

**МУКАНОВА МАРУАР БАТЫРОВНА**

**ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗОМ  
КЛАПАНА АОРТЫ**

3.1.15 – сердечно - сосудистая хирургия

3.1.20 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Комаров Роман Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор

**Копылов Филипп Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Шумаков Дмитрий Валерьевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», руководитель отдела хирургии сердца и сосудов.

**Орлова Яна Артуровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения МНОЦ ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова».

**Ведущая организация:** ФГБУ «НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева» Минздрава России. г. Москва.

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.01 (Д 208.073.03) в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (адрес: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а.)

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

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

**Галяутдинов Дамир Мажитович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования и степень разработанности проблемы**

Стеноз аортального клапана (АК) является наиболее распространенной формой клапанных пороков сердца у пациентов пожилого возраста и часто развивается в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). У пациентов с тяжелым стенозом АК часто присутствует клинически значимая ИБС, а частота ИБС в этой когорте пациентов увеличивается с возрастом, присутствуя в более чем 50 % случаев у лиц старше 70 лет со стенозом АК и 65 % – старше 80 лет [Lung B., 2000]. Вместе с тем, ряд исследований демонстрирует более низкую частоту тяжелой ИБС у пациентов со стенозом АК, что позволило предположить наличие защитного действия АС на коронарные артерии (КА) [Dolmasci O., 2021]. В тоже время некоторыми авторами показано, что у больных со стенозом АК и ангиографически интактными КА заметно снижается скорость коронарного кровотока [Garcia D., 2009].

Стандартным вариантом лечения пациентов со стенозом АК является протезирование аортального клапана (ПАК), а при наличии высоких рисков ПАК у пациентов пожилого возраста – транскатетерная имплантация АК (ТАVI). При сочетании стеноза АК с ИБС «золотым» стандартом лечения является ПАК в сочетании с коронарным шунтированием. Тем не менее, с внедрением ТАVI тактика лечения пациентов со стенозом АК в сочетании с ИБС изменилась и привела к необходимости выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием КА перед ТАVI. Однако литературные данные о результатах ЧКВ у пациентов с ИБС и стенозом АК немногочисленны и ограничены наблюдательными исследованиями [Goel S., 2012].

Отдельную когорту составляют пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС), имеющие сопутствующий стеноз АК, которые относятся к группе высокого риска и требуют особого подхода к выбору тактики их лечения. Современные международные клинические рекомендации детально не рассматривают вопросы ведения пациентов с ОКС и стенозом АК, а в отечественной литературе

представлено не только минимальное количество публикаций, посвященных эпидемиологии и структуре ИБС в когорте больных со стенозом АК, но и тактике ведения пациентов с ОКС и стенозом АК, оценке рисков ЧКВ в данной клинической группе.

Значимыми нерешенными проблемами лечения пациентов с ОКС и стенозом АК являются:

- отсутствие данных по степени и топографии коронарного поражения в зависимости от степени тяжести стеноза АК;
- недостаточно данных, касающихся влияния стеноза АК и его тяжести на течение и прогноз пациентов с ОКС;
- не определены факторы риска, влияющие на ухудшение клинических исходов ОКС у пациентов со стенозом АК;
- отсутствие клинических рекомендаций по ведению и маршрутизации пациентов с ОКС и стенозом АК.

### **Цель исследования**

Определить эпидемиологические особенности и подход к лечению пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании со стенозом аортального клапана.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту встречаемости стеноза АК среди пациентов с ОКС.
2. Провести оценку частоты ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST у пациентов с ОКС и стенозом АК.
3. Изучить особенности поражения коронарных артерий (КА) у пациентов с ОКС и стенозом АК.
4. Оценить зависимость развития острой сердечной недостаточности (ОСН) с отеком легких, развившимся на догоспитальном этапе от наличия и степени тяжести стеноза АК при ОКС.

5. Изучить влияние сочетания ОКС со стенозом АК и выполненного ЧКВ на госпитальные результаты лечения.
6. Оценить среднеотдаленные результаты ЧКВ со стентированием КА у пациентов со стенозом АК, перенесших ОКС.
7. Определить факторы риска, определяющие вероятность неблагоприятного исхода у пациентов со стенозом АК, перенесших ОКС и ЧКВ со стентированием КА.

### **Научная новизна работы**

Впервые в России выполнен эпидемиологический анализ частоты встречаемости стеноза АК различной степени тяжести среди пациентов с ОКС, а также тяжести ОКС у пациентов со стенозом АК, характера поражения КА в данной когорте больных и зависимости развития ОН с отеком легких от тяжести сопутствующего ОКС стеноза АК. На достаточном клиническом материале выполнен анализ госпитальных результатов после ЧКВ со стентированием КА у больных с ОКС и стенозом АК различной степени тяжести, кумулятивной выживаемости в течение 12-ти месяцев после ОКС у пациентов со стенозом АК, усредненных сроков госпитализации в кардиохирургические центры в зависимости от выполненного ЧКВ и типов планируемых хирургических вмешательств (ПАК/ТАVI).

Впервые определены предикторы риска, влияющие на ухудшение клинических исходов ОКС у пациентов со стенозом АК.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результатом работы является определение нового подхода к определению неблагоприятного прогноза пациентов с ОКС в сочетании со стенозом АК различной степени тяжести, а также факторов, определяющих необходимость выполнения ЧКВ со стентированием КА и необходимость направления пациентов непосредственно из РСЦ в кардиохирургический центр для радикального лечения стеноза АК (ПАК/ТАVI) после выполнения ЧКВ со стентированием КА.

Результаты исследования и сформулированные практические рекомендации позволяют оптимизировать поход к маршрутизации больных со стенозом АК и перенесенным ОКС и выполненным/невыполненным ЧКВ в РСЦ, направленный на снижение частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий в данной когорте пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Исследование представляет собой ретроспективный анализ 4463 пациентов, госпитализированных в РСЦ с диагнозом ОКС. Исследование состояло из двух частей: эпидемиологической и клинической, которая состояла из двух этапов. Все пациенты были включены в клиническую часть исследования в соответствии с критериями включения и исключения с разделением пациентов в зависимости от наличия и степени тяжести стеноза АК на 3 группы на 1-м этапе и разделением пациентов на 2-м этапе на 2 группы в зависимости от выполнения ЧКВ и исходов 1-го этапа клинического исследования (n = 64).

