, C.J. Myocardial ischemia in aortic stenosis: insights from arterial pulse-wave dynamics after percutaneous aortic valve replacement / C.J. Broyd, S. Sen, G.W. Mikhail [et al.] // *Trends Cardiovasc Med*. – 2013. – Vol. 23. – № 6. – P. 185 – 191.
37. Camuglia, A.C. Invasively assessed coronary flow dynamics improve following relief of aortic stenosis with transcatheter aortic valve implantation / A.C. Camuglia, J. Syed, P. Garg [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63. – № 17. – P. 1808 – 1809.
38. Carabello, B.A. Aortic stenosis / B.A. Carabello, W.J. Paulus // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – № 9667. – P. 956 – 966.
39. Carmona, A. Impact of incomplete coronary revascularization on late ischemic and bleeding events after transcatheter aortic valve replacement / A. Carmona, B. Marchandot, F. Severac [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9. – № 7. – P. 2267.
40. Carrabba, N. Prognostic value of myocardial injury following transcatheter aortic valve implantation / N. Carrabba, R. Valenti, A. Migliorini [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2013. – Vol. 111. – № 10. – P. 1475 – 1481.

41. Chakravarty, T. Outcomes in patients with transcatheter aortic valve replacement and left main stenting: the TAVR-LM Registry / T. Chakravarty, R. Sharma, Y. Abramowitz [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – № 8. – P. 951 – 960.
42. Codner, P. Two-year outcomes for patients with severe symptomatic aortic stenosis treated with transcatheter aortic valve implantation / P. Codner, A. Assali, D. Dvir [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 111. – № 9. – P. 1330 – 1336.
43. Cueff, C. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction / C. Cueff, J.M. Serfaty, C. Cimadevilla [et al.] // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – № 9. – P. 721 – 726.
44. Danielsen, R. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES–Reykjavík study / R. Danielsen, T. Aspelund, T.B. Harris, V. Gudnason // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 176. – № 3. – P. 916 – 922.
45. Dangas, G.D. A controlled trial of Rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement / G.D. Dangas, J.G.P. Tijssen, J. Wöhrle [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – № 2. – P. 120 – 129.
46. Danson, E. Assessment, treatment, and prognostic implications of CAD in patients undergoing TAVI / E. Danson, P. Hansen, S. Sen [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2016. – Vol. 13. – № 5. – P. 276 – 285.
47. Davies, J.E. Arterial pulse wave dynamics after percutaneous aortic valve replacement / J.E. Davies, S. Sen, C. Broyd [et al.] // *Circulation.* – 2011. – T. 124. – № 14. – C. 1565 – 1572.
48. D’Ascenzo, F. Mid-term prognostic value of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of adjusted observational results / F. D’Ascenzo, F. Conrotto, F. Giordana [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 168. – № 3. – P. 2528 – 2532.
49. D’Ascenzo, F. Independent impact of extent of coronary artery disease and percutaneous revascularisation on 30-day and one-year mortality after TAVI: a meta-

analysis of adjusted observational results / F. D'Ascenzo, R. Verardi, M. Visconti [et al.] // *EuroIntervention*. – 2018. – Vol. 14. – № 11. – P. e1169 – 1177.

50. d'Arcy J.L. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study / J.L. d'Arcy, S. Coffey, M.A. Loudon [et al.] // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37. – № 47. – P. 3515 – 3522.

51. De Maria, G.L. Management of calcific coronary artery lesions / G.L. De Maria, R. Scarsini, A.P. Banning // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2019. – Vol. 12. – № 15. – P. 1465 – 1478.

52. De Marzo, V. Impact of bioprosthetic valve type on peri-procedural myocardial injury and mortality after transcatheter aortic valve replacement / V. De Marzo, G. Crimi, M. Vercellino [et al.] // *Heart Vessels*. – 2021. – Vol. 36. – № 11. – P. 1746 – 1755.

53. Ducci, A. Hemodynamics in the Valsalva sinuses after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) / A. Ducci, S. Tzamtzis, M.J. Mullen, G. Burriesci // *J Heart Valve Dis*. – 2013. – Vol. 22. – № 5. – P. 688 – 696.

54. Dewey, T.M. Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation / T.M. Dewey, D.L. Brown, M.A. Herbert [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2010. – Vol. 89. – № 3. – P. 758 – 767.

55. Ellestad, M.H. The false positive stress test / M.H. Ellestad, S. Savitz, D. Bergdall, J. Teske // *Am J Cardiol*. – 1977. – Vol. 40. – № 5. – P. 681 – 685.

56. Franzone, A. Effects of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a study of age- and gender-matched cohorts / A. Franzone, S. Stortecky, L. Räber [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2017. – Vol. 243. – P. 150 – 155.

57. Garcia-Garcia, H.M. Standardized end point definitions for coronary intervention trials / H.M. Garcia-Garcia, E.P. McFadden, A. Farb [et al.] // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 39. – № 23. – P. 2192 – 2207.

58. Garwood, C.L. Anticoagulation bridge therapy in patients with atrial fibrillation: recent updates providing a rebalance of risk and benefit / C.L. Garwood, B. Korkis, D. Grande [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 37. – № 6. – P. 712 – 724.
59. Gasparetto, V. Safety and effectiveness of a selective strategy for coronary artery revascularization before transcatheter aortic valve implantation / V. Gasparetto, C. Fraccaro, G. Tarantini [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2013. – Vol. 81. – № 2. – P. 376 – 383.
60. Gautier, M. Impact of coronary artery disease on indications for transcatheter aortic valve implantation and on procedural outcomes / M. Gautier, M. Pepin, D. Himbert [et al.] // *EuroIntervention*. – 2011. – Vol. 7. – № 5. – P. 549 – 555.
61. Généreux P. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve) / P. Généreux, D.J. Cohen, M.R. Williams [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63. – № 11. – P. 1100 – 1109.
62. Généreux, P. Valve academic research consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research / P. Généreux, N. Piazza, M.C. Alu [et al.] // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42. – № 19. – P. 1825 – 1857.
63. Gioia, Di G. Correlation between angiographic and physiologic evaluation of coronary artery narrowings in patients with aortic valve stenosis / Di G. Gioia, R. Scarsini, T. Strisciuglio [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2017. – Vol. 120. – № 1. – P. 106 – 110.
64. Gioia, Di G. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of patients with concomitant severe aortic stenosis and coronary artery disease: a closer look to the unresolved perplexity / Di G. Gioia, J. Bartunek, T. Tesorio [et al.] // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10. – № 8. – P. 1617.
65. Goel, S.S. Severe aortic stenosis and coronary artery disease — implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era / S.S. Goel, M. Ige, E.M. Tuzcu [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62. – № 1. – P. 1 – 10.

