

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (Сеченовский Университет)

На правах рукописи

МУКАНОВА МАРУАР БАТЫРОВА

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

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

3.1.20 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Комаров Роман Николаевич,

доктор медицинских наук, профессор

Копылов Филипп Юрьевич

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	11
1.1 Особенности коронарного кровотока при стенозе аортального клапана.....	13
1.2 Оценка симптомов и планирование диагностики ишемической болезни сердца у пациентов со стенозом аортального клапана .....	18
1.3 Стратификация риска летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и стенозом аортального клапана .....	19
1.4 Исходы чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стенозом аортального клапана .....	21
1.5 Гипотеза защитного эффекта стеноза аортального клапана в отношении коронарных артерий.....	28
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	32
2.1 Дизайн исследования .....	32
2.2 Общая характеристика пациентов клинической части исследования.....	35
2.3 Методы исследования.....	43
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	49
3.1 Эпидемиологическая часть .....	49
3.2 Первый этап клинической части исследования .....	52
3.2 Второй этап клинической части исследования.....	63
3.3 Факторы риска развития летального исхода у пациентов со стенозом аортального клапана, перенесших острый коронарный синдром.....	66
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	68
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	77
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	79
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	81
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	82
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	83
<b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА</b> .....	96

## ВВЕДЕНИЕ

### 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) [4]. Эпидемиологические и гистопатологические данные позволяют предположить, что дегенеративный стеноз АК является активным и многофакторным процессом, напоминающим как атеросклероз, так и эластокальциноз [7, 80]. Более того, некоторыми авторами показано, что факторы риска развития стеноза АК аналогичны таковым при атеросклерозе и ИБС [4, 97]. 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 [4, 7, 53].

Вместе с тем, ряд исследований демонстрирует более низкую частоту тяжелой ИБС у пациентов со стенозом АК, что позволило предположить наличие защитного действия стеноза АК на коронарные артерии (КА) [7, 38]. Данное предположение основано на механизме эндотелиально-миокардиального взаимодействия, запускаемого перегрузкой левого желудочка (ЛЖ). Другие авторы указывают на более низкую частоту реваскуляризаций у пациентов с бicuspidальным АК, перенесших операцию по поводу стеноза АК, по сравнению с лицами с трикуспидальной анатомией АК [38].

Кроме того, некоторыми авторами показано, что у больных со стенозом АК и ангиографически интактными КА заметно снижается скорость коронарного кровотока [44]. Ранее считалось, что главной причиной снижения резерва коронарного кровотока (РКК) у пациентов со стенозом АК является концентрическая гипертрофия ЛЖ, однако, недавние исследования указывают на ключевой вклад в этот механизм аномально высокой постнагрузки на ЛЖ [19, 96]

и снижение РКК больше коррелирует ни с массой ЛЖ, а с гемодинамическими индексами тяжести стеноза АК (эффективная площадь отверстия клапана и градиент трансклапанного давления). Кроме того, в некоторых работах продемонстрировано выраженное нарушение коронарной микроциркуляции в желудочках, страдающих от длительной перегрузки давлением [19].

Стандартным вариантом лечения пациентов со стенозом АК является протезирование аортального клапана (ПАК) [3], а при наличии высоких рисков ПАК у пациентов пожилого возраста – транскатетерная имплантация аортального клапана (ТАVI), а при сочетании стеноза АК с ИБС «золотым» стандартом является ПАК в сочетании с коронарным шунтированием (КШ). 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 обсервационными исследованиями [7]. В одном из крупнейших на сегодняшний день сравнительных исследований пациентов, перенесших ЧКВ при наличии стеноза АК и без стеноза АК, не выявлено различий между группами в отношении 30-ти дневной летальности (4,3 против 4,7 %; ОР 0,51 – 1,69,  $p = 0,2$ ) [47]. Тем не менее, высокий уровень 30-ти дневной летальности, наблюдаемый в обеих группах, свидетельствует о высоком риске неблагоприятного исхода у таких пациентов. Анализ подгрупп с тяжелым стенозом АК показал, что лица с низкой фракцией выброса ЛЖ –  $\leq 30\%$  или высоким баллом по шкале оценки тяжести поражения коронарного русла (SYNTAX Score –  $\geq 10$ ) имели значительно более высокую 30-ти дневную летальность после ЧКВ, а летальность во время ЧКВ, частота нарушений гемодинамики или инфаркта миокарда, диссекций и разрывов КА, тампонады сердца, гематом в месте доступа, забрюшинных кровотечений и контраст-индуцированной нефропатии существенно не различались между группами. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что ЧКВ у пациентов с тяжелым стенозом АК не связано с повышенным риском краткосрочной смертности или периоперационных осложнений [4, 7].

Аналогичные выводы сделаны и в других исследованиях, где отмечается, что выполнение первым этапом ЧКВ с последующей «открытой» операцией ПАК является альтернативой традиционному сочетанному хирургическому подходу для некоторых пациентов с высоким риском.

Вышеописанные факты демонстрируют, что пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС), имеющие сопутствующий тяжелый стеноз АК, относятся к группе высокого риска и требуют особого подхода к ведению в раннем послеоперационном периоде. В настоящее время в отечественной литературе продемонстрированы клинические аспекты и результаты лечения ОКС в различных «нестандартных» популяциях, как, например, у пациентов после трансплантации сердца [2, 5, 6] или инфицированных COVID – 19. Однако современные международные клинические рекомендации детально не рассматривают вопросы ведения пациентов с ОКС и стенозом АК, а в отечественной литературе представлено минимальное количество публикаций, посвященных эпидемиологии и структуре ИБС в когорте больных со стенозом АК, тактике ведения пациентов с ОКС и стенозом АК, а также оценке рисков ЧКВ в данной клинической группе [4, 7].

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

1. отсутствие данных по степени и топографии коронарного поражения в зависимости от тяжести стеноза АК,
2. недостаточно данных, касающихся влияния стеноза АК и его тяжести на течение и прогноз пациентов с ОКС,
3. не определены факторы риска, влияющие на ухудшение клинических исходов ОКС у пациентов со стенозом АК,
4. 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 исследования**

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 ОСН 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 ОН, 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 работы**

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

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.

### **Реализация результатов работы**

Научные положения и практические рекомендации представленного диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и нашли применение в Региональном сосудистом центре ГБУЗ МО «Егорьевская ЦРБ», а также в клиниках кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики и факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, занимающихся медикаментозным, интервенционным и хирургическим лечением пациентов с ИБС и клапанными пороками сердца. Результаты, полученные при выполнении этого исследования, могут быть использованы в кардиологических и кардиохирургических центрах страны.

## **Личный вклад автора**

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. По результатам диссертационной работы автором разработана стратегия лечения и маршрутизации пациентов с ОКС и стенозом АК. Автором самостоятельно написаны все главы диссертации и автореферат, печатные работы.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, который включает 108 публикаций (7 – отечественных и 101 – зарубежных авторов) и список иллюстративного материала. Диссертация построена по классическому принципу, изложена на 98 страницах печатного текста, иллюстрирована 14 таблицами, 21 рисунком.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Стеноз АК является наиболее распространенной формой порока клапанов сердца у пожилых людей и часто возникает в сочетании с ИБС [4, 7, 76, 84]. В настоящий момент опубликованы эпидемиологические и гистопатологические данные, характеризующие стеноз АК как активный и многофакторный процесс, протекающий по «сценарию» атеросклероза и эластокальциноза [105]. Кроме того, некоторыми авторами продемонстрировано, что факторы риска стеноза АК аналогичны таковым при ИБС [43, 90, 108]. Как известно, частота встречаемости ИБС увеличивается с возрастом, присутствуя у более чем 50 % пациентов со стенозом АК старше 70 лет и у 65 % – старше 80 лет [4, 53]. В свою очередь, частота стеноза АК у лиц с ОКС намного выше, чем в общей популяции: от 1,5 до 2,7 % против < 1 %, соответственно [4, 7, 33]. В представленном обзоре были проанализированы имеющиеся научные данные о патофизиологических и клинических связях между ИБС и стенозом АК, а также об эпидемиологии и прогностическом значении стеноза АК у пациентов с ОКС.

**Эпидемиология сочетания стеноза АК и ИБС.** Анализ пациентов, перенесших ПАК, показал, что частота встречаемости ИБС в этой когорте коррелирует с возрастом и наличием кальцификации АК [10, 76, 84]. В исследовании Kvidal et al. продемонстрировано, что КШ выполнялось одновременно с ПАК у 7,2 % пациентов в возрасте  $\leq 50$  лет, у 30,2 % – в возрасте от 51 до 60 лет, у 41,2 % – в возрасте 61 – 70 лет и у 51,2 % – в возрасте  $\geq 71$  лет [60]. В исследовании Adler et al. 388 пациентов (средний возраст 72 года) с кальцификацией АК, выполненная коронарография показала значимую связь кальцификации с тяжелым поражением КА [10]. Roberts et al. по результатам патологоанатомического исследования лиц старше 65 лет, продемонстрировали, что 100 % лиц с кальцификацией АК или митрально-аортального контакта имели поражение одной или нескольких КА [85]. Таким образом, исследования позволяют предположить, что кальцификация АК может служить маркером атеросклероза КА.

В нескольких исследованиях продемонстрирована частота стеноза АК среди пациентов с ОКС «Таблица 1».

Таблица 1 – Частота аортального стеноза среди пациентов с острым коронарным синдромом в сравнении с общей популяцией

Авторы	Год	n = пациентов	Вид исследования	Средняя частота стеноза аортального клапана (%)
Stewart et al.	1997	5201	Популяционное	2 %
Hasdai et al.	2003	10484	ОКС – пороки клапанов	1,5 %
Ncomo et al.	2006	28412	Популяционное	< 1 %
Crimi et al.	2020	1443	ОКС – пороки клапанов	2,7 %
Singh et al.	2021	2041	ОКС – стеноз АК	2,8 %

Hasdai et al. сообщили о 1,5 % частоте встречаемости стеноза АК средней и тяжелой степени у лиц, поступивших с ОКС [4, 50]. Crimi et al., наблюдавшие за 1443 пациентами с ОКС, выявили, что частота стеноза АК составила в среднем 2,7 %, 1,8 % изолированный стеноз АК средней и тяжелой степени и 0,9 % – стеноз АК средней и тяжелой степени в сочетании с митральной регургитацией [4, 33]. Аналогичные данные получены в крупном проспективном исследовании Singh et

al, изучивших 2041 пациента, поступившего с ОКС [4, 93]. Частота стеноза АК согласно результатам исследования составила 2,8 %, увеличиваясь с возрастом: 1 %, 3 %, 7 % и 16 % у лиц в возрасте < 65 лет, от 65 до 74 лет, от 75 до 84 лет и ≥ 85 лет, соответственно. Приведенные данные отличаются от результатов популяционных исследований [4, 72, 97].