Эпидемиологический этап включил в себя изучение вопросов о частоте наличия стеноза АК у пациентов с ОКС, частоты встречаемости ОКС с подъемом/без подъема сегмента ST и поражения КА при сочетании ОКС со стенозом АК.

На 1-м этапе клинической части исследования изучены вопросы госпитальных результатов лечения ОКС, среднеотдаленных (12 месяцев) исходов ОКС у пациентов со стенозом АК. На 2-м этапе клинической части выполнен анализ кумулятивной выживаемости, усредненных сроков госпитализации в кардиохирургические центры в зависимости от выполненного ЧКВ и типов планируемых хирургических вмешательств (ПАК/TAVI). Выполнен многофакторный анализ факторов риска летального исхода пациентов со стенозом АК и ОКС с использованием многомерной модели пропорциональных рисков Кокса.

Статистический анализ проведен в программе «Statistica» (версии 8.0, «StatSoft Inc.», США).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При поступлении пациента с ОКС и тяжелым АС следует учитывать наличие высокого риска развития ОНЧ, осложненного отеком легких.
2. Госпитальные исходы ЧКВ со стентированием КА у пациентов с ОКС и стенозом АК аналогичны таковым у пациентов с ОКС без стеноза АК с тенденцией к снижению выживаемости в среднеотдаленном периоде у пациентов с тяжелым стенозом АК.
3. Оценка предикторов риска среднеотдаленной летальности пациентов с ОКС и стенозом АК необходима для определения показаний к направлению пациентов в кардиохирургический центр для радикального лечения стеноза АК после ЧКВ со стентированием КА.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, применении современных методов статистического анализа, включении достаточного количества пациентов.

Автором разработана концепция диссертационной работы, определены цели, задачи, методы и дизайн исследования, выполнен отбор пациентов, учитывая критерии включения и исключения, произведен сбор анамнеза, проанализированы все инструментальные исследования, сформирована база данных, выполнена обработка статистических материалов, а также анализ и научная интерпретация полученных результатов, проведен анализ мировой и отечественной литературы.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании совместной учебно-методической конференции кафедр Института профессионального образования и Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 02 октября 2023 г (протокол № 4). Диссертация рекомендована к защите.

По теме диссертации опубликовано 5 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Полученные данные внедрены в лечебный и учебный процесс Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Дизайн исследования.** Диссертационная работа выполнена на базе кафедры факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и основана на ретроспективном анализе пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС в РСЦ ГБУЗ МО «Егорьевская ЦРБ» в период с 2018 по 2020 гг. и подтвержденным диагнозом ОКС в РСЦ на основании клиничко-anamnestических, лабораторных (уровень тропонина Т) данных и результатов электрокардиографии с определением наличия/отсутствия подъема сегмента ST. Согласно цели и задачам исследования выполнены аналитические этапы исследования, состоящие из эпидемиологической и клинических частей.

**Эпидемиологическая часть** – включены все пациенты ( $n = 4463$ ) с диагнозом ОКС.

**Клиническая часть** – разделена на два этапа с включением пациентов в соответствии с критериями включения и исключения. **Критерии включения:** пациенты с ОКС и стенозом АК различной степени тяжести; добровольное согласие пациента на участие пациента в исследовании и использование результатов обследования на госпитальном этапе и в среднеотдаленном периоде (12 месяцев), включая получение меддокументации дистанционно из амбулаторно-поликлинического учреждения по месту жительства пациента. **Критерии исключения:** пациенты после попытки/успешного тромболизиса; пациенты с патологией восходящей аорты; пациенты, отказавшие в публикации результатов диагностических обследований и лечения на любом из этапов обследования.



В 1-й клинический этап исследования вошли пациенты с ОКС и стенозом АК ( $n = 67$ ), которые были разделены на две группы в зависимости от тяжести стеноза АК: группа 1 (пациенты с ОКС и тяжелым стенозом АК,  $n = 39$ ) и группа 2 (пациенты с ОКС и незначительным/умеренным стенозом АК,  $n = 28$ ). Контрольная группа 3 была сформирована из пациентов с ОКС и без стеноза АК, отобранных из общей базы данных пациентов, поступавших с диагнозом ОКС за аналогичный период времени, при «Propensity matching» с использованием программы SPSS ( $n = 28$ ). Выполнен сравнительный групповой анализ результатов согласно дизайну исследования «Рисунок 1».