66. Gould, K.L. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? / K.L. Gould, B.A. Carabello // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – № 25. – P. 3121–3123.
67. Guedeney, P. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention in women undergoing transcatheter aortic valve replacement: from the WIN-TAVI registry / P. Guedeney, D. Tchétché, A.S. Petronio [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2019. – Vol. 93. – № 6. – P. 1124–1131.
68. Hahn, R.T. Core competencies in echocardiography for imaging structural heart disease interventions: an expert consensus statement / R.T. Hahn, F. Mahmood, S. Kodali [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2019. – Vol. 12. – № 12. – P. 2560–2570.
69. Hajar, R. Risk factors for coronary artery disease: Historical perspectives / R. Hajar // *Heart Views*. – 2017. – Vol. 18 – № 3. – P. 109–114.
70. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) : the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, N.U. Zakirov // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42. – № 5. – P. 373–498.
71. Holmes, D.R. Annual outcomes with transcatheter valve therapy / D.R. Holmes, R.A. Nishimura, F.L. Grover [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2016. – Vol. 101. – № 2. – P. 789–800.
72. Howlett, J.G. CABG improves outcomes in patients with ischemic cardiomyopathy / J.G. Howlett, A. Stebbins, M.C. Petrie [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2019. – Vol. 7. – № 10. – P. 878–887.
73. Huczek, Z. Concomitant coronary artery disease and its management in patients referred to transcatheter aortic valve implantation: insights from the POL-TAVI registry / Z. Huczek, K. Zbroński, K. Grodecki [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2018. – Vol. 91. – № 1. – P. 115–123.

74. Iung, B. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: the Eurobservational research programme valvular heart disease II survey / B. Iung, V. Delgado, R. Rosenhek [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – № 14. – P. 1156 – 1169.
75. Iung, B. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history / B. Iung, A. Vahanian // *Heart*. – 2012. – Vol. 98. – № Suppl 4. – P. iv7 – 13.
76. Iung, B. Valve disease: interface between valve disease and ischemic heart disease / B. Iung // *Heart*. – 2000. – Vol. 84. – № 3. – P. 347 – 352.
77. Jabbour, R.J. Delayed coronary obstruction after transcatheter aortic valvular Replacement / R.J. Jabbour, A. Tanaka, A. Finkelstein [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 71. – № 14. – P. 1513 – 1524.
78. Januzzi, J.L. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery / J.L. Januzzi, K. Lewandrowski, T.E. MacGillivray [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 39. – № 9. – P. 1518 – 1523.
79. Julius, B.K. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries / B.K. Julius, M. Spillmann, G. Vassalli [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – № 4. – P. 892 – 898.
80. Khawaja, M.Z. The effect of coronary artery disease defined by quantitative coronary angiography and SYNTAX score upon outcome after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using the Edwards bioprosthesis / M.Z. Khawaja, K.N. Asrress, H. Haran [et al.] // *EuroIntervention*. – 2015. – Vol. 11. – № 4. – P. 450 – 455.
81. Kim, W.-K. Detection of myocardial injury by CMR after transcatheter aortic valve replacement / W.K. Kim, A. Rolf, C. Liebetrau [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 64. – № 4. – P. 349 – 357.
82. Kodali, S.K. Coronary artery disease and aortic stenosis in the transcatheter aortic valve replacement era / S.K. Kodali, J.W. Moses // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125 – № 8. – P. 975 – 977.
83. Kotranias, R.A. Transcatheter aortic valve implantation with or without percutaneous coronary artery revascularization strategy: a systematic review and meta-

analysis. / R.A. Kotrains, Ch.S. Kwok, S. George [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6. – № 6. – P. e005960.

84. Larocheilière, H. De blood disorders in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement / H. De Larocheilière, R. Puri, J.W. Eikelboom, J. Rodés-Cabau [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2019. – Vol. 12. – № 1. – P. 1 – 11.

85. Leon, M.B. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials / M.B. Leon, N. Piazza, E. Nikolsky [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – № 3. – P. 253 – 269.

86. Lerman, D.A. Calcific aortic valve disease: molecular mechanisms and therapeutic approaches / D.A. Lerman, S. Prasad, N. Alotti // Eur Cardiol. – 2015. – Vol. 10. – № 2. – P. 108 – 112.

87. Lim, Y. Coronary artery disease in patients undergoing transvalvular aortic valve implantation / Y. Lim, Tan K. Anthony, I. Kuntjoro [et al.] // Interv Cardiol. – 2022. – T. 17. – P. e13.

88. Lindman, B.R. Calcific aortic stenosis / B.R. Lindman, M.A. Clavel, P. Mathieu [et al.] // Nat Rev Dis Primer. – 2016. – № 2. – P. 16006.

89. Little, W.C. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? / W.C. Little, M. Constantinescu, R.J. Applegate [et al.] // Circulation. – 1988. – Vol. 78. – № 5. – P. 1157 – 1166.

90. Linke, A. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the international multi-centre ADVANCE Study / A. Linke, P. Wenaweser, U. Gerckens [et al.] // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35. – № 38. – P. 2672 – 2684.

91. Liu, Z. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: a systematic review and meta-analysis / Z. Liu, E. Kidney, D. Bem // PLoS One. – 2018. – Vol. 13. – № 5. – P. e0196877.

92. Luginirski, P. Late presentation of left main coronary artery impingement post-transcatheter aortic valve replacement / P. Luginirski, B. McArdle, A. Alak, A. Dick, M. Labinaz // JACC Cardiovasc Interv. – 2015. – Vol. 8. – № 10. – P. e159 – e160.