Nkomo et al. сообщают о менее чем 1 % частоты встречаемости умеренного стеноза АК в общей популяции [72]. Аналогично другим исследованиям частота встречаемости увеличивается с возрастом: < 1% у пациентов < 65 лет, до 1,3 % в возрасте от 65 до 74 лет и 2,8 % у пациентов ≥ 75 лет. Stewart et al. продемонстрировали 2 % встречаемость стеноза АК среди населения в возрасте 65 лет и старше [97]. Таким образом, наиболее высокая частота стеноза АК среди пациентов с ОКС показана в исследовании Singh et al. [93]. Такие различия в данных объясняются, в первую очередь, методами оценки АС. Так, в исследовании Hasdai et al. АС определялся на основе информации, извлеченной из медицинской карты пациента, при этом эхокардиография и другие методы визуализации не использовались [50].

### **1.1 Особенности коронарного кровотока при стенозе аортального клапана**

Физиология коронарного кровотока сложна и многофакторна, поскольку она определяется взаимодействием между вентрикулоартериальной и нейрогуморальной системами. Такое взаимодействие поддерживает гомеостатический баланс в состоянии покоя и обеспечивает адаптацию к увеличению физиологических потребностей при нагрузке [69].

Для понимания влияния стеноза АК на каскад изменений в КА необходимо коротко остановиться на методах оценки коронарного кровотока: 1) РКК, 2) фракционный резерв кровотока (ФРК), 3) моментальный резерв кровотока [69].

РКК определяется как отношение объемного кровотока при максимальной артериальной гиперемии (наполнение артериального русла) к таковому в состоянии покоя [64]. Максимальная артериальная гиперемия может быть

достигнута с помощью вазоактивных веществ, таких как аденозин, регаденозон или нитропруссид. Таким образом, РКК является показателем способности коронарного кровообращения приспособляться к увеличению кровотока в ответ на повышенную потребность миокарда в кислороде. РКК оценивает способность всей (микро- и макроциркуляторной) системы коронарного кровообращения регулировать кровоток, но не определяет точный уровень его ограничения [64].

Оценка ФРК признана надежным и воспроизводимым методом выявления значимого снижения кровотока при пограничных стенозах [95]. Ауторегуляция микрососудистого сопротивления способствует сохранению постоянного среднего кровотока, несмотря на колебания центрального артериального давления. ФРК определяется как отношение максимального кровотока через стеноз к максимальному кровотоку при теоретическом отсутствии стеноза [99].

Оценка моментального резерва кровотока является альтернативой ФРК, не требующей использования вазоактивных агентов [92]. Трансстенотические измерения производятся во время «безволнового» периода в диастолу, то есть при минимальном микрососудистом сопротивлении [92].

Развитие ГЛЖ у пациентов со стенозом АК приводит к ряду физиологических изменений, которые направлены на удовлетворение возрастающего увеличения потребности миокарда в кислороде [84]. Несоответствие между поступлением кислорода и потребностью в нем может привести к ишемии миокарда и стенокардии даже при отсутствии стенозов КА. Частота стенокардии у пациентов с тяжелой формой стеноза АК колеблется от 38 % до 83 %, что частично объясняется сопутствующей ИБС [64]. У лиц со стенозом АК, не имеющих ИБС, стенокардия наблюдается в 52 – 61 % случаев [84]. Ниже будут представлены основные патофизиологические механизмы нарушения коронарной микроциркуляции при стенозе АК.

**Снижение РКК.** Ранние исследования на животных показали, что РКК в условиях стеноза АК значительно снижается [15]. Последующие исследования с использованием инвазивных методов и современных подходов к визуализации подтверждают полученные выводы [24, 49, 83, 86]. Инвазивные измерения

продемонстрировали, что у пациентов со стенозом АК исходная скорость кровотока почти на 18 % выше, чем у лиц без порока, тогда как РКК ниже на 34 % [49, 86]. Увеличение исходной скорости кровотока у таких пациентов происходит в качестве компенсаторной реакции для удовлетворения повышенной потребности гипертрофированного миокарда желудочков в кислороде. Предполагается, что снижение РКК является одной из основных причин стенокардии напряжения у пациентов со стенозом АК без поражения КА. Математическое моделирование продемонстрировало прямую корреляцию между РКК и эффективной площадью отверстия АК, причем при значениях  $< 0,5 - 0,6 \text{ см}^2$  РКК и вовсе «истощается» [44]. В двух исследованиях, оценивших результаты TAVI у пациентов с тяжелым стенозом АК, РКК изучали при помощи стимуляции аденозином [35, 86]. Гиперемия, вызванная аденозином, приводила к увеличению диастолической волны обратного расширения до операции, однако, после TAVI наблюдалось восстановление резерва [86].

**Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) и изменения микроциркуляции.** ГЛЖ выявляется у подавляющего большинства пациентов со стенозом АК, тем не менее, имеются данные, что у 10 – 20 % лиц этой когорты она не развивается [91]. В литературе отмечается, что ГЛЖ является не только следствием ремоделирования в ответ на повышенную постнагрузку, но и имеет неадаптивную природу [66]. Так или иначе, но увеличение массы миокарда приводит к повышению его потребности в кислороде. В подобной ситуации отмечается неадекватный неоангиогенез, что продемонстрировано на животных моделях [16]. Существующая коронарная сосудистая сеть с пониженной плотностью удовлетворяет эту повышенную потребность миокарда в кислороде (еще больше ухудшая РКК) за счет компенсаторного увеличения кровотока в состоянии покоя [107]. Такой компенсации способствуют ауторегуляторные факторы, стимулирующие дилатацию коронарных сосудов и снижающих микрососудистое сопротивление. Позитронно-эмиссионная томография сердца продемонстрировала снижение сопротивления миокарда в состоянии покоя за счет увеличения общего кровотока ЛЖ (обратно пропорционального массе миокарда) в состоянии покоя [83]. Вместе

с тем, несмотря на снижение микрососудистого сопротивления у пациентов со стенозом АК, диастолическое сопротивление не отличается от такового у лиц без порока [107]. Таким образом, неспособность к снижению микрососудистого сопротивления в ответ на возросшую потребность миокарда в кислороде способствует снижению РКК у этих больных. Исследование симптомных и бессимптомных пациентов со стенозом АК при помощи магнитно-резонансной томографии сердца, показало снижение резерва перфузии у 1-й группы пациентов (симптомной) по сравнению со 2-й группой (бессимптомной) [13]. Следует учитывать, что патогенез нарушения коронарной микроциркуляции у пациентов с ГЛЖ на фоне стеноза АК и без него, значительно отличаются. У пациентов со стенозом АК диастолическая ретроградная волна усиливается, что объясняется увеличенной сжимающей силой гипертрофированного ЛЖ [35]. Таким образом, ускорение коронарного кровотока в ответ на повышенную потребность миокарда в кислороде у пациентов со стенозом АК, вероятно, является результатом не только нейрогуморальных факторов, но и усиленной диастолической ретроградной волной [35].

**Снижение коронарного перфузионного давления.** В исследовании Bellhouse et al. показано, что синусы Вальсальвы имеют решающее значение для оптимизации кровотока в КА [22]. Имитация стеноза АК *ex vivo* продемонстрировала выраженное снижение систолической скорости коронарного кровотока [61]. Аналогичные результаты также показаны по результатам инвазивных исследований, в которых показано, что стеноз АК приводит к снижению ударного объема, систолического и среднего артериального давления и, следовательно, коронарного перфузионного давления [86]. Анализ интенсивности пульсовых волн КА демонстрирует корреляцию между снижением перфузионного давления и прямой систолической ударной волной. Интересным является тот факт, что аденозин увеличивает амплитуду прямой систолической ударной волны, тогда как на фоне физической нагрузки амплитуды уменьшаются [86].

**Уменьшение продолжительности фазы диастолы.** Дальнейший ишемический потенциал при стенозе АК можно объяснить уменьшением

продолжительности диастолы в сердечном цикле, поскольку большая часть коронарной перфузии происходит именно в эту фазу [51]. Уменьшение длительности фазы диастолы коррелирует с тяжестью стеноза АК. Механизм состоит в увеличении времени выброса ЛЖ, а также высокой частотой сердечных сокращений в состоянии покоя [48].

**Эндотелиальная дисфункция.** Эндотелий играет решающую роль в регуляции функции сосудистой стенки и коронарного кровотока, что опосредуется балансом сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов (оксида азота и простагландин) [54, 73]. В нескольких исследованиях отмечена связь стеноза АК с эндотелиальной дисфункцией [37, 73, 89]. В одной из работ продемонстрировано значительное снижение потоко-опосредованной дилатации у пациентов со стенозом АК по сравнению с лицами без порока [82]. Нарушенная релаксация артерий и сниженная способность усиливать кровоток ослабляют РКК; дополнительные доказательства в поддержку этой взаимосвязи получены из исследований потоко-опосредованной дилатации у пациентов с заболеваниями периферических артерий или ИБС [75, 78].



Рисунок 1 – Нарушение коронарной микроциркуляции при стенозе аортального клапана [28]. АС – стеноз аортального клапана, РКК – резерв коронарного кровотока, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

## 1.2 Оценка симптомов и планирование диагностики ишемической болезни сердца у пациентов со стенозом аортального клапана

Выявление ИБС у пациентов со стенозом АК на основании клинических симптомов имеет ограниченное значение, так как стенокардия является наиболее частой жалобой при этих заболеваниях [76]. Частота встречаемости ИБС у лиц со стенозом АК одинакова как в случае наличия стенокардии (43 %), так и при ее отсутствии (29 %) [80]. В одном из ранних исследований продемонстрировано, что чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность стенокардии при выявлении ИБС у пациентов со стенозом АК составили 68 %, 46 % и 71 %, соответственно [84]. По другим данным

отмечается, что около 50 % пациентов со стенозом АК и стенокардией имеют гемодинамически значимые стенозы КА [85]. Учитывая низкую диагностическую ценность стенокардии для прогнозирования ИБС у пациентов со стенозом АК в современных клинических рекомендациях коронарография рекомендуется следующим категориям больных:

1. пациенты мужского пола старше 35 лет с симптомами стенокардии,
2. женщины в пременопаузе старше 35 лет с факторами риска ИБС,
3. бессимптомные пациенты мужского пола старше 45 лет,
4. пациенты женского пола старше 55 лет,
5. лица с двумя и более факторами риска ИБС [70].

### **1.3 Стратификация риска летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и стенозом аортального клапана**

Как отмечено выше, в исследовании Singh et al., включившем 2041 пациентов, поступивших с ОКС с подъемом сегмента ST, стеноз АК выявлен в 2,8 % случаев, причем частота порока коррелировала с возрастом [93]. Следует отметить, что склеротические изменения АК выявлены у 79 % (1610) пациентов. За средний период наблюдения 108 месяцев смертность для всей популяции составила 15 %, а в когорте со стенозом АК – 34,5 %. По результатам регрессионного анализа Кокса стеноз АК оказался независимым фактором риска смерти от всех причин: отношения рисков 1,640 (ДИ: 0,941 – 2,859;  $p = 0,81$ ) и 1,623 (ДИ: 0,839 – 3,414;  $p = 0,151$ ).