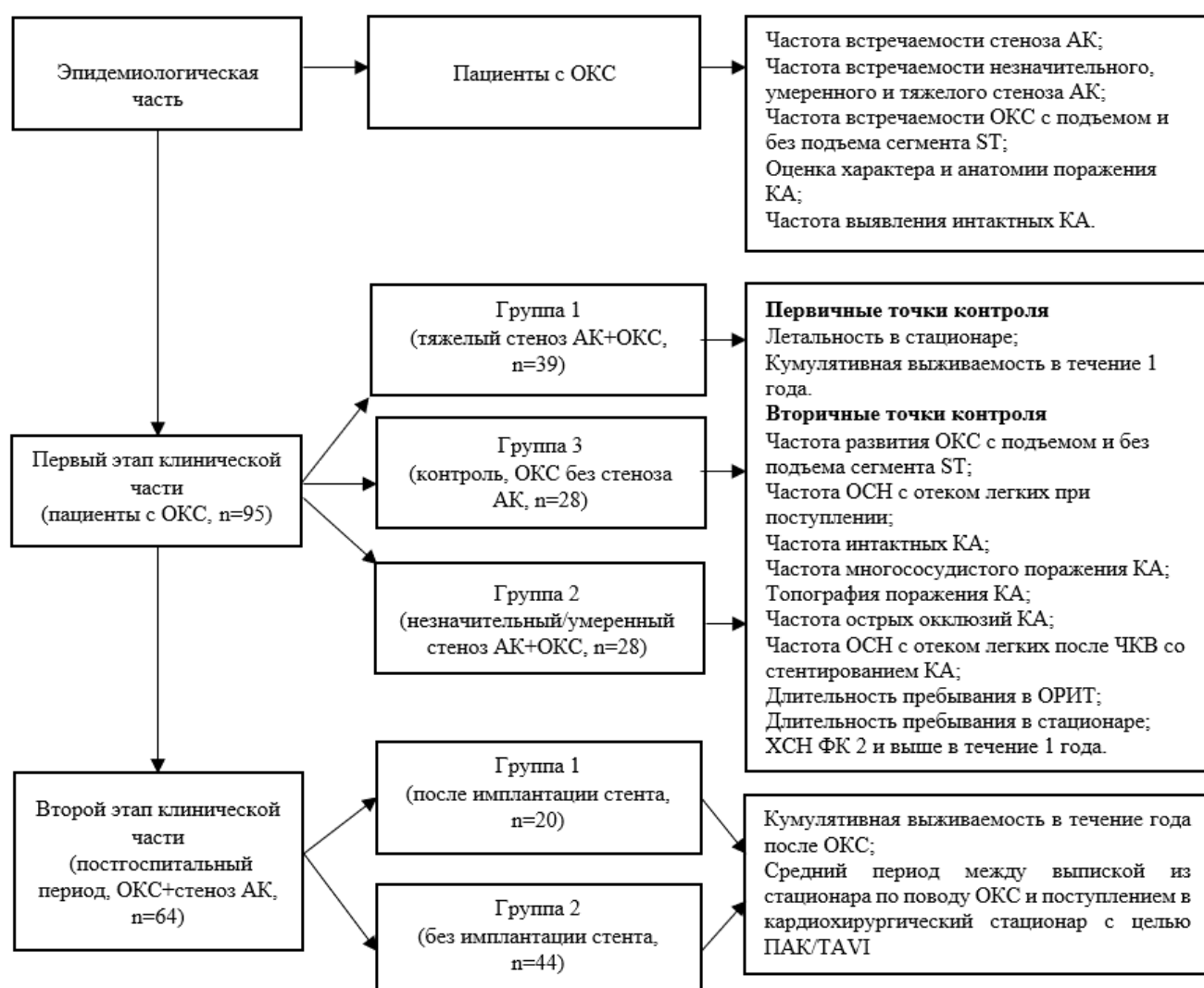


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В соответствии с критериями включения и исключения, исходов 1-го этапа клинического исследования и исключением умерших пациентов на госпитальном

этапе во 2-й клинический этап исследования вошло 64 пациента со стенозом АК, перенесших ОКС и которым выполнено ЧКВ со стентированием КА ( $n = 20$ ) и без ЧКВ ( $n = 44$ ), включая пациентов с тяжелым стенозом АК ( $n = 32$ ), направленных в кардиохирургические центры для хирургического лечения (ПАК/ТАVI). Проведен сравнительный групповой анализ полученных результатов согласно дизайну исследования «Рисунок 1».

Выполнен анализ факторов риска развития летального исхода с использованием многомерной модели пропорциональных рисков Кокса.

Всем пациентам проводилось обследование по общему плану, включающему в себя сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, определение кардиоспецифических ферментов (тропонин Т), электрокардиографию, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, трансторакальную эхокардиографию, селективную полипозиционную коронарографию.

Статистические методы исследования – программное обеспечение «Statistica» (версии 8.0, «StatSoft Inc.», США), анализ соответствия распределения нормальному – критерий Шапиро-Уилка. Количественные параметры при нормальном распределении описывались при помощи среднего и стандартного отклонения, при распределении, отличном от нормального – при помощи медианы и границ первого и третьего квартилей (с указанием минимума и максимума). Качественные признаки описывались с указанием абсолютных частот и процентных долей. Сравнение групп по количественным признакам проводилось при помощи  $t$  критериев и критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось при помощи критерия Хи-квадрат (при необходимости – с поправкой Йейтса) и точного критерия Фишера. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения  $p$  value  $< 0,05$  считали статистически значимыми. Выживаемость в отдаленный период оценивалась методом Каплана-Майера. Сравнение выживаемости в группах оценивалось по критерию Кокса-Ментеля.

### Общая характеристика пациентов

Исходные данные анализируемых групп пациентов 1-го этапа клинической части исследования по возрасту, полу и антропометрическим показателям представлены в «Таблице 1».

Таблица 1 – Распределение групп по возрасту, половой принадлежности и антропометрическим показателям

Параметры	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 28)
Возраст (лет), M ± SD, p = p =	63,4 ± 11,4 0,620* 0,113**	64,7 ± 8,42 0,620* 0,212**	67,4 ± 7,6 0,113* 0,212**
Мужской пол, n (%), p = p =	32 (82,9) 0,985* 0,824**	22 (78,6) 0,985* 0,849**	21 (75) 0,824* 0,849**
BSA (м <sup>2</sup> ), M ± SD, p = p =	2,04 ± 0,21 0,636* 0,331**	2,02 ± 0,17 0,636* 0,574**	1,99 ± 0,2 0,331* 0,547**
BMI (кг/м <sup>2</sup> ), M ± SD, p = p =	27,15 ± 5,45 0,497* 0,704**	27,97 ± 4,26 0,497* 0,750**	27,62 ± 3,96 0,704* 0,750**

П р и м е ч а н и е – \* - сравнение данных группы 1 и группы 2, \*\* - сравнение данных группы 1 и группы 3, \*\*\* - сравнение данных группы 2 и группы 3

Исходные клинические данные 3-х анализируемых групп и сопутствующие состояния представлены в «Таблице 2».