93. Lunardi, M. Physiological versus angiographic guidance for myocardial revascularization in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation / M. Lunardi, R. Scarsini, G. Venturi [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8. – № 22. – P. e012618.
94. Lunardi, M. Short-and-long-term outcomes after coronary rotational atherectomy in patients treated with trans-catheter aortic valve implantation / M. Lunardi, M. Pighi, G. Venturi [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 112.
95. Malmberg, M. Comparison of long-term outcomes of patients having surgical aortic valve replacement with versus without simultaneous coronary artery bypass grafting / M. Malmberg, J. Gunn, J. Sipilä [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2020. – Vol. 125. – № 6. – P. 964 – 969.
96. Mach, M. Vascular complications in TAVR: incidence, clinical impact, and management / M. Mach, S. Okutucu, T. Kerbel [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 21. – P. 5046.
97. Makkar, R.R. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves / R.R. Makkar, G. Fontana, H. Jilaihawi [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. – № 21. – P. 2015 – 2024.
98. Mancio, J. Coronary artery disease and symptomatic severe aortic valve stenosis: clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation / J. Mancio, R. Fontes-Carvalho, M. Oliveira [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2015. – Vol. 2.
99. Mao, J. Association between hospital surgical aortic valve replacement volume and transcatheter aortic valve replacement outcomes / J. Mao, R.F. Redberg, J.D. Carroll [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2018. – Vol. 3. – № 11. – P. 1070 – 1078.
100. Marcus, M.L. Decreased coronary reserve / M.L. Marcus, D.B. Doty, L.F. Hiratzka [et al.] // *N Engl J Med.* – 1982. – Vol. 307. – № 22. – P. 1362 – 1366.
101. Marin, F. Aortic valve disease and associated complex CAD: the interventional approach / F. Marin, R. Scarsini, R.A. Kotronias [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 5. – P. 946.

102. Marwick, T.H. Influence of left ventricular hypertrophy on detection of coronary artery disease using exercise echocardiography / T.H. Marwick, J. Torelli, K. Harjai [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1995. – Vol. 26. – № 5. – P. 1180 – 1186.
103. Masson, J.-B. Impact of coronary artery disease on outcomes after transcatheter aortic valve implantation / J.-B. Masson, M. Lee, R.H. Boone [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2010. – Vol. 76. – № 2. – P. 165 – 173.
104. Mehran, R. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium / R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – № 23. – P. 2736 – 2747.
105. Michail, M. Periprocedural myocardial injury predicts short- and long-term mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement / M. Michail, J.N. Cameron, N. Nerlekar N. [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2018. – Vol. 11 – № 11. – P. e007106.
106. Millan-Iturbe, O. Coronary artery disease, revascularization, and clinical outcomes in transcatheter aortic valve replacement: real-world results from the East Denmark Heart Registry / O. Millan-Iturbe, F.J. Sawaya, J. Lønborg [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2018. – Vol. 92. – № 4. – P. 818 – 826.
107. Mohler, E.R. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors-a causal relationship? A clinical morphologic study / E.R. Mohler, R. Nichols, W.P. Harvey [et al.] // *Clin Cardiol.* – 1991. – Vol. 14. – № 12. – P. 995 – 999.
108. Moussa, I.D. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization / I.D. Moussa, L.W. Klein, B. Shah [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – № 17. – P. 1563 – 1570.
109. Muratori, M. Sustained favourable haemodynamics 1 year after TAVI: improvement in NYHA functional class related to improvement of left ventricular diastolic function / M. Muratori, L. Fusini, G. Tamborini [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2016. – Vol. 17. – № 11. – P. 1269 – 1278.

110. Nara, Y. Incidence, predictors, and midterm clinical outcomes of myocardial injury after transcatheter aortic-valve implantation / Y. Nara, Y. Watanabe, A. Kataoka [et al.] // *Int Heart J.* – 2018. – Vol. 59. – № 6. – P. 1296 – 1302.
111. Neumann, F.J. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, M. Roffi // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – № 2. – P. 87 – 165.
112. Nijenhuis, V.J. Anticoagulation with or without Clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation / V.J. Nijenhuis, J. Brouwer, R. Delewi [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – № 18. – P. 1447 – 1457.
113. Nijenhuis, V.J. Usefulness of Clopidogrel loading in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation (from the BRAVO-3 Randomized Trial) / V.J. Nijenhuis, J.M. Berg, C. Hengstenberg [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2019. – Vol. 123. – № 9. – P. 1494 – 1500.
114. Nishimura, R.A. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow [et al.] // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2014. – Vol. 129. – № 23. – P. 2440 – 2492.
115. Nishimura, R.A. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS expert consensus systems of care document: a proposal to optimize care for patients with valvular heart disease: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / R.A. Nishimura, P.T. O’Gara, J.E. Bavaria [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – № 20. – P. 2609 – 2635.
116. O’Brien, K.D. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, Ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function / K.D. O’Brien, X.Q. Zhao, D.M. Shavelle [et al.] // *J Investig Med.* – 2004. – Vol. 52. – № 3. – P. 185 – 191.

117. Ochiai, T. Timing and outcomes of percutaneous coronary intervention in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation / T. Ochiai, S.H. Yoon, N. Flint [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2020. – Vol. 125. – № 9. – P. 1361 – 1368.
118. Osnabrugge, R.L.J. Aortic stenosis in the elderly / R.L.J. Osnabrugge, D. Mylotte, S.J. Head [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – № 11. – P. 1002 – 1012.
119. Otto, C.M. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly / C.M. Otto, B.K. Lind, D.W. Kitzman [et al.] // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 341. – № 3. – P. 142 – 147.
120. Otto, C.M. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / C.M. Otto, R.A. Nishimura, R.O. Bonow [et al.] // *Circulation* – 2021. – Vol. 143. – № 5. – P. e 72 – e 227.
121. Paradis, J.M. Clinical and functional outcomes associated with myocardial injury after transfemoral and transapical transcatheter aortic valve replacement: a subanalysis from the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves) / J.M. Paradis, H.S. Maniar, J.M. Lasala [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2015. – Vol. 8. – № 11. – P. 1468 – 1479.
122. Paradis, J. Impact of coronary artery disease severity assessed with the SYNTAX Score on outcomes following transcatheter aortic valve replacement / J. Paradis, J.M. White, P. Généreux [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – T. 6. – № 2. – P. e005070.
123. Patterson, T. ACTIVATION (Percutaneous Coronary Intervention prior to transcatheter aortic Valve implantation): a randomized clinical trial / T. Patterson, T. Clayton, M. Dodd [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2021. – Vol. 14. – № 18. – P. 1965 – 1974.
124. Pawade, T.A. Calcification in aortic stenosis / T.A. Pawade, D.E. Newby, M.R. Dweck // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – № 5. – P. 561 – 577.