Исследование Hasdai et al., включившее 10484 пациентов, поступивших с ОКС и пороками сердца, продемонстрировало 1,5 % частоту встречаемости умеренного или тяжелого стеноза АК в когорте пациентов с ОКС, а доля стеноза АК в структуре всех выявленных пороков составила 31,7 % [50]. К значимым ассоциированным факторам тяжести порока в данном исследовании отнесены пожилой возраст, женский пол, низкая масса тела, сахарный диабет и хроническая почечная недостаточность. У 37 % пациентов со стенозом АК, перенесших

реваскуляризацию миокарда, отмечались явления реперфузии миокарда. Госпитальная летальность составила 6,4 %, а скорректированный риск госпитальной смерти – 1,55 [0,85; 2,80], 1,92 [1,03; 3,59] и 1,77 [0,75; 4,17] для ОКС с подъемом сегмента ST, без подъема сегмента ST и ОКС неопределенного типа, соответственно [50].

Крупное популяционное исследование Yan et al., включившее 1,12 миллиона человек, наблюдавшихся в среднем в течение 13 лет, продемонстрировало, что сахарный диабет (ОР: 1,49; 95 % ДИ: 1,44 – 1,54) и дислипидемия (ОР: 1,17; 95 % ДИ: 1,14 – 1,21), являются факторами риска, ухудшающими прогноз пациентов со стенозом АК, сочетающимся с ИБС [108].

В исследовании Crimi et al., включившем 1443 пациента старше 74 лет с ОКС, частота стеноза АК составила 1,8 % [33]. Первичными конечными точками явились смерть от всех причин, инфаркт миокарда, инсульт и повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности через 1 год; вторичными - смерть от сердечно-сосудистых причин. Смертность от всех и от сердечно-сосудистых причин не различалась и составила 1,8 %, повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности – 19,2 %. Частота инфаркта миокарда и инсульта также не различалась в исследуемых группах – 1,8 %. Проведенный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал, что отношение рисков для первичных конечных точек у пациентов с ОКС и стенозом АК составило 3,10 (95 % ДИ: 1,39 – 6,93) по сравнению с 2,04 (95 % ДИ: 1,36 – 3,0) для лиц без пороков клапана [33].

По результатам метаанализа Di Minno et al., исследовавшего заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц со склерозом АК и включивших 10537 пациентов, продемонстрирован 45,8% (95 % ДИ: 32,9 – 59,3) риск ИБС [36]. Общая смертность от всех сердечно-сосудистых заболеваний составила 6,2 % (95 % ДИ: 2,7 – 13,5), однако данные, касающиеся непосредственно ИБС, в анализе не были представлены [36].

#### 1.4 Исходы чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стенозом аортального клапана

Поскольку ПАК в сочетании с КШ считается предпочтительным вариантом лечения пациентов со стенозом АК и ИБС, ЧКВ в данной популяции выполняется нечасто. Поэтому данные о результатах ЧКВ в когорте пациентов со стенозом АК ограничиваются обсервационными исследованиями. Наиболее крупным исследованием, оценившим исходы ЧКВ у пациентов с тяжелым стенозом АК, является работа Goel et al., где оценивались краткосрочные результаты лечения 254 пациентов, которые госпитализировались в Кливлендскую клинику («Cleveland clinic», США) в течение 10-ти летнего периода [4, 47]. Эндоваскулярное вмешательство проводилось по следующим показаниям: (i) различные формы ОКС (нестабильная стенокардия, ОКС без или с подъемом сегмента ST); (ii) стабильная стенокардия, симптомы которой, по мнению лечащего кардиолога, связаны с ИБС, а не со стенозом АК или если пациент имеет высокий периоперационный риск КШ и ПАК; (iii) застойная сердечная недостаточность III – IV классов по классификации NYHA с неясным вкладом ИБС и симптоматику стеноза АК. Контрольная группа включила пациентов с ИБС без стеноза АК. Различий между группами в отношении 30-ти дневной смертности (4,3 против 4,7 %, ОР 0,51 – 1,69,  $p = 0,2$ ) не было выявлено. Высокий уровень госпитальной летальности, наблюдаемый в обеих группах, свидетельствовал о том, что исследуемая популяция относилась к группе высокого риска. Пациенты с низкой ФВ ЛЖ ( $\leq 30$  %) или высоким баллом SYNTAX Score ( $\geq 10$ ) продемонстрировали значительно более высокую 30-ти дневную смертность после ЧКВ. Другие интраоперационные осложнения, такие как смерть во время ЧКВ, гемодинамическая нестабильность, периоперационный острый инфаркт миокарда, расслоение и перфорация КА, тампонада сердца, гематома в месте пункции, забрюшинные кровотечения и контраст-индуцированная нефропатия, существенно не различались между группами. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что проведение ЧКВ у пациентов со стенозом АК не связано с повышением риска

краткосрочной смертности или процедурных осложнений. Анализ отдаленных результатов показал, что в средние сроки наблюдения 3,7 лет 29 % пациентов перенесли ПАК со средним интервалом 15,5 месяцев после ЧКВ, а в 71 % случаев проводилась одномоментная операция КШ [4]. Отдаленная смертность у пациентов, перенесших ПАК, составила 42,5 %, против 68 % в группе не оперированных больных. По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами долгосрочной смертности пациентов со стенозом АК, перенесших ЧКВ, явились возраст, ФВ ЛЖ < 30 %, хроническая болезнь почек, сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких [4, 47].

В исследовании Kuchulakanti et al. проведен анализ результатов ЧКВ у лиц со стенозом АК, признанных неоперабельными по пороку АК [59]. Пациенты разделены на 3 группы: умеренный стеноз АК (n = 28), тяжелый стеноз АК (n = 28) и пациенты, планируемые на ПАК (n = 55). Конечными точками явились клинические характеристики, перипроцедурные осложнения, госпитальные и отдаленные клинические исходы ЧКВ. Анализ исходных характеристик пациентов не выявил разницы между группами, однако в группе 3 отмечен более низкий возраст, большая частота артериальной гипертензии и почечная недостаточность. Частота инфаркта миокарда была сопоставимой между 1 и 3 группами, однако, оказалась выше в группе тяжелого стеноза АК ( $p < 0,04$ ). Госпитальной летальности в группе со стенозом АК не отмечено, а 6-ти месячная оказалась сопоставимой между группами. По результатам многофакторного анализа тяжелый стеноз АК определен как единственный значимый предиктор 6-ти месячной и 12-ти месячной смертности. Авторы заключили, что проведение ЧКВ безопасно для пациентов с умеренным стенозом АК и сопутствующей ИБС, но связано с плохими результатами при тяжёлом стенозе АК [59].

В исследовании Alcalai et al. проведена оценка результатов ЧКВ по поводу ИБС у 38 пациентов с тяжелым стенозом АК. Данные включали демографические факторы, клинические особенности, ангиографические и эхокардиографические показатели. В исследовании оценивались осложнения во время и после ЧКВ,

улучшение после стентирования, частота последующего ПАК и смертность. Причинами выбора ЧКВ перед хирургическим вмешательством служили предпочтения пациентов, высокий хирургический риск и рекомендации кардиолога. По результатам исследования 35 (92,1 %) больных сообщили об улучшении симптомов после вмешательства, при этом серьезных осложнений, связанных с ЧКВ, зарегистрировано не было. Госпитальная и 30-ти дневная летальность составили 7,9 %. Существенными предикторами долгосрочной выживаемости оказались низкий функциональный класс по NYHA ( $p = 0,006$ ) и однососудистое поражение КА ( $p = 0,017$ ) [14].

Gasparetto et al. оценили безопасность и эффективность стратегии проведения ЧКВ перед TAVI. Данный одноцентровый проспективный регистр (Padua University REVALVing Experience - PUREVALVE) включал 191 пациента, а ЧКВ проводилось только при поражении проксимально-срединных сегментов основных КА. Пациентам с хроническими окклюзиями и поражением мелких сосудов (диаметр  $< 2,5$  мм) ЧКВ не проводилось. Вмешательства проводились только при поражениях КА, связанных с развитием симптомов и высоким риском поражения миокарда, а также при доказанной инвазивными или неинвазивными методами ишемии. Всего ЧКВ выполнено в 39 (20,4 %) случаях, при этом реваскуляризировано 66 КА и имплантировано 78 стентов. В исследовании отсутствуют данные о периопроцедурных осложнениях и летальности. Тем не менее, в течение последующих 30-ти дней после выполненной TAVI эти пациенты имели тенденцию к более высокой частоте развития инфаркта миокарда (4,4 против 0 %,  $p = 0,08$ ) [45].

В исследовании Faroux et al., включившем 1197 пациентов, которым проводилось ЧКВ перед TAVI, проведена оценка следующих параметров: 1) клинические и периоперационные характеристики пациентов, 2) долгосрочные исходы ЧКВ, 3) клинические события у пациентов с многососудистым поражением. В исследуемой когорте выявлено 1705 стенозов КА ( $1,5 \pm 0,7$  стенозов на пациента). Контрольными точками явились смерть, инсульт, инфаркт миокарда и другие неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события, а

также безуспешные попытки стентирования. Частота периоперационных кровотечений, инсультов, сердечной недостаточности и острого повреждения почек составила 3,3 %, 0,1 %, 3,3 % и 4,7 % соответственно. Летальных исходов в данной когорте не отмечено [41].

В исследование Abdel-Wahab et al. включено 125 пациентов, из которых 55 выполняли ЧКВ перед TAVI. 30-ти дневная смертность от всех причин составила 6 % и не отличалась от таковой в группе ( $p = 0,27$ ). Авторы не отметили случаев периоперационного инфаркта миокарда, а частота инсультов (2 % против 6 %,  $p = 0,27$ ), кровотечений (7 % против 6 %,  $p = 0,72$ ) и серьезные сосудистых осложнения (6 % против 3 %,  $p = 0,46$ ) также существенно не различались между группами [8].

В исследовании Wendt et al., включившем 243 пациента со стенозом АК из группы высокого риска, проведено сравнение 2 групп: ПАК + КШ (группа 1,  $n = 184$ ), ЧКВ в течение 12-ти месяцев перед TAVI (группа 2,  $n = 59$ ). 30-ти дневная смертность составила 12,5 % в группе 1 и 11,9 % в группе 2 (ОР 0,94, 95 %, ДИ: 0,38 – 2,32,  $p = 0,89$ ). Однофакторный анализ показал, что в качестве предикторов 30-дневной смертности ( $p < 0,05$ ) в исследуемой группе выступили ФВ ЛЖ, легочная гипертензия, почечная недостаточность, шкала SYNTAX Score, EuroSCORE и предшествующие вмешательства на сердце. Многофакторный регрессионный анализ с поправкой на риск показал, что только ФВ ЛЖ тесно связана с 30-ти дневной смертностью и не подтвердил достоверной разницы между группами ( $p = 0,44$ ) [106].