Таблица 2 – Исходные клинические данные и сопутствующие состояния

Параметры	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 28)
ИБС в анамнезе, n (%), p = p =	8 (20,5) 0,785* 0,092**	5 (17,9) 0,785* 0,073**	11 (39,3) 0,092** 0,073***
Острый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%), p = p =	3 (7,7) 0,932* 0,230**	2 (7,1) 0,932* 0,224**	5 (17,9) 0,230* 0,224*

## Продолжение таблицы 2

Параметры	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 28)
Стенокардия в анамнезе, n (%), p = p =	15 (38,5) 0,395* 0,237**	8 (28,6) 0,395* 0,763**	7 (25) 0,237* 0,763**
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%), p = p =	3 (7,7) 0,677* 0,932**	3 (10,7) 0,677* 0,639**	2 (7,1) 0,932* 0,639**
Сахарный диабет, n (%), p = p =	10 (25,6) 0,689* 0,381**	6 (21,4) 0,689* 0,236**	10 (35,7) 0,236* 0,381**
Курение, n (%), p = p =	17 (43,6) 0,273* 0,273**	16 (57,1) 0,273* 1,00**	16 (57,1) 0,273* 1,00**
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%), p = p =	18 (46,2) 0,237* 0,374**	17 (60,7) 0,237* 0,786**	16 (57,1) 0,374* 0,786**
Хроническая почечная недостаточность, n (%), p = p =	7 (17,9) 0,992* 0,686**	5 (17,9) 0,992* 0,717**	4 (14,3) 0,686* 0,717**
Мультифокальный атеросклероз, n (%), p = p =	12 (30,8) 0,905* 0,195**	9 (32,1) 0,905* 0,273**	13 (46,4) 0,195* 0,273**
Гипертоническая болезнь, n (%), p = p =	28 (71,8) 0,973* 0,314**	20 (71,4) 0,973* 0,342**	23 (82,1) 0,314* 0,342**
Фибрилляция предсердий, n (%), p = p =	6 (15,4) 0,534* 0,326**	6 (21,4) 0,534* 0,752**	7 (25) 0,326* 0,752**

П р и м е ч а н и е – \* - сравнение данных группы 1 и группы 2, \*\* - сравнение данных группы 1 и группы 3, \*\*\* - сравнение данных группы 2 и группы 3

Структура медикаментозной терапии до госпитализации в стационар в трех группах пациентов статистически не отличалась по всем принимаемым пациентами препаратам, за исключением ацетилсалициловой кислоты. В 3-ей группе число пациентов, исходно принимавших ацетилсалициловую кислоту, было достоверно

выше, чем в 1-й и 2-й группах: 18 (64,3 %) против 14 (35,9 %), 10 (35,7 %),  $p = 0,01$  и  $p = 0,03$  соответственно.

Сравнительные данные трансторакальной эхокардиографии, представлены в «Таблице 3».

Таблица 3 – Сравнение данных трансторакальной эхокардиографии

Параметры	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 28)
ФВ ЛЖ (%), $M \pm SD$ , $p =$ $p =$	50,8 ± 9,5 <b>0,015*</b> 0,386**	56,1 ± 7,2 <b>0,015*</b> 0,177***	52,9 ± 10,1 0,386** 0,177***
Конечно-диастолический объем ЛЖ, (мл), $M \pm SD$ , $p =$ $p =$	119,8 ± 22,9 0,099* 0,778**	110,6 ± 20,9 0,099* 0,256***	118 ± 27,2 0,778** 0,256***
Средний градиент на АК, мм рт. ст., $M \pm SD$ , $p =$ $p =$	56 ± 9,77 <b>0,01*</b> <b>0,002**</b>	24,6 ± 4,6 <b>0,01*</b> <b>0,04***</b>	7 ± 2,04 <b>0,002**</b> <b>0,04***</b>
Площадь отверстия АК (см <sup>2</sup> ), $M \pm SD$ , $p =$ $p =$	0,7 ± 0,2 <b>0,05*</b> <b>0,009**</b>	1,53 ± 0,22 <b>0,05*</b> 0,123***	2,03 ± 0,11 <b>0,009**</b> 0,123***
Пиковая скорость (м/сек), $M \pm SD$ $p =$ $p =$	4,62 ± 0,45 0,06* <b>0,01**</b>	2,83 ± 0,41 0,06* 0,09***	1,48 ± 0,17 <b>0,01**</b> 0,09***
Легочная гипертензия, n (%), $p =$ $p =$	25 (64,1) <b>0,007*</b> <b>0,01**</b>	3 (10,7) <b>0,007*</b> 0,105***	6 (21,4) <b>0,01**</b> 0,105***
Недостаточность митрального клапана 2 +, n (%), $p =$ $p =$	16 (41) <b>0,04*</b> 0,287**	5 (17,9) <b>0,04*</b> 0,342***	8 (28,6) 0,287** 0,342***
Недостаточность АК 2 +, n (%), $p =$ $p =$	7 (17,9) 0,172* <b>0,04**</b>	2 (7,1) 0,172* 0,554***	1 (3,6) <b>0,04**</b> 0,554***
Недостаточность трикуспидального клапана 2 +, n (%), $p =$ $p =$	17 (43,6) <b>0,001*</b> <b>0,0001**</b>	2 (7,1) <b>0,001*</b> 0,616***	0 <b>0,0001**</b> 0,616***

П р и м е ч а н и е – \* - сравнение данных группы 1 и группы 2, \*\* - сравнение данных группы 1 и группы 3, \*\*\* - сравнение данных группы 2 и группы 3, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек

Частота встречаемости трикуспидального и бикуспидального АК по данным трансторакальной эхокардиографии не отличались в 1-й и 2-й группах: 19 (67,9 %), 26 (66,7%) соответственно ( $p = 0,918$ ) и 9 (32,1 %), 13 (33,3 %) соответственно ( $p = 0,956$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Эпидемиологическая часть**

За 3-х летний период (2018 – 2020 гг.) из 4463 пациентов с ОКС выявлено 117 (2,6 %) случаев стеноза АК. Ежегодная частота встречаемости стеноза АК у пациентов с ОКС находилась в пределах от 2,4 % до 3 % с частотой встречаемости по анализируемым годам: 2018 г. – 33 пациента (2,7 %), 2019 г. – 41 пациент (2,4 %), 2020 г. – 43 пациента (3 %).

В когорте пациентов с ОКС и стенозом АК ( $n = 117$ ) незначительная степень стенозирования АК определена в 35 (29,9 %) случаях, умеренная – в 38 (32,5 %) и тяжелая в 44 (37,6 %) случаев.

Анализ частоты встречаемости ОКС с подъемом сегмента ST / без подъема сегмента ST у пациентов со стенозом АК ( $n = 117$ ) показал, что у 70 % ( $n = 82$ ) пациентов ОКС протекал без подъема сегмента ST.