125. Pibarot, P. Improving assessment of aortic stenosis / P. Pibarot, J..G. Dumesnil// J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60. – № 3. – P. 169 – 180.
126. Penkalla, A. Transcatheter aortic valve implantation combined with elective coronary artery stenting: a simultaneous approach / A. Penkalla, M. Pasic, T. Drews [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2015. – Vol. 47. – № 6. – P. 1083 – 1089.
127. Perera, D. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction / D. Perera, T. Clayton, P.D. O’Kane [et al.] // N Engl J Med. – 2022. – Vol. 387. – № 15. – P. 1351 – 1360.
128. Petronio, A.S. To revascularize or not to revascularize TAVR candidates? / A.S. Petronio, M. De Carlo // JACC Cardiovasc Interv. – 2021. – Vol. 14. – № 18. – P. 1975 – 1977.
129. Piccolo, R. Frequency, timing, and impact of access-site and non-access-site bleeding on mortality among patients undergoing transcatheter aortic valve replacement / R. Piccolo, T. Pilgrim, A. Franzone [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2017. – Vol. 10. – № 14. – P. 1436 – 1446.
130. Pijls, N.H.J. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis / N.H.J. Pijls, P van Schaardenburgh, G. Manoharan [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – № 21. – P. 2105 – 2111.
131. Pilgrim, T. Transcatheter aortic valve implantation and bleeding: incidence, predictors and prognosis / T. Pilgrim, S. Stortecky, F. Lutrbacher [et al.] // J Thromb Thrombolysis. – 2013. – Vol. 35. – № 4. – P. 456 – 462.
132. Puymirat, E. Impact of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: insights from the FRANCE-2 registry / E. Puymirat, R. Didier, H. Eltchaninoff [et al.] // Clin Cardiol. – 2017. – Vol. 40. – № 12. – P. 1316 – 1322.
133. Rajappan, K. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis / K. Rajappan, O.E. Rimoldi, P.G. Camici [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – № 25. – P. 3170 – 3175.

134. Ribeiro, H.B. Myocardial injury after transaortic versus transapical transcatheter aortic valve replacement / H.B. Ribeiro, A. Dahou, M. Urena [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 99. – № 6. – P. 2001 – 2009.
135. Ribeiro, H.B. Predictors and impact of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement / H.B. Ribeiro, L. Nombela-Franco, A.J. Muñoz-García [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – № 19. – P. 2075 – 2088.
136. Rodés-Cabau, J. Aspirin versus Aspirin plus Clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized clinical trial / J. Rodés-Cabau, J.B. Masson, R.C. Welsh [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – Vol. 10. – № 13. – P. 1357 – 1365.
137. Rodés-Cabau, J. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation / J. Rodés-Cabau, M. Gutirérrez, R. Bagur [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – № 20. – P. 1988 – 1999.
138. Rodés-Cabau, J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches / Rodés-Cabau J. // *Nat Rev Cardiol.* – 2012. – Vol. 9. – № 1. – P. 15 – 29.
139. Rosendael, P.J. Timing of staged percutaneous coronary intervention before transcatheter aortic valve implantation / P.J. van Rosendael, F. van der Kley, V. Kamperidis [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2015. – Vol. 115. – № 12. – P. 1726 – 1732.
140. Ryan, N. The value of the SYNTAX Score II in predicting clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation / N. Ryan, L. Nombela-Franco, P. Jiménez-Quevedo [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2018. – Vol. 71. – № 8. – P. 628 – 637.
141. Sabbah, M. Coronary assessment and revascularization before transcatheter aortic valve implantation: an update on current knowledge / M. Sabbah, T. Engstrøm, O.De Backer [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 654892.
142. Sankaramangalam, K. Impact of coronary artery disease on 30-day and 1-year mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis

- / K. Sankaramangalam, K. Banerjee, K. Kandregula [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6. – № 10. – P. e006092.
143. Scarsini, R. Long-term variations of FFR and iFR after transcatheter aortic valve implantation / R. Scarsini, M. Lunardi, G. Venturi [et al.] // Int J Cardiol. – 2020. – Vol. 317. – P. 37 – 41.
144. Scarsini, R. Observations from a real-time, iFR-FFR “hybrid approach” in patients with severe aortic stenosis and coronary artery disease undergoing TAVI / R. Scarsini, G. Pesarini, M. Lunardi [et al.] // Cardiovasc Revasc Med. – 2018. – Vol. 19. – № 3. – P. 355 – 359.
145. Schneider, K.L. Potential drug-drug interactions in a cohort of elderly, polymedicated primary care patients on antithrombotic treatment / K.L. Schneider, K. Kastenmüller, K. Weckbecker [et al.] // Drugs Aging. – 2018. – Vol. 35. – № 6. – P. 559 – 568.
146. Schymik, G. European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis / G. Schymik, T. Lefèvre, A.L. Bartorelli [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2015. – Vol. 8. – № 5. – P. 657 – 669.
147. Seiffert, M. Blood transfusion is associated with impaired outcome after transcatheter aortic valve implantation / M. Seiffert, L. Conradi, A.C. Terstesse [et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. – 2015. – Vol. 85. – № 3. – P. 460 – 467.
148. Serruys, P.W. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease / P.W. Serruys, M.C. Moric, A.P. Kappetein [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360. – № 10. – P. 961 – 972.
149. Sgura, F.A. Kidney dysfunction and shortterm all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation / F.A. Sgura, S. Arrotti, P. Magnavacchi [et al.] // Eur J Intern Med. – 2020. – Vol. 81. – P. 32 – 37.
150. Shamekhi, J. Impact of coronary artery disease in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation / J. Shamekhi, A. Stundl, M. Weber [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2017. – T. 245. – C. 215 – 221.

151. Sharma, V. Prognostically significant myocardial injury in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement / V. Sharma, T. Dey, K. Sankaramangalam // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8. – № 14. – P e011889.
152. Sianos, G. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / G. Sianos, M.A. Morel, A.P. Kappetein [et al.] // *EuroIntervention.* – 2005. – Vol. 1. – № 2. – P. 219 – 227.
153. Singh, V. The role of Impella for hemodynamic support in patients with aortic stenosis / V. Singh, R. Mendirichaga, I. Inglessis-Azuaje [et al.] // *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* – 2018. – Vol. 20. – № 6. – P. 44.
154. Sinning, J.M. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation / J.M. Sinning, C. Hammerstingl, R. Schueler [et al.] // *EuroIntervention.* – 2016. – Vol. 11. – № 13. – P. 1522 – 1529.
155. Smith, C.R. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients / C.R. Smith, M.B. Leon, M.J. Mack [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – № 23. – P. 2187 – 2198.
156. Snow, T.M. Management of concomitant coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: the United Kingdom TAVI Registry / T.M. Snow, P. Ludman, W. Banya [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol. 199. – P. 253 – 260.
157. Søndergaard, L. Comparison of a complete percutaneous versus surgical approach to aortic valve replacement and revascularization in patients at intermediate surgical risk results from the randomized SURTAVI trial / L. Søndergaard, J.J. Popma, M.J. Reardon [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140. – № 16. – P. 1296 – 1305.
158. Soufras G.D. Thrombotic complications associated with transcatheter aortic valve implantation: the role of Kounis hypersensitivity-associated thrombotic syndrome / G.D. Soufras, G. Hahalis, N.G. Kounis // *Cardiovasc Pathol.* – 2014. – Vol. 23. – № 6. – P. 383 – 384.