В «Таблице 2» представлены результаты ЧКВ у пациентов со стенозом АК по данным мировой литературы.

Таблица 2 – Результаты чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стенозом аортального клапана по данным мировой литературы

Автор	Год	n = пациентов	Показания к чрескожному коронарному вмешательству (экстренные / плановые)	30-ти дневная смертность (%)
Goel et al.	2012	254	экстренное/плановое	4,7
Kuchulakanti et al.	2004	111	плановое	0
Alcalai et al.	2007	38	экстренное / плановое	7,9
Gasparetto et al.	2013	191	плановое	0
Faroux et al.	2020	1197	плановое	0
Abdel - Wahab et al.	2012	125	плановое	6
Wendt et al.	2013	243	плановое	11,9

**Функционально управляемая реваскуляризация,** то есть реваскуляризация под контролем ФРК, согласно многим современным исследованиям имеет многочисленные преимущества по сравнению с обычной ангиографией [18, 102] и консервативным лечением [42]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по хроническому коронарному синдрому рекомендуется использование функциональной оценки у пациентов с пограничными стенозами КА [58]. В свою очередь, в рекомендациях по ведению клапанных пороков сердца указывается на необходимость лишь ангиографической оценки [100]. Рекомендации Ассоциации кардиологов США (American College of Cardiology – ACC) по лечению клапанных пороков сердца рассматривают возможное использование инвазивной оценки ФРК у пациентов, являющихся безопасными кандидатами на TAVI [74]. Подобное расхождение между рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society of

Cardiology – ESC) и Ассоциацией кардиологов США связано с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих клинические исходы, а также с низкой достоверностью измерения физиологических параметров кровотока при тяжелом стенозе АК [29]. Как отмечалось выше, у пациентов с тяжелым стенозом АК наблюдается значительное увеличение коронарного кровотока в покое, развивающееся на фоне ГЛЖ. При этом увеличенный в покое коронарный поток не способен увеличиваться во время физической нагрузки (что объясняет соответствующую клинику стенокардии), а также при введении вазодилататоров во время оценки ФРК [79]. Так, Pesarini et al., оценивавшие ФРК до и после TAVI, выявили, что после имплантации протеза отрицательные исходные значения ФРК стали еще более отрицательными, а положительные – еще более положительными [79]. Несмотря на наличие риска недооценки некоторых пограничных стенозов КА при использовании ФРК в одном из недавних регистров было показано, что реваскуляризация под контролем ФРК имела лучший прогноз при 2-х летнем наблюдении по сравнению со стандартной реваскуляризацией [62]. В другом исследовании было продемонстрировано, что коронарный кровоток после TAVI в безволновой период диастолы остается неизменным [12].

**Оптимальное время для реваскуляризации с появлением TAVI.** Следует отметить, что тяжелый стеноз АК изначально считался противопоказанием для ЧКВ. По мере активного внедрения TAVI в клиническую практику рекомендации Ассоциации кардиологов США стали указывать на целесообразность выполнения ЧКВ перед имплантацией АК в случае поражения ствола ЛКА или значимого стеноза проксимальных отделов крупных КА [74]. Напротив, рекомендации Европейского общества кардиологов не указывают на конкретные сроки коронарной реваскуляризации при сопутствующем стенозе АК, а предлагают основывать решение на клинической картине, коронарной анатомии и степени риска повреждения миокарда [100]. Вместе с тем, выполнение ЧКВ перед TAVI снижает риск ишемических событий в случае возникновения периоперационных осложнений, в то время как ЧКВ после TAVI позволяет оценить симптоматику и гемодинамическую значимость коронарных поражений после коррекции стеноза

АК [29]. Многоцентровое исследование Faroux et al. продемонстрировало, что ЧКВ перед ТАВИ в настоящее время успешно выполняется даже при многососудистом поражении, стенозе ствола ЛКА и кальцифицированных стенозах [41]. В том же исследовании отмечалась низкая частота рестенозов. Анализы негативных последствий выполнения ЧКВ перед ТАВИ выявили повышенный риск острого повреждения почек, кровотечений и сосудистых осложнений [95, 103, 104]. Таким образом, проведение ЧКВ перед ТАВИ рекомендуется выполнять при многососудистом поражении КА и высоким риском повреждения большой площади миокарда, а также при ОКС. Улучшение техники проведения операций и накопление хирургического опыта привело к появлению первых результатов безопасного одномоментного выполнения ЧКВ и ТАВИ, что также позволило сократить продолжительность госпитализации [17]. По другим данным наиболее безопасной одномоментной процедурой представляется чрескожная баллонная аортальная вальвулопластика и ЧКВ [23, 34]. Такой подход можно использовать в качестве моста к ТАВИ или открытой хирургической замене клапана у пациентов с временными противопоказаниями. В двух исследованиях продемонстрирована возможность использования устройств вспомогательного кровообращения «Impella» («Abiomed», США) во время ЧКВ у больных с тяжелым АС [67, 94].

**Гибридные подходы к лечению ИБС и стеноза АК.** Одним из новейших подходов для пациентов с очень высоким хирургическим риском (сочетание тяжелого стеноза АК и ИБС) является комбинация КШ без искусственного кровообращения (ОРСАВ) и ТАВИ. Vaumbach et al. сравнивали результаты лечения пациентов, перенесших ТАВИ + ОРСАВ, ТАВИ + ЧКВ (этапный подход) и ПАК + КШ [20]. Группа ТАВИ + ОРСАВ оказалась связана с самой высокой смертностью (18 %) и частотой повторных госпитализаций в сравнении с другими. Такие результаты, вероятно, связаны с тем фактом, что пациенты, перенесшие ТАВИ + ОРСАВ, были исходно более тяжелыми и относились к старшей возрастной группе. Кроме того, данный метод требует более крутой кривой обучения. Результаты, продемонстрированные Vaumbach et. al., подтверждают пилотное исследование в схожей группе пациентов [11]. В другом исследовании с меньшим количеством

пациентов ранней послеоперационной летальности не зафиксировано [63]. Для снижения сложности сочетания указанных хирургических методов лечения, смертности и осложнений было предложено выполнение ОРСАВ первым этапом с последующей госпитализацией для проведения TAVI [81]. В качестве альтернативы стандартного ПАК в сочетании с КШ предложено использование минимально инвазивного хирургического вмешательства в сочетании с ЧКВ. В отношении сроков выполнения этих вмешательств описано два подхода: «поэтапный» и «одномоментный». Santana et al. продемонстрировали, что наиболее безопасным и эффективным периодом между ЧКВ и последующей минимально инвазивной заменой АК, позволяющим уменьшить количество осложнений и длительность пребывания в стационаре, является 30-ти дневная медиана [87, 88]. Недостатки такого подхода заключаются в необходимости отмены антитромбоцитарной терапии в периоперационном периоде или высоком риске кровотечения, если вмешательство проводится на её фоне. Кроме того, активное использование TAVI и недостатки ЧКВ в случае сложной коронарной анатомии снизили применимость данной стратегии. В исследовании Brinster et al. была продемонстрирована возможность проведения ЧКВ в один день с последующим ПАК [25]. George et al. описали возможность проведения в гибридной операционной ЧКВ с последующим хирургическим ПАК [46]. Авторами не зафиксировано госпитальной и отдаленной летальности, отмечен лишь один случай острого нарушения мозгового кровообращения в раннем послеоперационном периоде [46].

### **1.5 Гипотеза защитного эффекта стеноза аортального клапана в отношении коронарных артерий**

Ранние исследования, демонстрирующие результаты аутопсий, показали, что у пациентов со стенозом АК ИБС встречается реже, чем ожидалось, что породило концепцию протективного действия стеноза АК на КА [4, 39, 52, 68]. Некоторые публикации иллюстрируют эту концепцию. В одном исследовании среди 88

пациентов со стенозом АК лишь у 22 (34 %) выявлены значимые поражения КА [4, 40]. Morrison et al. проанализировали результаты коронарографий у 239 лиц, обследованных по поводу клапанных пороков сердца за 5-ти летний период [4, 65]. Значительное поражение КА присутствовало у 85 % пациентов с пороками митрального клапана и только у 33 % с заболеваниями АК. В свою очередь, между тяжестью ИБС и стенозом АК выявлена обратная связь. В исследовании специалистов из Южной Кореи продемонстрированы результаты скрининга 574 пациентов с тяжелым стенозом АК (средний возраст  $65,9 \pm 9,6$  г.), при этом лишь у 61 (10,6 %) выявлено значимое поражение КА [4, 30]. Следует отметить, что коронарография перед ПАК рассматривалась у лиц с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска или у пациентов старше 69 лет без факторов риска [4, 30].

Имеет ли данная гипотеза патофизиологическую основу? Первым хорошо продемонстрированным фактом является увеличение диаметра КА на фоне ГЛЖ вторичной по отношению к системной гипертензии или пороку АК, что показано в работе Kimball et al. [57]. Диаметр просвета КА сравнивали в группах 32 пациентов со стенозом АК и 24 пациентов группы контроля без ГЛЖ. У пациентов со стенозом АК и ГЛЖ диаметр передней нисходящей артерии оказался значимо выше, чем в контрольной группе ( $4,72 \pm 0,81$  мм против  $3,32 \pm 0,54$  мм,  $p < 0,05$ ) [57].

В более раннем исследовании Abdulali et al. показано, что у лиц со стенозом АК прогрессирование ГЛЖ приводит к увеличению диаметра ствола ЛКА, передней нисходящей артерии и огибающей артерии, тогда как правая КА остается неизменной [4, 9]. Несмотря на расширение бассейна ЛКА, отношение площади ее поперечного сечения на 100 г мышечной массы ЛЖ уменьшается. Таким образом, увеличение диаметра КА оказывается неадекватным тяжести ГЛЖ [4]. Другое интересное наблюдение продемонстрировал Villari et al. – диаметр ветвей ЛКА уменьшается после ПАК с той же скоростью, что и регресс мышечной массы ЛЖ [105]. Кроме того, эти же авторы сообщили по результатам аутопсий об увеличении КА у пациентов с ГЛЖ и умеренным стенозом АК, которым не была показана операция [105].

Описанные выше факты кратко резюмированы Kauffman et al.: размер КА увеличивается по мере увеличения массы ЛЖ как при первичной, так и при вторичной ГЛЖ, увеличение площади поперечного сечения ЛКА не зависит от причины увеличения массы ЛЖ, диаметр КА не соответствует степени ГЛЖ [39, 56].

Таким образом, стимул для роста КА зависит не от основного заболевания, а, по-видимому, от степени ГЛЖ. Следующий шаг в оценке коронарного кровотока при стенозе АК – это изучение физиологии микроциркуляторного русла, функции эндотелия и оксида азота [39]. Изменения в микроциркуляторном русле ведут к снижению ФРК и, таким образом, могут быть связаны с неадекватным ростом эпикардальных ветвей КА. Вместе с тем, у пациентов со стенозом АК ФРК имеет тенденцию к нормализации после успешной замены клапана, что свидетельствует о том, что микроциркуляторное русло кардинально не изменяется под влиянием ГЛЖ [105].