При оценке характера и анатомии поражения КА у пациентов с ОКС и стенозом АК не было выявлено стенотических изменений КА у 16,3 % ( $n = 19$ ) пациентов, многососудистое поражение КА отмечалось у 29,9 % ( $n = 35$ ) пациентов, а однососудистое поражение КА – у 53,8 % ( $n = 63$ ) пациентов.

### **Первый этап клинической части исследования**

#### **Первичные конечные точки.**

Госпитальная летальность в 1-й, 2-й и 3-ей группах составила – 2 (5,1 %), 1 (3,6 %) и 2 (7,1 %) случая соответственно ( $p = 0,557$ ) «Рисунок 2».

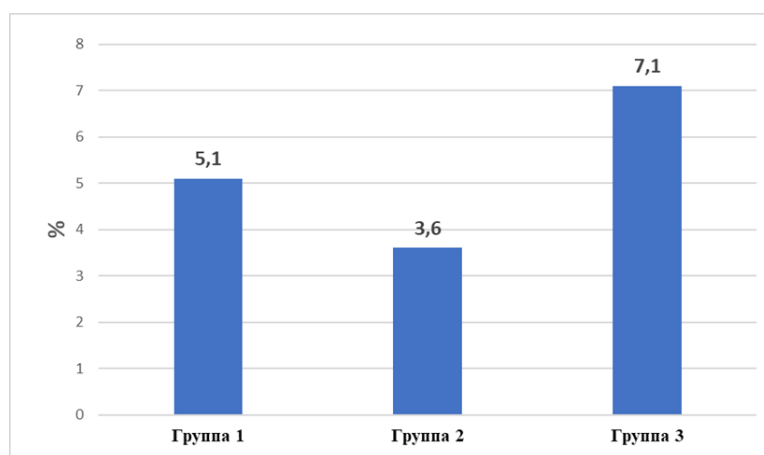


Рисунок 2 – Госпитальная летальность

Во всех 5-ти случаях причиной летального исхода на госпитальном этапе была ОШН, с которой пациенты поступили в РСЦ. При этом у одного пациента 1-й группы летальный исход наступил на госпитальном этапе после выполненной ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии, а у одного пациента 2-й группы летальный исход наступил в рентгенооперационной на фоне попытки реваскуляризации инфаркт-связанной артерии.

Кумулятивная выживаемость пациентов в течение 12-ти месяцев после перенесенного ОКС и выписки из РСЦ составила 87 % для 1-й группы и 95 % для 2-й и 3-й групп ( $p = 0,224$ ) «Рисунок 3».

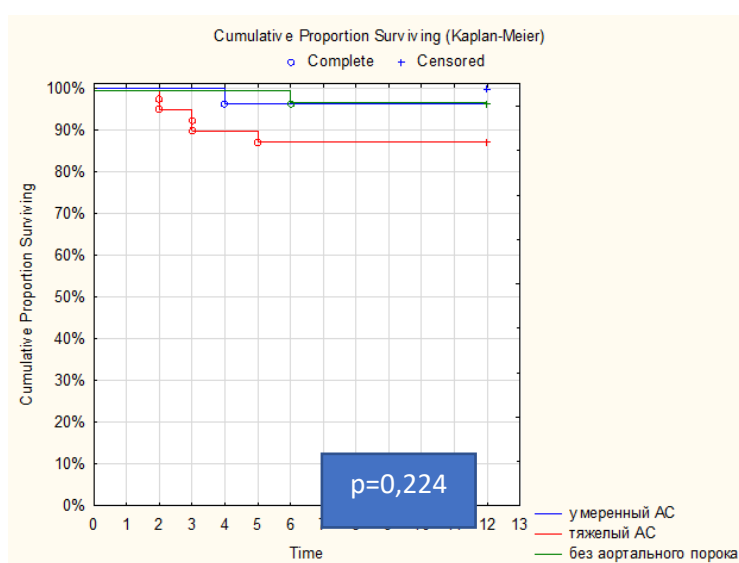


Рисунок 3 – Кумулятивная выживаемость в течение 12-ти месяцев после острого коронарного синдрома

Несмотря на отсутствие достоверной разницы показателя кумулятивной выживаемости обращает на себя внимание, что в 1-й группе зарегистрировано 5 случаев летального исхода в течение 12-ти месяцев после выписки из РСЦ. Причиной летального исхода в 2-х случаях были жизнеугрожающие аритмии, в 1 случае – острое нарушение мозгового кровообращения, в 2-х случаях – причина не установлена. Причинами смерти 2-х пациентов из 2-й и 3-ей групп явилась внезапная сердечная смерть.

### **Вторичные конечные точки.**

В группах 1 и 2 превалировал ОКС без подъема сегмента ST с отсутствием достоверной разницы между группами ( $p = 0,905$ ). В то время как в группе 3 достоверно чаще отмечался ОКС с подъемом сегмента ST (75 % случаев) по сравнению с 1-й группой ( $p = 0,0002$ ) и 2-й группой ( $p = 0,001$ ) «Рисунок 4».

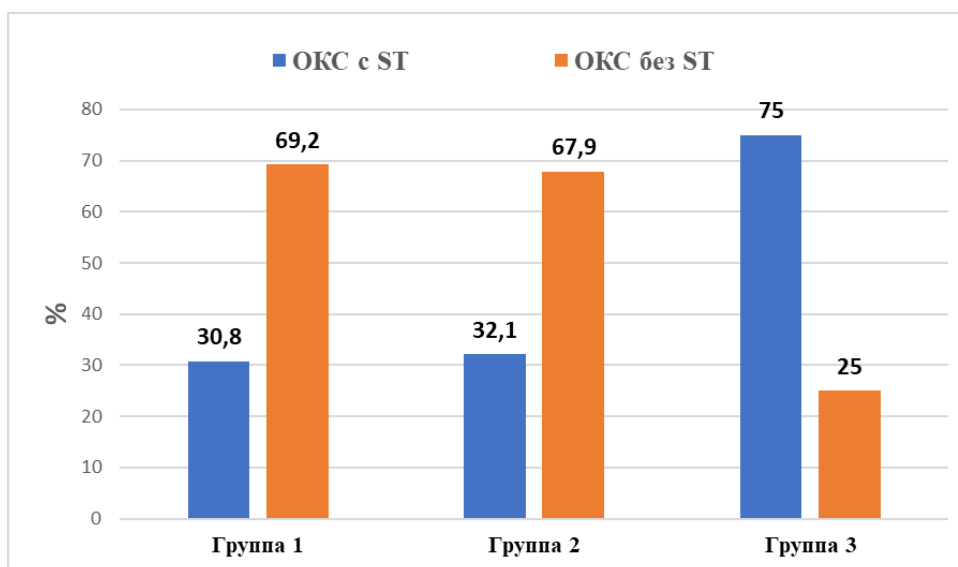


Рисунок 4 – Анализ частоты развития острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST

Отек легких при госпитализации в РСЦ достоверно чаще был у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й и 3-ей группами – 12 (30,8 %), 3 (10,7 %) и 3 (10,7 %) соответственно ( $p = 0,037$ ).