159. Stefanini, G.G. Coronary artery disease in patients undergoing TAVI: why, what, when and how to treat / G.G. Stefanini, S. Stortecky, P. Wenaweser, S. Windecker // *EuroIntervention*. – 2014. – Vol. 10. – № Suppl. U. – P. U 69 – 75.
160. Stefanini, G.G. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation / G.G. Stefanini, S. Stortecky, D. Cao [et al.] // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol. 35. – № 37. – P. 2530 – 2540.
161. Stefanini, G.G. Unplanned percutaneous coronary revascularization after TAVR: a multicenter international registry / G.G. Stefanini, E. Cerrato, C.A. Pivato [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2021. – Vol. 14. – № 2. – P. 198 – 207.
162. Stewart, B.F. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease / B.F. Stewart, D. Siscovick, B.K. Lind [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1997. – Vol. 29. – № 3. – P. 630 – 634.
163. Straat, E. Adenosine provokes myocardial ischaemia in patients with ischaemic heart disease without increasing cardiac work / E. Straat, P. Henriksson, A. Edlund // *J Intern Med*. – 1991. – Vol. 230. – № 4. – P. 319 – 323.
164. Stundl, A. Periprocedural myocardial injury depends on transcatheter heart valve type but does not predict mortality in patients after transcatheter aortic valve replacement / A. Stundl, R. Schulte, H. Lucht [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2017. – Vol. 10. – № 15. – P. 1550 – 1560.
165. Suh, W.M. Suicide left ventricle following transcatheter aortic valve implantation / W.M. Suh, C.F. Witzke, I.F. Palacios // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2010. – Vol. 76. – № 4. – P. 616 – 620.
166. Sun, Y. Meta-analysis of predictors of early severe bleeding in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation / Y. Sun, X. Liu, Z. Chen [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2017. – Vol. 120 – № 4. – P. 655 – 661.
167. Thalji, N.M. Assessment of coronary artery disease risk in 5463 patients undergoing cardiac surgery: when is preoperative coronary angiography necessary? /

- N.M. Thalji, R.M. Suri, R.C. Daly // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – Vol. 146. – № 5. – P. 1055 – 1063.
168. Thalji, N.M. The prognostic impact of concomitant coronary artery bypass grafting during aortic valve surgery: implications for revascularization in the transcatheter era / N.M. Thalji, R.M. Suri, R.C. Daly [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2015. – Vol. 149. – № 2. – P. 451 – 460.
169. Thubrikar, M.J. Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesions of the aortic valve / M.J. Thubrikar, J. David Deck, J. Aouad, J.M. Chen // *Atherosclerosis.* – 1985. – Vol. 55. – № 3. – P. 299 – 311.
170. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72. – № 18. – P. 2231 – 2264.
171. Timmis, A. European society of cardiology: cardiovascular disease statistics 2019 / A. Timmis, N. Townsend, C.P. Gale, I. Bardinnet // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – № 1. – P. 12 – 85.
172. Tonino, P.A.L. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME Study / P.A.L. Tonino, W.F. Fearon, B.De Bruyne [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – № 25. – P. 2816 – 2821.
173. Tsuchiya, S. Transcatheter aortic valve implantation and cognitive function in elderly patients with severe aortic stenosis / S. Tsuchiya, Y. Matsumoto, H. Suzuki [et al.] // *EuroIntervention.* – 2020. – Vol. 15. – № 18. – P. e1580 – e1587.
174. Ussia, G.P. Impact of coronary artery disease in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Insight from the Italian CoreValve Registry / G.P. Ussia, M. Barbanti, A. Colombo [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – № 3 – P. 943 – 950.
175. Vahanian, A. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / A. Vahanian, F. Beyersdorf, F. Praz, I. Sharipov // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – № 7. – P. 561 – 632.

176. Vandeplass, A. Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis / A. Vandeplass, J.L. Willems, J. Piessens, H.De. Geest // *Am J Cardiol.* – 1988. – Vol. 62. – № 1. – P. 117 – 120.
177. Vemulapalli, S. Procedural volume and outcomes for transcatheter aortic-valve replacement / S. Vemulapalli, J.D. Carroll, M.J. Mack [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380. – № 14. – P. 2541 – 2550.
178. Venturi G. Contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing TAVI compared with coronary interventions / G. Venturi, M. Pighi, G. Pesarini [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9. – № 16. – P. e017194.
179. Vikenes, K. Long-term prognostic value of cardiac troponin I and T versus creatine kinase-MB mass after cardiac surgery in low-risk patients with stable symptoms / K. Vikenes, K.S. Andersen, T. Melberg, M. Farstad, J.E. Nordrehaug // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 106. – № 6. – P. 780 – 786.
180. Vilalta, V. Incidence, clinical characteristics, and impact of acute coronary syndrome following transcatheter aortic valve replacement / V. Vilalta, L. Asmarats, A.N. Ferreira-Neto [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2018. – Vol. 11. – № 24. – P. 2523 – 2533.
181. Waduud, M.A. Morphometric and traditional frailty assessment in transcatheter aortic valve implantation / M.A. Waduud, M. Giannoudi, M. Drozd [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2020. – Vol. 21. – № 10. – P. 779 – 786.
182. Walther, T. Perioperative results and complications in 15,964 transcatheter aortic valve replacements: prospective data from the GARY registry / T. Walther, C.W. Hamm, G. Schuler [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – № 20. – P. 2173 – 2180.
183. Wasilewski, J. Who is eligible for randomized trials? A comparison between the exclusion criteria defined by the ISCHEMIA trial and 3102 real-world patients with stable coronary artery disease undergoing stent implantation in a single cardiology center / J. Wasilewski, L. Poloński, A. Lekston [et al.] // *Trials.* – 2015. – №. 16. – P. 411.