Ранние экспериментальные данные свидетельствуют о сходной модуляции сократительной способности миокарда эндокардом и эндотелием коронарных сосудов [77]. Кардиомиоциты окружены густой капиллярной сетью, что имеет решающее значение для поддержания постоянного кровотока. Развивающаяся при стенозе АК ГЛЖ запускает каскад перекрестных помех между клетками эндотелия и кардиомиоцитами [31]. Таким образом, теорию о защите стеноза АК от ИБС лучше представить как специфическое эндотелиально-миокардиальное взаимодействие (перекрестные помехи), запускаемое перегрузкой ЛЖ. Следовательно, путь цГМФ/NO (циклический гуанозинмонофосфат и оксид азота), индуцированный давлением перегрузки ЛЖ, может объяснить низкую частоту встречаемости ИБС в данной группе пациентов [31].

### **Заключение**

Данные литературы указывают на высокую частоту встречаемости ИБС у пациентов со стенозом АК, причем отмечается прямая корреляция с возрастом. Тем

не менее, показатели заболеваемости ИБС у пациентов со стенозом АК ниже таковых при заболеваниях митрального клапана, что частично указывает на оправданность гипотезы о протективном действии стеноза АК на поражение КА. Снижение РКК, ГЛЖ, снижение коронарного перфузионного давления, уменьшение длительности фазы диастолы и эндотелиальная дисфункция – основные факторы ухудшения коронарного кровотока у пациентов со стенозом АК, причем такая комприметация может возникать и без наличия стенотического поражения артерии. Литературные данные, касающиеся исходов ЧКВ у пациентов со стенозом АК и ОКС, немногочисленны, однако, имеющиеся результаты указывают на приемлемые показатели выживаемости в сравнении с пациентами без порока АК, а также на высокую смертность при отсутствии какой-либо реваскуляризации. Стеноз АК является независимым предиктором смертности и осложнений ЧКВ при ОКС.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Исследование представляет собой ретроспективный анализ пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС в Региональный сосудистый центр (РСЦ) ГБУЗ МО «Егорьевская ЦРБ» в период с 2018 по 2020 гг. [4].

Согласно цели и задачам исследования выполнены аналитические этапы исследования, состоящие из эпидемиологической и клинических частей.

**Эпидемиологическая часть**, в которую были включены все пациенты (n = 4463), госпитализированные с диагнозом ОКС в РСЦ ГБУЗ МО «Егорьевская ЦРБ» в период с 2018 по 2020 гг. В эпидемиологической части исследования выполнен анализ:

- частоты встречаемости стеноза АК среди всех пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС (4463 пациента),
- частоты встречаемости незначительного/умеренного и тяжелого стеноза АК,
- частоты встречаемости ОКС с подъемом сегмента ST,
- характера и анатомии поражения КА: многососудистое поражение, топография поражения КА, наличие острых окклюзий КА.

**Клиническая часть** включала в себя два этапа.

**Первый этап клинической части исследования** – сравнение госпитальных и среднеотдаленных (до 12-ти месяцев) исходов ОКС у пациентов со стенозом АК и без него.

**Критерии включения** в первый этап клинической части исследования:

1. пациенты с ОКС и выявленным или имевшимся стенозом АК различной степени тяжести,

2. добровольное согласие пациента на участие пациента в исследовании и использование результатов обследования на госпитальном этапе и в среднеотдаленном периоде.

**Критерии исключения:**

1. пациенты после попытки/успешного тромболизиса,
2. пациенты с патологией восходящей аорты,
3. пациенты, отказавшие в публикации результатов диагностических обследований на любом из этапов обследования.

В соответствии с критериями включения и исключения в 1-й клинический этап исследования было включено 67 пациентов с ОКС и стенозом АК различной степени тяжести, которые были разделены на группу 1 и группу 2 в зависимости от тяжести стеноза АК: **группа 1** – пациенты с тяжелым стенозом АК и ОКС (n = 39), **группа 2** – пациенты с незначительным/умеренным стенозом АК и ОКС (n = 28).

Группа контроля (**группа 3**) – пациенты с ОКС без стеноза АК была отобрана из общей базы данных пациентов, поступавших с диагнозом ОКС за аналогичный период времени, при «Propensity matching» с использованием программы SPSS (n = 28).

**Конечные точки первого этапа клинической части исследования** представлены в «Таблице 3».

Таблица 3 – Конечные точки первого этапа клинической части исследования [2, 4]

Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки
летальность в стационаре	частота развития ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST
кумулятивная выживаемость в течение 12-ти месяцев	частота ОЧН с отеком легких при поступлении
	частота интактных КА
	частота многососудистого поражения КА
	топография поражения КА
	частота острых окклюзий КА

## Продолжение таблицы 3

Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки
	частота ОН с отеком легких после ЧКВ со стентированием КА
	длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии
	длительность пребывания в стационаре
	хроническая сердечная недостаточность ФК 2 и выше в течение 12-ти месяцев

**Второй этап клинической части исследования** – сравнение постгоспитального периода (12 месяцев наблюдения) между пациентами с ОКС и стенозом АК, которым выполнялось ЧКВ со стентированием КА (n = 20) и пациентов со стенозом АК, которым ЧКВ не выполнялось (n = 44).

**Конечные точки второго этапа клинического исследования:**

1. кумулятивная выживаемость в течение 12-ти месяцев после ОКС (до поступления в кардиохирургический стационар с целью коррекции стеноза АК);
2. средний период между выпиской из стационара по поводу ОКС и поступлением в кардиохирургический стационар с целью коррекции стеноза АК.

Графическое изображение дизайна исследования представлено на «Рисунке 2».

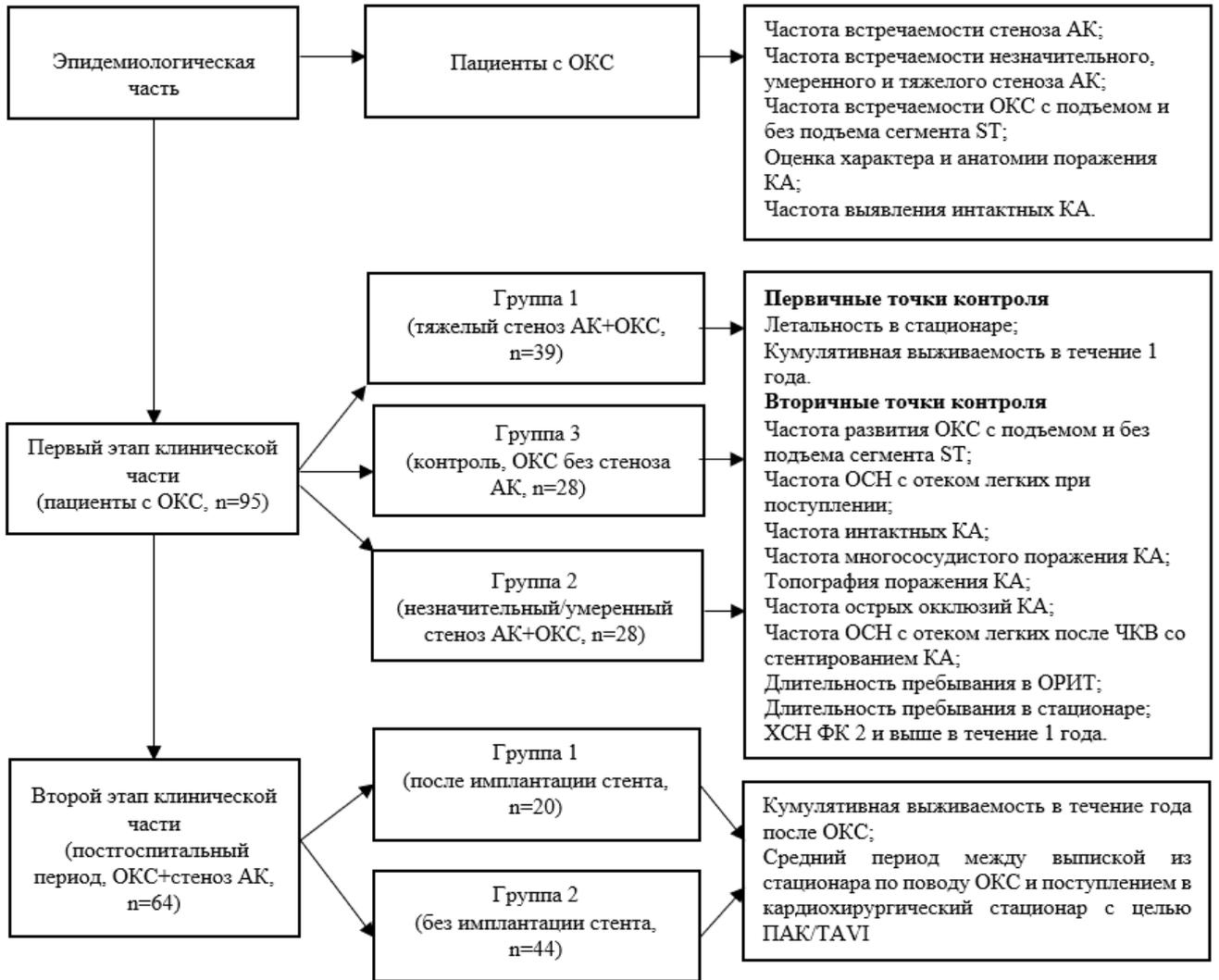


Рисунок 2 – Дизайн исследования

## 2.2 Общая характеристика пациентов клинической части исследования

Данные, касающиеся непосредственно течения ОКС, особенностей поражения КА, выполненных вмешательств в целом по изучаемой группе пациентов с ОКС, включенных в клиническую часть исследования (n = 95), представлены в «Таблице 4».

Таблица 4 – Течение острого коронарного синдрома, особенности поражения коронарных артерий, выполненные вмешательства в целом по изучаемой группе пациентов (n = 95)

Параметры	Значение
ОКС с подъемом ST, n (%)	42 (44,2)
ОКС без подъема ST, n (%)	53 (55,8)
ОСН с отеком легких при поступлении, n (%)	18 (18,9)
Тропонин Т (нг/мл), Ме [Q25; Q75]	38,8 [0,1; 234]
Интактные КА, n (%)	12 (12,6)
Многососудистое поражение КА, n (%)	36 (37,9)
Острая окклюзия КА, n (%)	24 (25,3)
Хроническая окклюзия КА, n (%)	33 (34,7)
Ствол левой КА, n (%)	16 (16,8)
Стентирование 1-го сосуда, n (%)	62 (65,3)
Стентирование более 1-го сосуда, n (%)	5 (5,3)
Без операции, n (%)	27 (28,4)
Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (суток), М ± SD	1,7 ± 1,5
Длительность в стационаре (суток), М ± SD	7,7 ± 2,8
Длительность ЧКВ (мин), М ± SD	51,4 ± 22,2
ОСН в отделении реанимации и интенсивной терапии, n (%)	24 (25,3)
Летальность в стационаре, n (%)	5 (5,3)

Распределение групп по возрасту, полу и антропометрическим показателям представлена в «Таблице 5». Статистически достоверной разницы между группами не выявлено, группы сопоставимы по проанализированным показателям.