В 1-й группе достоверно чаще у пациентов были выявлены интактные КА/гемодинамически незначимые ( $< 70$  %) стенозы КА по сравнению со 2-й и 3-ей группами – 9 (23,1 %) пациентов против 2 (7,1 %) и 1 (3,6 %),  $p = 0,059$  и  $p = 0,012$



соответственно. В 3-ей группе отмечалось значимо большее число пациентов с многососудистым поражением по сравнению с 1-й и 2-й группами – 18 (64,3 %) против 10 (25,6 %) и 8 (28,6 %),  $p = 0,001$  и  $p = 0,005$  соответственно.

Анализ топографии поражения КА между 3-мя группами показал достоверно чаще встречаемое гемодинамически значимое стенозирование ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей артерии у больных 3-ей группы по сравнению с 1-й и 2-й группами «Таблица 3».

Таблица 3 – Топография поражения коронарных артерий

Факторы	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 28)
Ствол левой КА, n (%), p = p =	3 (7,7) 0,932* <b>0,002**</b>	2 (7,1) 0,932* <b>0,003***</b>	11 (39,3) <b>0,002**</b> <b>0,003**</b>
Передняя нисходящая артерия, n (%), p = p =	13 (33,3) 0,431* <b>0,001**</b>	12 (42,9) 0,431* <b>0,02***</b>	20 (71,4) <b>0,001**</b> <b>0,02***</b>
Огибающая артерия, n (%), p = p =	11 (28,2) 0,314* <b>0,129**</b>	5 (17,9) 0,314* <b>0,02***</b>	13 (46,4) 0,129** <b>0,02***</b>
Интермедиарная артерия, n (%), p = p =	1 (2,6) 0,07* <b>0,02**</b>	4 (14,3) 0,07* 0,486***	6 (21,4) <b>0,02**</b> 0,486***
Правая коронарная артерия, n (%), p = p =	22 (56,4) 0,1071* 0,09**	21 (75) 0,107* <b>0,002***</b>	10 (35,7) 0,09** <b>0,002***</b>

П р и м е ч а н и е – \* - сравнение данных группы 1 и группы 2, \*\* - сравнение данных группы 1 и группы 3, \*\*\* - сравнение данных группы 2 и группы 3

Полученные данные по достоверным различиям между группами по гемодинамически значимому стенозированию огибающей, интермедиарной, правой коронарной артерий носят перекрестный характер.

В группе 1 отмечалась более редкое развитие острых окклюзии КА, однако сравнительный анализ между группами не выявил достоверных различий по частоте встречаемости острых окклюзий КА – 7 (17,9 %), 7 (25 %) и 10 (35,7 %) пациентов ( $p^{1-2} = 0,099$ ,  $p^{1-3} = 0,09$ ,  $p^{2-3} = 0,09$ ).

Следует отметить, что в отношении количества пациентов, которым ЧКВ не выполнялось в 1, 2 и 3 группе соответственно 15 (38,5%), 7 (25%), 5 (17,9%), исследуемые когорты статистически не отличались ( $p = 0,376$ ).

Анализ частоты развития ОСН после ЧКВ со стентированием КА показал, что ОСН развилась у 11 (28,2 %) пациентов группы 1, у 5 (17,9 %) пациентов группы 2, у 8 (28,6 %) группы 3 и частота развития ОСН после ЧКВ между группами не отличалась ( $p = 0,543$ ).

Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии не отличалась между группами и составила: 1,8 [1; 11] дней для 1-й группы, 1,6 [1; 4] – для 2-й и 1,7 [1; 5] – для 3-ей группы ( $p = 0,622$ ). Длительность пребывания пациентов в стационаре составила:  $8,3 \pm 3,1$  день для 1-й группы,  $7,6 \pm 2,7$  – для 2-й и  $6,9 \pm 3,1$  – для группы 3.

## **Второй этап клинической части исследования**

### **Конечные точки.**

Кумулятивная выживаемость для пациентов с ОКС и стенозом АК, перенесших ЧКВ со стентированием КА, составила 89 %, тогда как для пациентов, которым ЧКВ не выполнялось – 95 %, что отражает несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы между группами ( $p = 0,350$ ) тенденцию к худшей выживаемости в группе пациентов, перенесших ЧКВ со стентированием КА «Рисунок 5».

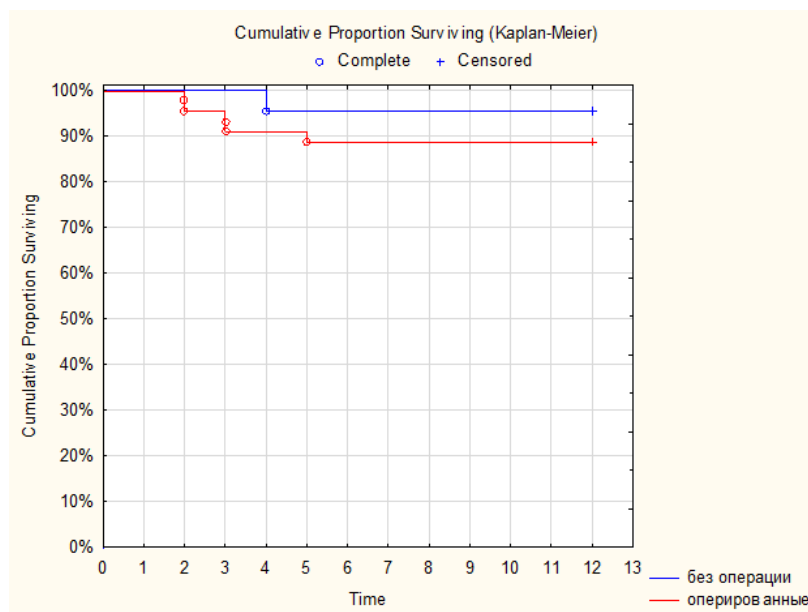


Рисунок 5 – Показатели кумулятивной выживаемости пациентов со стенозом аортального клапана, перенесших/не переносивших чрескожное коронарное вмешательство

Всего на хирургическое лечение было направлено 32 пациента с тяжелым стенозом АК после перенесенного ОКС.