184. Wenaweser, P. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation / P. Wenaweser, T. Pilgrim, E. Guerios [et al.] // *EuroIntervention*. – 2011. – Vol. 7. – № 5. – P. 541 – 548.
185. Witberg, G. The prognostic effects of coronary disease severity and completeness of revascularization on mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement / G. Witberg, E. Regev, S. Chen [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – Vol. 10 – № 14 – P. 1428 – 1435.
186. Yadgir, S. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017 / S. Yadgir, C.O. Johnson, V. Aboyans, G.A. Roth // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 21. – P. 1670 – 1680.
187. Yamanaka, F. Instantaneous wave-free ratio for the assessment of intermediate coronary artery stenosis in patients with severe aortic valve stenosis: comparison with myocardial perfusion scintigraphy / F. Yamanaka, K. Shishido, T. Ochiai [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2018. – Vol. 11. – № 20. – P. 2032 – 2040.
188. Yong, Z.Y. Predictors and prognostic value of myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation / Z.Y. Yong, E.M.A. Wiegerinck, K. Boerlagevan Dijk [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2012. – Vol. 5. – № 3. – P. 415 – 423.
189. Yudi, M.B. Coronary angiography and percutaneous coronary intervention after transcatheter aortic valve replacement / M.B. Yudi, S.K. Sharma, G.H.I. Tang, A. Kini // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 71. – № 12 – P. 1360 – 1378.
190. Zahid, S. Trends, predictors, and outcomes of major bleeding after transcatheter aortic valve implantation, from national inpatient sample (2011–2018) / S. Zahid, W. Ullah, M.U. Khan [et al.] // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2021. – Vol. 19. – № 6. – P. 557 – 563.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Классификация кровотечений BARC [104]

Тип 0	Отсутствие кровотечений
Тип 1	Несущественные кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий.
Тип 2 (малые)	Любые явные признаки кровотечения, не удовлетворяющие критериям типов 3–5 или соответствующие критериям: <ul style="list-style-type: none"> – не требующие хирургического вмешательства или сопровождения медработником, – приводящие к госпитализации или требующие повышенного ухода, – требующие обследования.
Тип 3 (большие)	
Тип 3А	Явное кровотечение со снижением уровня гемоглобина более чем на 5 г/дл (при условии снижения уровня гемоглобина вследствие кровотечения). Трансфузия, выполненная при выраженном кровотечении.
Тип 3В	Очевидное кровотечение со снижением уровня гемоглобина ≥ 5 г/дл. Гемоперикард с тампонадой сердца . Кровотечение, требующее хирургического или чрескожного вмешательства (исключая носовые, кожные, геморроидальные, десневые кровотечения). Кровотечение, требующее инотропной поддержки.
Тип 3С	Внутричерепные кровоизлияния (микрокровоизлияния – нет; спинальные кровоизлияния – да). Подтвержденные аутопсией, инструментальными методами,

	люмбальной пункцией. Кровоизлияния в глазное яблоко, приведшие к нарушению зрения (даже временному).
Тип 4	Периоперационное внутричерепное кровотечение 24 ч. Повторная операция после закрытия стернотомы для контроля кровотечения. Трансфузия > 5 ед крови или эритроцитарной массы в течение 48 ч. Выделение из дренажной плевральной трубки ≥ 2 л за 24 ч.
Тип 5 (фатальные)	Фатальное кровотечение, не подтвержденное аутопсией или визуализацией, но клинически подозреваемое. Фатальное кровотечение, подтвержденное аутопсией или визуализацией.

Типы кровотечений согласно VARC - 3 [62]

Тип 1	Явное* (выраженное) кровотечение, не требующее хирургического или чрескожного вмешательства, но требующее вмешательства со стороны медицинского работника, приводящее к госпитализации, усилению ухода или медицинскому обследованию (BARC 2). Явное кровотечение, требующее переливания 1 единицы цельной крови/эритроцитов (BARC 3a).
Тип 2	Явное кровотечение, требующее переливания 2–4 единиц цельной крови/эритроцитов (BARC 3a). Явное кровотечение, связанное со снижением уровня гемоглобина > 3 г/дл (> 1,86 ммоль/л), но < 5 г/дл (< 3,1 ммоль/л) (BARC 3a).
Тип 3	Явное кровотечение в критический орган (внутричерепное, интраспинальное, внутриглазное, перикардальное: связанное с

	<p>нарушением гемодинамики/тампонадой и требующее вмешательства, или внутримышечное с развитием компартмент-синдромом (BARC 3b, BARC 3c).</p> <p>Явное кровотечение, вызывающее гиповолемический шок или тяжелую гипотензию (систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст., продолжающееся > 30 мин и не отвечающее на инфузионную терапию) или требующее применения вазопрессоров или хирургического вмешательства (BARC 3b).</p> <p>Явное кровотечение, требующее повторной операции, хирургического вмешательства или повторного вмешательства с целью остановки кровотечения (BARC 3b, BARC 4):</p> <ul style="list-style-type: none"> – объем поступления по плевральному дренажу после торакотомии ≥ 2 л в течение 24 часов (BARC 4), – явное кровотечение, требующее переливания ≥ 5 единиц цельной крови/эритроцитов (BARC 3a). <p>Явное кровотечение, связанное с падением гемоглобина ≥ 5 г/дл ($\geq 3,1$ ммоль/л) (BARC 3b).</p>
Тип 4	<p>Явное кровотечение, приводящее к смерти. Следует классифицировать как:</p> <ul style="list-style-type: none"> – вероятное: клиническое подозрение (BARC 5a), – определенное: подтвержденное аутопсией или методами визуализации.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Сводные данные об исследованиях, оценивающих клиническое влияние ишемической болезни сердца у больных, направляемых на операцию транскатетерной имплантации аортального клапана

Исследование	Дизайн	Доступ	Тип биопротеза	Определение ИБС	Результаты
Исследования, продемонстрировавшие связь между ИБС и клиническими результатами					
Dewey T., 2010 [54]	Многоцентровой регистр	136 ТФД 35 ТАД	Sapien	ЧКВ или КШ в анамнезе	ИБС ассоциировалась с увеличением 30-ти дневной (ОШ 10,1; 95% ДИ 2,1 - 174,8; p = 0,009) и 2х-летней летальности после ТИАК (ОШ 20,3; 95ДИ 2,4 - 172,3; p = 0,006)
Mancio J., 2015 [98]	Одноцентровой регистр	87 ТФД или ТПкД 4 ТАД	CoreValve или Sapien	ЧКВ или КШ в анамнезе, или стенозы КА $\geq 50\%$	ИБС ассоциировалась с увеличением 2-х летней летальности после ТИАК (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,1 – 6,0; p = 0,03)
Franzone A., 2017 [56]	Многоцентровой регистр	496 больных (ТФД, ТАД и ТПкД)	CoreValve, Sapien или Symetis	ЧКВ, КШ или ИМ в анамнезе, или стенозы $\geq 50\%$ в главных КА или шунтах	ИБС ассоциировалась с увеличением 1-летних МАССЕ после ТИАК (ОШ 1,75; 95 % ДИ 1,06 -2,89; p = 0,03)
Huczek Z., 2018 [73]	Многоцентровой регистр	741 ТФД 155 другие доступы	Баллон- или саморасширяющиеся протезы 1го	Стенозы $> 70\%$ в КА $> 1,5$ мм (50 % для ствола левой коронарной артерии)	ИБС ассоциировалась с увеличением 30-ти дневной летальности после ТИК (ОР: 1,74; 95 % ДИ 1,03 – 2,94; p