Таблица 5 – 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 групп, касающиеся сердечно-сосудистой патологии, а также сопутствующей патологии представлены в «Таблице 6». Показатели значимо не отличались и группы сопоставимы по исходным клиническим данным и сопутствующим состояниям.

Таблица 6 – 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*
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**

Продолжение таблицы 6

Параметры	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 28)
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 исходно проводимой медикаментозной терапии в трех группах пациентов представлена в «Таблице 7». Группы статистически не отличались по всем принимаемым пациентами препаратам, за исключением ацетилсалициловой кислоты – в группе пациентов с ОКС без стеноза АК, принимавших ацетилсалициловую кислоту, закономерно оказалось достоверно выше, чем в группах со стенозом АК.

Таблица 7 – Структура исходно принимаемой медикаментозной терапии

Параметры	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 28)
Ацетилсалициловая кислота, n (%), p = p =	14 (35,9) 0,987* <b>0,01**</b>	10 (35,7) 0,987* <b>0,03**</b>	18 (64,3) <b>0,01**</b> <b>0,03***</b>
Клопидогрел, n (%), p = p =	1 (2,6) 0,407* 0,205**	2 (7,1) 0,407* 0,639**	3 (10,7) 0,639** 0,205***
Бета-адреноблокаторы, n (%), p = p =	13 (33,3) 0,431* 0,172**	12 (42,9) 0,431* 0,593**	14 (50) 0,172** 0,593***
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%), p = p =	22 (56,4) 0,818* 0,952**	15 (53,6) 0,818* 0,789***	16 (57,1) 0,952** 0,789***
Статины, n (%), p = p =	10 (25,6) 0,145* 0,565**	12 (42,9) 0,145* 0,408***	9 (32,1) 0,565** 0,408***
Антикоагулянты, n (%), p = p =	2 (5,1) 0,226* 0,755**	4 (14,3) 0,226* 0,158***	1 (3,6) 0,755** 0,158***
Блокаторы кальциевых каналов, n (%), p = p =	5 (12,8) 0,435* 0,577**	2 (7,1) 0,435* 0,224***	5 (17,9) 0,577** 0,224***

Примечание – \* - сравнение данных группы 1 и группы 2, \*\* - сравнение данных группы 1 и группы 3, \*\*\* - сравнение данных группы 2 и группы 3

Сравнение данных трансторакальной эхокардиографии между группами представлено в «Таблице 8». В группе 1 с тяжелым стенозом АК достоверно отличались как показатели, касающиеся АК, так и ФВ ЛЖ, частота встречаемости легочной гипертензии, значимой митральной и трикуспидальной недостаточности, что отражает тяжесть поражения АК у данной категории больных.

Таблица 8 – Сравнение данных трансторакальной эхокардиографии

Параметры	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 28)
ФВ ЛЖ (%), М ± 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), М ± 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., М ± 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> ), М ± 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), М ± 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***

Продолжение таблицы 8

Параметры	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 28)
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 ТК 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***

Примечание – \* - сравнение данных группы 1 и группы 2, \*\* - сравнение данных группы 1 и группы 3, \*\*\* - сравнение данных группы 2 и группы 3

Исходные сравнительные анатомические данные группы 1 и группы 2, касающиеся порока АК, представлены в «Таблице 8». Значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 9 – Исходные анатомические данные 1-й и 2-й групп, касающиеся аортального клапана

Параметры	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	p (значение)
Трикуспидальный АК n (%)	19 (67,9)	26 (66,7)	0,918
Бикуспидальный АК n (%)	9 (32,1)	13 (33,3)	0,956

## 2.3 Методы исследования

### Этапы исследования:

1. Сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование с целью определения функционального класса сердечной недостаточности и стенокардии [4].
2. Лабораторные и инструментальные неинвазивные методы диагностики (до и после операции) – определение кардиоспецифических ферментов (тропонин Т), электрокардиография, обзорная рентгенография органов грудной клетки, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, трансторакальная эхокардиография [4].
3. Инвазивные методы – селективная полипозиционная коронарография [4].
4. Наблюдение в среднеотдаленном периоде (в течение 12-ти месяцев после выписки по поводу ОКС из РСЦ) – получение меддокументации дистанционно и из лечебно-профилактического учреждения по месту жительства (после предварительного согласия на участие в исследовании согласно Хельсинской декларации) [4].
5. Статистические методы исследования [4].

**Определение функционального класса (ФК) сердечной недостаточности** в соответствии с Нью-Йоркской классификацией ФК хронической сердечной недостаточности [98].

I ФК – без ограничений обычной физической нагрузки, не возникает усталости, одышки, тахикардии.

II ФК – привычная физическая активность сопровождается усталостью, сердцебиением или одышкой.

III ФК – физическая активность ниже обычной приводит к появлению симптомов.

IV ФК – любая физическая активность вызывает симптомы; субъективные симптомы сердечной недостаточности возникают даже в состоянии покоя, а любая активность усиливает симптомы.

**Оценка ФК стенокардии** проводилась с использованием классификации Канадского общества кардиологов от 1976 г. с пересмотром от 2002 г. [27, 28]. Данный согласительный документ взят за основу классификации стенокардии Российским обществом кардиологов от 2020 г. [7] «Таблица 10».

Таблица 10 – Оценка функционального класса стенокардии, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [7]

Функциональный класс I	Функциональный класс II	Функциональный класс III	Функциональный класс IV
Обычная для пациента физическая нагрузка не вызывает приступов стенокардии. Стенокардия возникает только при физической нагрузке высокой интенсивности и продолжительности	Приступы стенокардии возникают при средней физической нагрузке: быстрой ходьбе, после приема пищи, при выходе на холод, ветре, при эмоциональном стрессе, подъеме в гору, по лестнице более чем на один этаж (>2 пролетов) или в течение нескольких часов после пробуждения.	Приступы стенокардии резко ограничивают физическую активность: возникают при незначительной физической нагрузке: ходьбе в среднем темпе до 500 м, при подъеме по лестнице на 1-2 пролета. Изредка приступы возникают в покое.	Неспособность к выполнению любой, даже минимальной нагрузки из-за возникновения стенокардии. Приступы возникают в покое.

**Определение кардиоспецифического тропонина Т** проводилось при помощи метода иммунохроматографии на портативной системе COBAS «Н 232» («Roche», Франция). Исследование проводилось как при поступлении в стационар, так и в течение госпитального периода после выполненного ЧКВ.

**Электрокардиография** проводилась у всех пациентов, как на этапе поступления в стационар с диагнозом ОКС, так и после выполненного ЧКВ в течение госпитального периода. Для регистрации данных электрокардиографии использовался аппарат «Sicard -440» («Siemens», Германия). Электрокардиограмма регистрировалась с скоростью 25 – 50 мм/сек. по 12-ти канальной методике: 3 стандартных отведения, 3 усиленных униполярных и 6 грудных отведений с последующей оценкой стандартных показателей ритма, частоты сердечных сокращений, комплекса QRS, отклонения электрической оси сердца, суммарной амплитуды зубца R ( $\Sigma R$ ) в различных отведениях, суммарного подъем или депрессия сегмента ST ( $\Sigma ST$ ), степени гипертрофии миокарда предсердий, правого желудочка и ЛЖ.

**Холтеровское мониторирование** выполнялось при подозрении на наличие блокад и нарушений ритма сердца в течение госпитального периода. Нами использована система «ХОЛТЕР-ДМС-МЭКГ-НС-03» (Россия).

**Обзорная рентгенография органов грудной клетки** выполнялась на аппарате «ОЕС 9900 Elite» («General Electric», США). Исследование проводилось всем пациентам во время нахождения в стационаре до выполненного ЧКВ. Рентгенография выполнялась в прямой передней и боковой проекциях.

**Трансторакальная эхокардиография** выполнялась на аппарате «GE Vivid S 70» («GE Healthcare», США) непосредственно перед / после ЧКВ, а также перед выпиской из стационара и при наличии показаний к дополнительному обследованию в течение пребывания в стационаре. Для визуализации АК использовался парастернальный доступ по короткой и длинной оси, для восходящей аорты – субкостальный доступ. Оценивалась анатомия АК, скорость трансаортального потока, размер фиброзного кольца, диаметр восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы и синотубулярного соединения, трансклапанные

градиенты (пиковый и средний), эффективная и геометрическая площадь отверстия. При анализе результатов эхокардиографии оценивали также размеры предсердий, конечно-систолический размер ЛЖ, конечно-диастолический размер ЛЖ, конечно-систолический объем ЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ, ударный объем, ФВ ЛЖ, расчетное давление в ПЖ, коллабирование нижней полой вены на вдохе.

Тяжесть стеноза АК оценивалась на основании классификаций, принятых Ассоциацией кардиологов США в 2014 г. [107] и Европейской ассоциацией кардиологов в 2012 г. [101] «Таблица 11».

Таблица 11 – Оценка тяжести аортального стеноза [21, 71, 101]

Параметры	Аортальный склероз	Незначительный аортальный стеноз	Умеренный аортальный стеноз	Тяжелая форма
Пиковая скорость (м/сек)	$\leq 2,5$	2,6 – 2,9	3,0 – 4,0	$\geq 4,0$
Средний градиент (мм рт. ст.)	–	< 20	20 – 40	$\geq 40$
Площадь отверстия АК (см <sup>2</sup> )	–	> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0
Индексированная площадь АК (см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup> )	–	> 0,85	0,60 – 0,85	< 0,6
Коэффициент скорости на аортальном клапане	–	> 0,50	0,25 – 0,50	< 0,25

**Диагностическая коронарография.** Селективная ангиография КА выполнена всем пациентам. Исследование проводилось в стационарных условиях с использованием ангиографических установок «Angioscop D» («Siemens», Германия) и «Integris - 3000» («Phillips», Голландия). Для катетеризации путем чрескожной пункции лучевой или бедренной артерии по S. Seldinger использовалась местная анестезия. Селективную ангиографию системы ЛКА выполняли в 5-ти проекциях: прямой, левой косой, правой косой, боковой и

аксиальной. Для оценки системы правой коронарной артерии применялись левая и правая косая проекции. При интерпретации результатов обращалось внимание на тип коронарного кровообращения, локализацию, степень и количество пораженных артерий, а также состояние дистального русла и наличие коллатералей. Для оценки стенозирования артерий использовалась формула:

$$S (\%) = (1 - D_s / D_p) \cdot 100 \% \quad (1)$$

где S – процент стеноза,

D<sub>s</sub> – диаметр внутреннего просвета в месте наибольшего стенозирования,

D<sub>p</sub> – диаметр внутреннего просвета в наиболее широком месте.