Сравнительный анализ усредненного периода между выпиской из РСЦ и госпитализацией в кардиохирургический центр групп пациентов с ОКС и стенозом АК, которым ЧКВ не выполнялось/выполнялось ЧКВ со стентированием КА был достоверно короче в группе без ЧКВ и составил  $16,9 \pm 3,4$  дня против  $40,0 \pm 29,9$  дней соответственно ( $p = 0,0000875$ ).

Сравнительный анализ усредненного периода между выпиской из РСЦ и госпитализацией в кардиохирургический центр между пациентами, направленными на ПАК ( $n = 27$ ) и TAVI ( $n = 5$ ) представлен на «Рисунке 6».

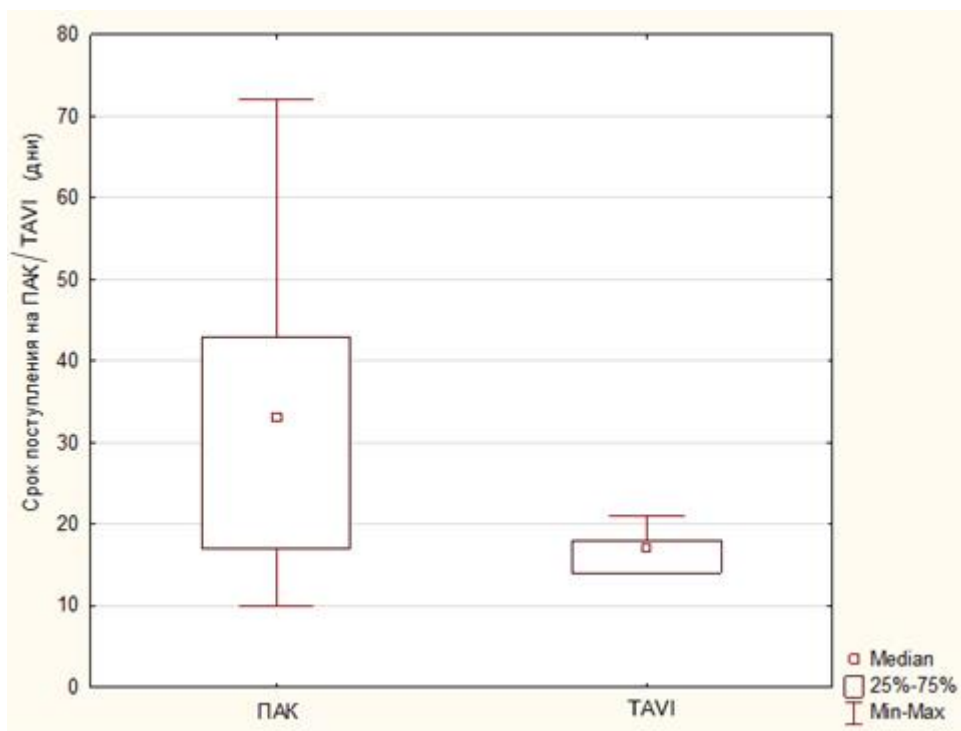


Рисунок 6 – Усредненный период между выпиской из регионального сосудистого центра и госпитализацией в кардиохирургический центр между пациентами, направленными на протезирование аортального клапана и транскатетерную имплантацию аортального клапана

Полученные результаты отражают, что сроки госпитализации на ПАР и ТАВИ достоверно не отличались 32,8 [10; 72] дня и 16,8 [14; 21] дней ( $p = 0,0617$ ).

#### **Факторы риска развития летального исхода у пациентов с аортальным стенозом, перенесших острый коронарный синдром**

Для определения значимых предикторов летальности пациентов с ОКС и стенозом АК, перенесших ЧКВ со стентированием КА мы использовали многомерную модель пропорциональных рисков Кокса «Таблица 4».

Таблица 4 – Многомерное моделирование пропорционального риска Кокса

Параметры	ОШ	ДИ – 95 %	p
Индекс массы тела	0,65	0,22 – 1,87	0,465
Курение в анамнезе	0,48	0,04 – 5,64	0,554

Продолжение таблицы 4

Параметры	ОШ	ДИ – 95 %	p
Возраст	1,07	1,04 – 1,10	0,001
Мультифокальный атеросклероз	0,31	0,10 – 0,98	0,791
Гипертоническая болезнь	0,97	0,36 – 2,59	0,632
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	0,73	0,25 – 2,12	0,212
Многососудистое поражение КА	0,84	0,54 – 1,96	0,134
Снижение ФВ ЛЖ	2,83	1,79 – 4,49	0,001
Хроническая почечная недостаточность	0,55	0,15 – 1,85	0,785
Хроническая обструктивная болезнь легких	0,69	0,13 – 3,73	0,255
Хронические окклюзии КА	0,31	0,11 – 0,86	1,00
Острые окклюзии КА	0,73	0,25 – 2,12	0,129
Сахарный диабет	1,47	1,02 – 2,10	0,04
ОСН с отеком легких при поступлении	1,78	1,18 – 2,70	0,01

П р и м е ч а н и е – ОШ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал

Значимыми предикторами летального исхода у пациентов со стенозом АК, перенесших ОКС явились возраст (ОШ 1,07 95 % ДИ 1,04 – 1,10, p = 0,01), снижение ФВ ЛЖ (ОШ 2,83 95 % ДИ 1,79 – 4,49, p = 0,001), сахарный диабет (ОШ 1,47 95 % ДИ 1,02 – 2,10, p = 0,04), ОСН с отеком легких при поступлении (ОШ 1,78 95 % ДИ 1,18 – 2,70, p = 0,01).