			или 2го поколения		= 0,038)
Ryan N., 2018 [140]	Одноцентральной регистр	402 ТФД	CoreValve или Sapien	Стенозы $\geq 50\%$ в КА $\geq 1,5$ мм	ИБС (на основании SS-II) ассоциировалась с увеличением 4-х летней летальности после ТИАК (ОР 1,68; 95 % ДИ 1,01 - 2,81; $p = 0,046$) и МАССЕ (ОР 2,08; 95 % ДИ 1,34 - 3,24; $p = 0,001$)
Guedeney P., 2019 [67]	Многоцентральной регистр	708 ТФД 79 другие доступы	Баллон- или саморасширяющиеся протезы	ИМ или реваскуляризация КА в анамнезе, или поражение КА по результатам коронароангиографии	ИБС ассоциировалась с худшими 1-летними результатами (VARC-2 критерии) у женщин, направляемых на ТИАК (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,1 - 3,5; $p = 0,015$)
Исследования, не продемонстрировавшие связи ИБС с результатами ТИАК					
Masson J.B., 2010 [103]	Одноцентральной регистр	93 ТФД 43 ТАД	Cribier-Edwards или Sapien	Реваскуляризация КА в анамнезе или любой стеноз КА $\geq 50\%$	Отсутствие ассоциации между тяжестью ИБС (согласно шкале DMJS) и 1-летней летальностью после ТИАК ($p = 0,63$)
Gautier M., 2011 [60]	Одноцентральной регистр	ТФД, ТАД и ТПкЛД (144 больных)	CoreValve или Sapien	Стенозы КА $\geq 70\%$ или $\geq 50\%$ для ствола левой коронарной артерии, по данным количественной коронароангиографии	ИБС не ассоциировалась с 1-летней летальностью после ТИАК ($p = 0,28$)
Abdel-Wahab M., 2012 [13]	Многоцентральной регистр	1209 ТФД 122 ТАД 10 ТАо 41 ТПкЛ	CoreValve или Sapien	ЧКВ или КШ в анамнезе, или стенозы КА $\geq 50\%$	ИБС ассоциировалась с госпитальной летальностью после ТИАК при однофакторном анализе, но

					не при многофакторном анализе (ОР 1,41; 95 % ДИ 0,85 – 2,33; p = 0,18)
Ussia G.P., 2013 [174]	Многоцентровой регистр	595 ТФД 64 ТАД	CoreValve	ЧКВ или КШ в анамнезе	ИБС не ассоциировалась с увеличением 1-летней летальности (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,4 – 1,36; p = 0,33) или МАССЕ после ТИАК (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,42 – 1,36; p = 0,35)
Gasparetto V., 2013 [59]	Одноцентровой регистр	128 ТФД 58 ТАД 5 ТПКлД	CoreValve, Sapien или Sapien XT	ЧКВ или КШ в анамнезе, или стенозы КА ≥ 50 %	ИБС не ассоциировалось с увеличением 1-летней комбинированной конечной точки после ТИАК (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,26 – 1,44; p = 0,25)
Codner P., 2013 [42]	Одноцентровой регистр	112 TF 27 ТА 1 ТАо 13 TSc	CoreValve or Sapien	Нет данных	ИБС ассоциировалась 2-х летней летальностью после ТИАК при однофакторном анализе, но не при многофакторном анализе (ОР 1,27; 95 % ДИ 0,82 – 1,87; p = 0,229)
Linke A., 2014 [89]	Многоцентровой регистр	880 ТФД 21 ТАо 95 ТПКл	CoreValve	Нет данных	ИБС не ассоциировалась с увеличением 1-летней летальности после ТИАК (ОР 1,25; 95 % ДИ 0,92 – 1,70; p = 0,159)
Stefanini G.G., 2014 [160]	Одноцентровой регистр	348 ТФД 92 ТАД 5 ТПКл	CoreValve, Sapien или Symetis	Стенозы ≥ 50 % в КА $\geq 1,5$ мм	ИБС (оценка тяжести по шкале SS-I) ассоциировалась с увеличением 1-летних МАССЕ после ТИАК при однофакторном анализе, но

					не при многофакторном анализе (ОР 1,68; 95 % ДИ: 0,94 – 3,02; p = 0,079)
Snow T.M., 2015 [156]	Многоцентровой регистр	1750 ТФД 838 другие доступы	CoreValve, Sapien или Sapien XT	Стенозы $\geq 50\%$ в главных эпикардиальных КА	ИБС ассоциировалась с увеличением 4-х летней летальности после ТИАК при однофакторном анализе, но не при многофакторном анализе (ОР 1,14; 95 % ДИ 0,97 – 1,35; p = 0,10)
Schymik G., 2015 [146]	Многоцентровой регистр	1685 ТФД 894 ТАД 109 ТАо/ТПкл	Sapien XT	Нет данных	ИБС ассоциировалась с увеличением 1-летней летальности после ТИАК при однофакторном анализе, но не при многофакторном анализе (ОР 1,22; 95 % ДИ 1,00 – 1,49; p = 0,0552)
Paradis J.M., 2017 [122]	Многоцентровой регистр	182 ТФД 195 ТАД	Sapien, Sapien XT или Sapien 3	Стенозы КА $\geq 50\%$ по данным количественной Коронароангиография в КА $\geq 1,5$ мм	Ни наличие ИБС (ОР 1,28; 95 % ДИ 0,79 – 2,06; p = 0,313) ни ее тяжесть по шкале SS-I (p = 0,6884) не ассоциировались с частотой МАССЕ после ТИАК
Puymirat E., 2017 [132]	Многоцентровой Регистр. Больные с КШ в анамнезе были исключены	2600 ТФД 506 ТАД 190 ТПКл 127 другие доступы	CoreValve или Sapien	Стенозы $\geq 50\%$ в главных эпикардиальных КА	Ни наличие ИБС (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,81 – 1,03; p = 0,12) ни тяжесть ИБС не ассоциировались с увеличением 3-х летней летальности после ТИАК