Гемодинамически значимыми считались стенозы более 70 %.

**Статистические методы исследования.** Обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения «Statistica» (версии 8.0, «StatSoft Inc.», США).

Для количественных показателей были рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), 95 % доверительный интервал, медиана (Me), интерквартильный размах [Q 25% — Q 75%]. Качественные и порядковые показатели представлены в виде абсолютных и относительных величин (%).

Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Предполагалось, что исследуемое распределение не отличается от нормального распределения (нулевая гипотеза – что распределения одинаковые). При полученном  $p < 0,05$  нулевую гипотезу отвергали, считали, что исследуемое распределение отличалось от нормального.

Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате  $M \pm SD$ , где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате Me [Q 25 % – Q 75 %], где Me – медиана, а Q 25 %; и Q 75 % – верхний и нижний квартили.

Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей применяли попарное сравнение групп с

помощью t-критерия Стьюдента для 2-х независимых выборок с поправкой Бонферрони. В случае не подтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Круаскала-Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп методом U-критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

Для определения различий в числовых показателях, изменявшихся в ходе лечения, применяли парный критерий Стьюдента для 2-х зависимых выборок, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический метод – T-критерий Вилкоксона.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали метод Хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность, при попарном сравнении групп использовали точный двухсторонний критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия Хи-квадрат (все ожидаемые числа  $> 5$ ) использовался Z-критерий, а для 0 % и 100 % – с поправкой для конечных точек.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Выживаемость в отдаленный период оценивалась методом Каплана-Майера. Сравнение выживаемости в группах оценивалось по критерию Кокса-Ментеля.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Эпидемиологическая часть

Данная часть исследования была направлена как на оценку частоты встречаемости стеноза АК среди пациентов, госпитализированных в РСЦ ГБУЗ МО «Егорьевская ЦРБ» с диагнозом ОКС в период с 2018 по 2020 гг. (всего 4463 пациента), так и степени тяжести стеноза АК при ОКС и тяжести ОКС при стенозе АК.

Общие данные по госпитализированным в РСЦ ГБУЗ МО «Егорьевская ЦРБ» пациентам с диагнозом ОКС в период с 2018 по 2020 гг. представлены в «Таблице 12».

Таблица 12 – Показатели госпитализации пациентов с диагнозом Острый коронарный синдром в период с 2018 по 2020 гг.

Параметры	2018 г.	2019 г.	2020 г.
n = пациентов	1336	1691	1436
Коронарография, n	1093	1576	1247
ЧКВ, n	635	1008	759
Имплантация постоянного электрокардиостимулятора, n	0	0	20
Консервативное лечение, n	243	115	189
Госпитальная летальность, n (%)	110 (7,6)	103 (5,8)	89 (6,2)

На «Рисунке 3» представлена общая частота встречаемости стеноза АК среди пациентов с ОКС за период 2018 - 2020 гг.

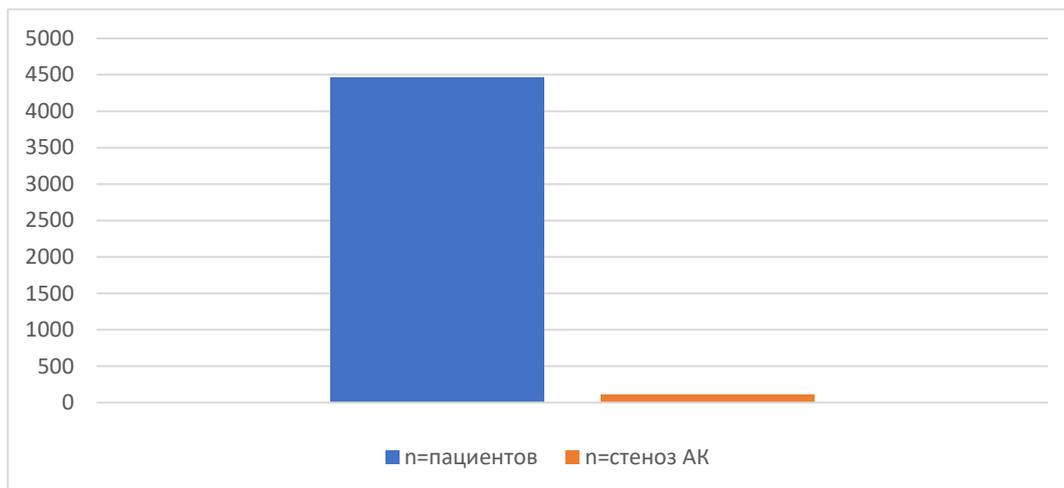


Рисунок 3 – Общая частота встречаемости стеноза аортального клапана среди пациентов с острым коронарным синдромом за период 2018-2020 гг.

Таким образом, за 3-х летний период из 4463 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС, выявлено 117 случаев стеноза АК, что составило 2,6 %.

Данные по частоте стеноза АК за каждый год указанного периода представлены на «Рисунке 4».

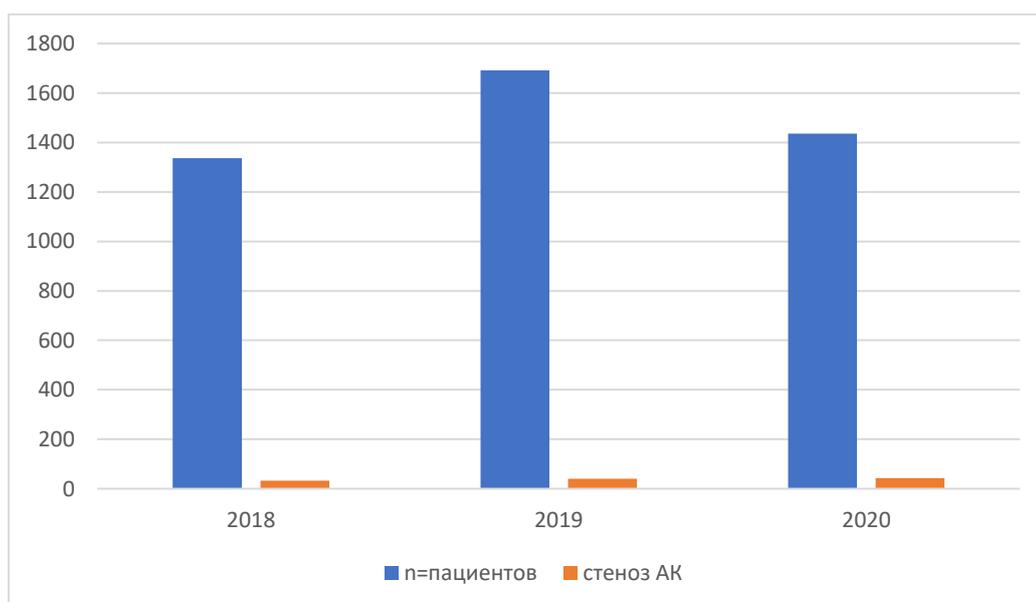


Рисунок 4 – Ежегодная частота стеноза аортального клапана

Ежегодная частота встречаемости стеноза АК составила: в 2018 г. – 33 пациента (2,7 %), в 2019 г. – 41 пациент (2,4 %), в 2020 г. – 43 пациента (3 %).

Анализ распределения стеноза АК по степени тяжести представлен на «Рисунке 5».

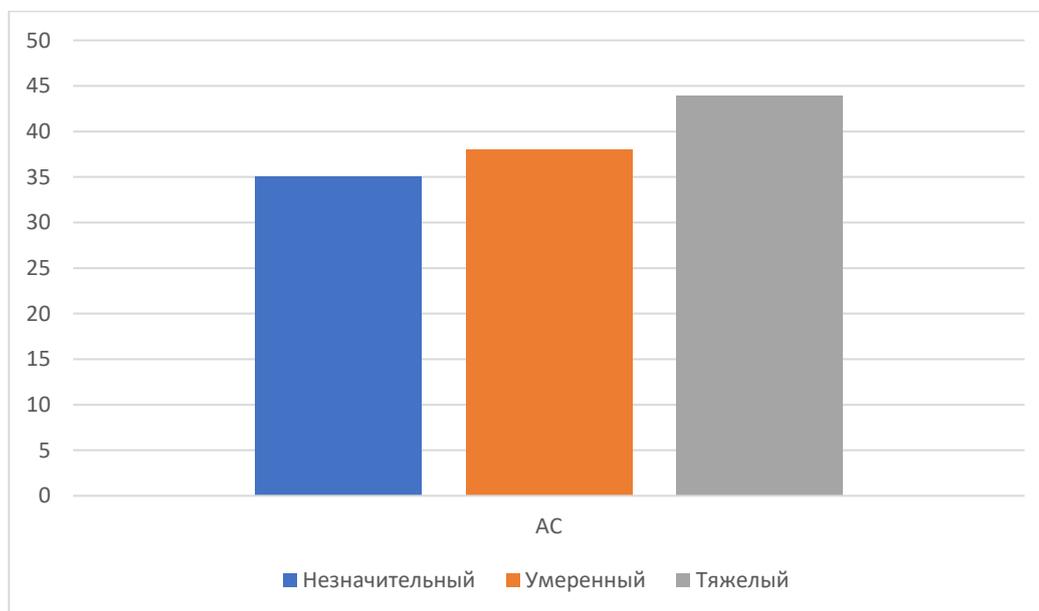


Рисунок 5 – Частота встречаемости различной степени стеноза аортального клапана за 3-х летний период наблюдения

Среди пациентов с ОКС и стенозом АК ( $n = 117$ ) незначительная степень стеноза АК выявлена в 35 (29,9 %) случаях, умеренная – в 38 (32,5 %) и тяжелая в 44 (37,6 %) случаев [4].

Результаты анализа частоты встречаемости ОКС с подъемом сегмента ST среди пациентов со стенозом АК представлен на «Рисунке 6».