## ВЫВОДЫ

1. Частота стеноза АК среди пациентов с ОКС составляет 2,4 – 3 % в год, при этом незначительный, умеренный и тяжелый стеноз АК встречаются с одинаковой частотой.
2. У пациентов с ОКС и стенозом АК более чем в 70 % случаев ОКС протекает без подъема сегмента ST. В тоже время ОКС с подъемом сегмента ST достоверно чаще отмечается в случае ОКС без стеноза АК по сравнению с ОКС в сочетании с

тяжелым или незначительным/умеренным стенозом АК – 75 %, 30,8 % и 32,1 % ( $p = 0,0002$ ,  $p = 0,001$ ) соответственно.

3. Пациенты с ОКС и тяжелым стенозом АК характеризуются более частой встречаемостью интактных КА или гемодинамически незначимых ( $< 70$  %) стенозов КА по сравнению с пациентами с ОКС без стеноза АК – 23,1 % и 3,6 % ( $p = 0,012$ ) соответственно.

4. ОШ с отеком легких, развившимся на догоспитальном этапе достоверно чаще отмечается при ОКС в сочетании с тяжелым стенозом АК по сравнению с пациентами с ОКС и незначительным/умеренным стенозом АК и без стеноза АК – 30,8 %, 10,7 % и 10,7 % соответственно ( $p = 0,037$ ).

5. Наличие стеноза АК у больных с ОКС не приводит к увеличению частоты ОШ и госпитальной летальности после ЧКВ со стентированием КА по сравнению с пациентами без стеноза АК и составляет 17,9 %, 28,2 % и 28,6 % ( $p = 0,543$ ) соответственно, госпитальная летальность – 3,6 %, 5,1 % и 7,1 % ( $p = 0,557$ ) соответственно.

6. Кумулятивная выживаемость в течение 12-ти месяцев после ЧКВ со стентированием КА у пациентов с тяжелым стенозом АК, перенесших ОКС, достоверно не отличается от пациентов с незначительным/умеренным стенозом АК и без стеноза АК, однако, наблюдается тенденция к ухудшению данного показателя – 87 % против 95 % ( $p = 0,224$ ).

7. Предикторами риска, влияющими на ухудшение клинических исходов ОКС у пациентов со стенозом АК и выполненным ЧКВ, являются возраст (ОШ 1,07; 95 % ДИ 1,04 – 1,10;  $p = 0,01$ ), снижение ФВ ЛЖ (ОШ 2,83; 95 % ДИ 1,79 – 4,49;  $p = 0,001$ ), сахарный диабет (ОШ 1,47; 95 % ДИ 1,02 – 2,10;  $p = 0,04$ ), ОШ с отеком легких при поступлении (ОШ 1,78; 95 % ДИ 1,18 – 2,70;  $p = 0,01$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Несмотря на невысокую частоту сочетания ОКС со стенозом АК, более низкую частоту развития ОКС с подъемом сегмента ST в общей когорте пациентов с ОКС, большую вероятность наличия гемодинамически незначимого ( $< 70$  %)

стенозирования КА или интактных КА необходимо учитывать высокую вероятность поступления пациента в стационар в состоянии ОСН с отеком легких, развившемся на догоспитальном этапе при сочетании ОКС со стенозом АК тяжелой степени.

2. При поступлении пациента в стационар в состоянии ОСН с отеком легких, развившимся на догоспитальном этапе необходимо экстренное выполнение трансторакальной эхокардиографии для оценки функционального состояния АК, учитывая как высокий риск развития данного осложнения при наличии у пациента тяжелого стеноза АК, так и для определения дальнейшей тактики лечения.

3. Для снижения риска неблагоприятного исхода пациентам, госпитализированным с ОКС в сочетании с тяжелым или незначительным/умеренным стенозом АК и при условии выявления гемодинамически значимых стенозов КА (> 70 %) необходимо выполнение ЧКВ со стентированием КА.

4. Наличие таких предикторов риска среднеотдаленной летальности, как возраст, сниженная ФВ ЛЖ, сахарный диабет и отек легких при поступлении пациента с ОКС в сочетании со стенозом АК является показанием к направлению пациентов в кардиохирургический центр для радикального лечения стеноза АК после ЧКВ со стентированием КА.

## СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Муканова М.Б.**, Копылов Ф.Ю. Комаров Р.Н. [и др.]. Острый коронарный синдром у пациентов со стенозом клапана аорты / **М.Б. Муканова**, Ф.Ю. Копылов, Р.Н. Комаров [и др.] // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21. – № 2. – С. 73 – 78.
2. Серебренников, И.И. Организационные и клинические аспекты острого коронарного синдрома, сочетающегося с новой коронавирусной инфекцией (SARS-COV-2) / И.И. Серебренников, Ф.Ю. Копылов, Р.Н. Комаров, **М.Б. Муканова** [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – № 2. – С. 6 – 29.

3. Комаров, Р.Н. Отдаленные гемодинамические исходы вмешательств на аортальном клапане: обзор сравнительных исследований / Р.Н. Комаров, С.С. Бадалян, С.В. Чернявский, ..., **Муканова М.Б.** [и др.]. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 122 – 137.
4. Серебренников, И.И. Острый коронарный синдром: новые реалии в эпоху пандемии COVID-19 / И.И. Серебренников, Ф.Ю. Копылов, Р.Н. Комаров, **М.Б. Муканова** [и др.]. // Креативная кардиология. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 163 – 178.
5. Гафуров, Ф.С. Острый инфаркт миокарда после ранее перенесенной трансплантации сердца / Ф.С. Гафуров, С.В. Маркитан, А.Б. Захарова, ..., **Муканова М.Б.**/ Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 2. – № 63. – С. 155 – 159.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АК – Аортальный клапан

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

КА – Коронарные артерии

ЛЖ – Левый желудочек

ОКС – Острый коронарный синдром

ОСН – Острая сердечная недостаточность

ПАК – Протезирование аортального клапана

РСЦ – Региональный сосудистый центр

ФВ – Фракция выброса

ЧКВ – Чрескожное коронарное вмешательство

NYHA – New York Heart Association Functional Classification - Нью-Йоркская классификация кардиологов

TAVI – Транскатетерная имплантация аортального клапана