Shamekhi J., 2017 [150]	Одноцентральной регистр	641 ТФД 8 ТАо 3 ТАД 14 ТПКД	Centera, CoreValve, Direct Flow, Evolut R, Engager, Lotus, Sapien XT, Sapien 3, Symetis	Стенозы $\geq 50\%$ в КА $\geq 1,5$ мм	Тяжесть ИБС (на основании SS-I) ассоциировалась с увеличением 3-летальнойности после ТИАК при однофакторном анализе, но не при многофакторном анализе (ОР = 1,5; 95 % ДИ 0,9 – 2,4; p = 0,1)
Millan-Iturbe O., 2017 [106]	Одноцентральной регистр	884 ТФД 12 ТАД 1 ТАо 47 ТПКД	Centera, Corevalve, Evolut R, Lotus, Portico, Sapien 3, Symetis	Хотя бы 1 стеноз $> 70\%$ (50 % для ствола левой коронарной артерии)	ИБС не ассоциировалась с увеличением отдаленной летальности после ТИАК (p = 0,221)
Исследования, продемонстрировавшие связь между наличием ИБС у больных направляемых на ТИАК					
Khawaja M.Z., 2015 [80]	Одноцентральной регистр	124 ТФД 96 ТАД 51 ТАо	Sapien или Sapien XT	Стенозы КА $\geq 70\%$ или $\geq 50\%$ для ствола левой коронарной артерии, по данным количественной коронароангиографии	Тяжесть ИБС (на основании SS-I), а не само наличие ИБС ассоциировалось с увеличением 1-летней летальности после ТИАК (ОР 1,86; 95 % ДИ 1,15 – 3,02; p = 0,011)
Witberg G., 2017 [185]	Многоцентральной регистр	1053 ТФД 217 другие доступы	Нет данных	ЧКВ, КШ или ИМ в анамнезе, или стенозы $\geq 50\%$ в главных КА	Тяжесть ИБС (на основании SS-I), а не само наличие ИБС ассоциировалось с увеличением летальности после ТИАК (ОР 2092; ДИ 95% 1,140 – 3,841; p = 0,017)

П р и м е ч а н и е – ТФД – трансфеморальный доступ, ТАД – трасапикальный доступ, ТАо – трансаортальный доступ, ТПКД – трансподключичный доступ, ОР – относительный риск, шкала SS – SYNTAX Score, шкала DMJP – Duke Myocardial Jeopardy

Исследования, оценивающие клинические результаты транскатетерной имплантации аортального клапана при предварительном чрескожном коронарном вмешательстве

Исследование	Дизайн	Стратегия	Доступ	Тип биопротеза	Результаты
Wenaweser P., 2011 [184]	Одноцентровой регистр	59 ТИАК+ЧКВ 197 изолированная ТИАК	197 ТФД 55 ТАД 4 ТПКЛ	CoreValve или Sapien	Отсутствие различий 2-х летней смертности от всех причин ($p = 0,96$)
Abdel-Wahab M., 2012 [13]	Одноцентровой регистр	55 ТИАК+ЧКВ 70 изолированная ТИАК	124 ТФД 1 ТПКД	CoreValve	Отсутствие различий 3-х летней смертности от всех причин ($p = 0,36$)
Codner P., 2013 [42]	Одноцентровой регистр	36 ТИАК+ЧКВ 117 изолированная ТИАК	112 ТФД 27 ТАД 1 ТАо 13 ТПКД	CoreValve или Sapien	Отсутствие различий 2-х летней смертности от всех причин ($p = 0,67$)
Abramowitz Y., 2014 [14]	Одноцентровой регистр	61 ТИАК+ЧКВ 83 изолированная ТИАК (с ИБС) 105 изолированная ТИАК (без ИБС)	ТФД или ТПКД	CoreValve или Sapien	Отсутствие различий 3-х летней смертности от всех причин ($p = 0,68$)
Khawaja M.Z., 2015 [80]	Одноцентровой регистр	25 ТИАК+ЧКВ 68 изолированная ТИАК (с ИБС)	124 ТФД 96 ТАД 51 ТАо	Sapien или Sapien XT	Отсутствие различий 1-летней смертности от всех причин ($p = 0,918$)
Snow T.M., 2015 [87]	Многоцентровой регистр	2005 ТИАК с предшествующей ЧКВ 363 ТИАК с ЧКВ в анамнезе	ТФД или другие доступы	CoreValve, Sapien или Sapien XT	Отсутствие различий 5-ти летней смертности от всех причин ($p = 0,81$)

		169 ТИАК с одномоментной ЧКВ			
Huczek Z., 2016 [73]	Многоцентровой регистр	169 ТИАК+ЧКВ 293 изолированная ТИАК (с ИБС) 434 изолированная ТИАК (без ИБС)	741 ТФД 155 другие доступы	Баллон- или саморасширяющ иеся протезы 1го или 2го поколения	Отсутствие различий 30-ти дневной смертности (p = 0,098)
Chakravarty T., 2016 [41]	Многоцентровой регистр	128 ТИАК+ЧКВ ствола левой коронарной артерии 128 изолированная ТИАК	149 ТФД 38 ТАД 12 ТАо 5 ТПКД	CoreValve, Direct Flow или Edwards	Отсутствие различий 1-летней смертности от всех причин (ОР 1,09; 95 % ДИ 0,50 – 2,39; p = 0,83)
Millan-Iturbe O., 2017 [106]	Одноцентровой регистр	136 ТИАК+ЧКВ 88 изолированная ТИАК (с ИБС) 720 изолированная ТИАК (без ИБС)	884 ТФД 12 ТАД 1 ТАо 47 ТПКД	Centera, Corevalve, Evolut R, Lotus, Portico, Sapien 3, Symetis	Отсутствие различий 9-ти летней смертности от всех причин (p = 0,229)
Patterson T., 2021 [123]	Многоцентровое РКИ	119 ТИАК+ЧКВ 116 изолированная ТИАК			Отсутствие различий 1-летней летальности, инфаркта миокарда или острого повреждения почек с более высокой частотой любого кровотечения в группе ЧКВ (p = 0,021).

Примечание – ТФД – трансфеморальный доступ, ТАо – трансаортальный доступ, ТПКД – трансподключичный доступ