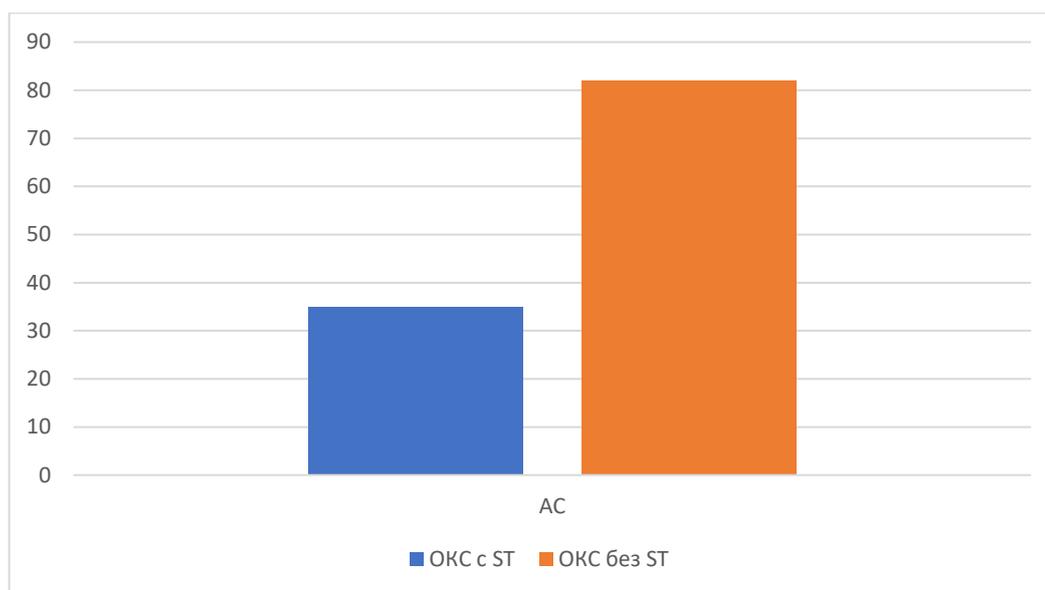


Рисунок 6 – Частота подъема сегмента ST у пациентов с острым коронарным синдромом и стенозом аортального клапана

Таким образом, среди пациентов со стенозом АК чаще отмечался ОКС без подъема сегмента ST чем с подъемом сегмента ST – в 70 % (n = 82) случаев.

При оценке характера и анатомии поражения КА у пациентов с ОКС и стенозом АК не было выявлено стенотических изменений в 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.

### 3.2 Первый этап клинической части исследования

#### Первичные конечные точки:

Данные о госпитальной летальности для пациентов с ОКС в сочетании со стенозом АК различной степени тяжести и ОКС без стеноза АК представлены на «Рисунке 7».

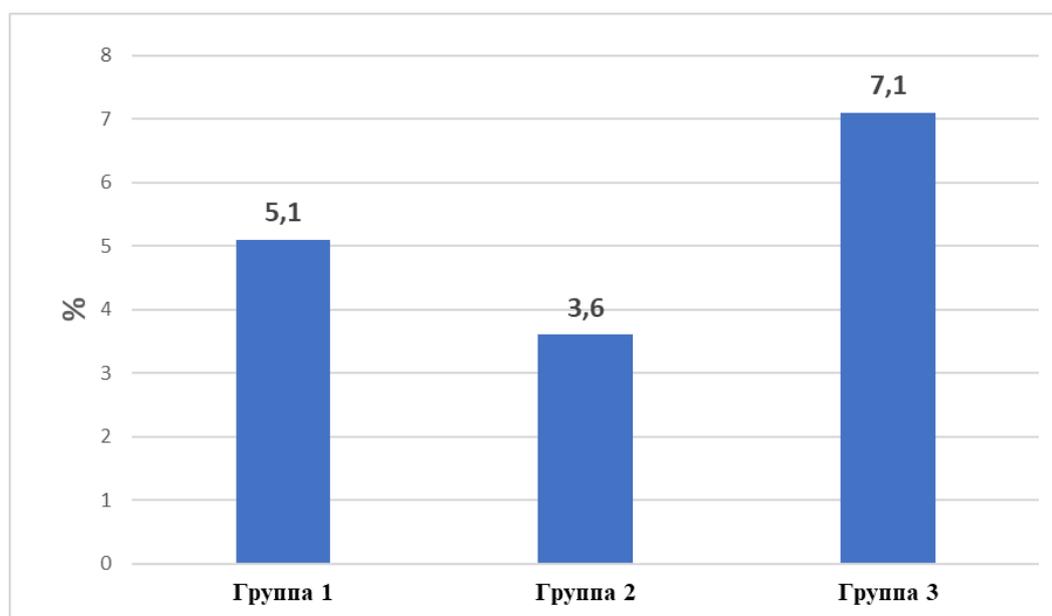


Рисунок 7 – Госпитальная летальность

Госпитальная летальность статистически не отличалась между исследуемыми когортами и составила: группа 1 – 2 (5,1 %) пациента, группа 2 – 1 (3,6 %) пациент, группа 3 – 2 (7,1 %) пациента ( $p = 0,557$ ) [4]. Во всех случаях причиной летального исхода была ОН, с которой пациенты поступили в РСЦ. При этом у 1 пациента 1-й группы летальный исход наступил несмотря на выполненное ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии, во 2-й группе – летальный исход наступил в рентгеноперационной на фоне попытки реваскуляризации инфаркт-связанной артерии.

Показатели кумулятивной выживаемости в течение 12-ти месяцев после выписки из РСЦ, рассчитанные по методу Каплана-Мейера, представлены на «Рисунке 8».

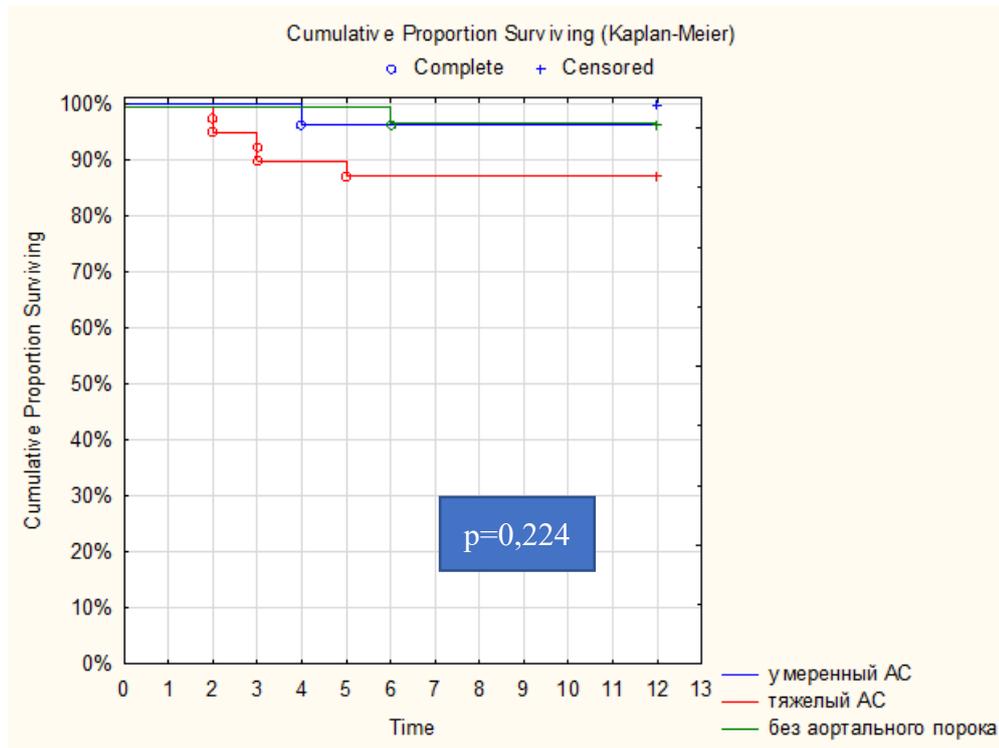


Рисунок 8 – Кумулятивная выживаемость в течение 12-ти месяцев после острого коронарного синдрома

Выживаемость составила 95 % для 2-й и 3-й групп, 87 % – для группы 1. Несмотря на то, что статистически достоверной разницы между группами не выявлено ( $p = 0,224$ ), в когорте ОКС в сочетании с тяжелым стенозом АК отмечено 5 случаев летального исхода в течение 12-ти месяцев после выписки из РСЦ. Следует отметить, что все пациенты с тяжелым стенозом АК ( $n = 44$ ) были направлены в специализированные кардиохирургические центры для хирургической коррекции стеноза АК [4]. Причиной летального исхода 5-ти пациентов из группы 1 с тяжелым стенозом АК были в 2-х случаях – 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 [4].

#### **Вторичные конечные точки:**

Анализ частоты развития ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST представлен на «Рисунке 9».

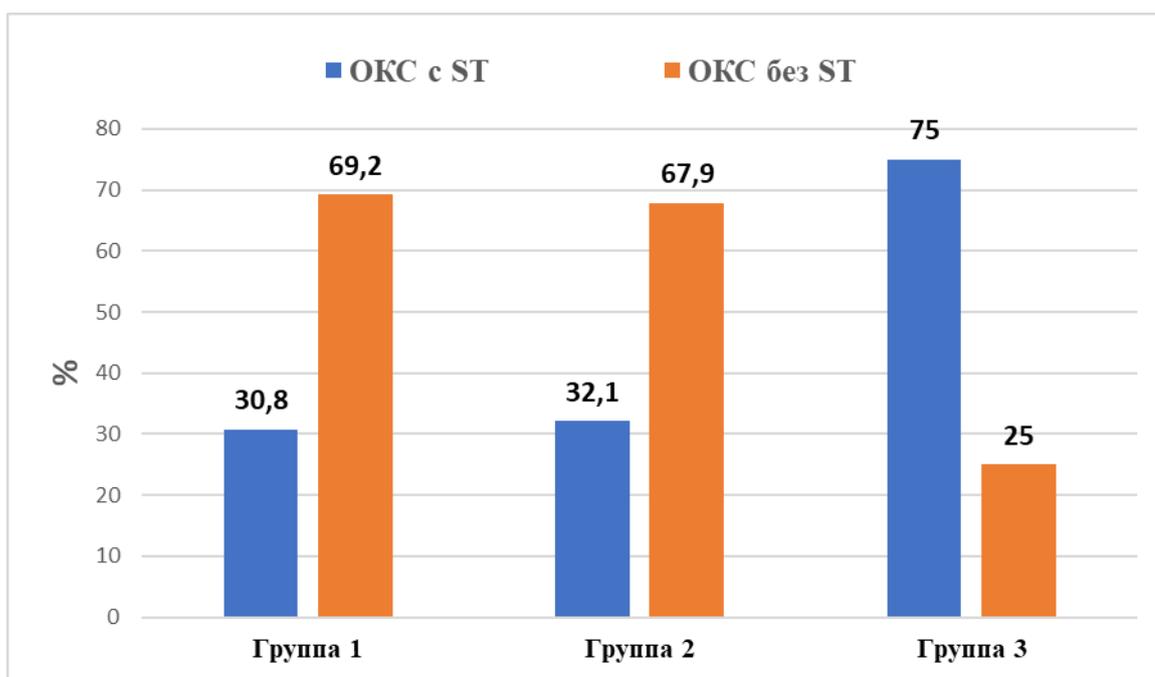


Рисунок 9 – Анализ частоты развития острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST

В группах 1 и 2 превалировал ОКС без подъема сегмента ST (69,2 % и 67,9 %, соответственно), при этом статистически достоверной разницы нами не выявлено ( $p = 0,905$ ). В свою очередь, в группе ОКС без стеноза АК (группа 3) отмечалась более частая встречаемость ОКС с подъемом сегмента ST (75 % случаев) и выявлена достоверная большая частота встречаемости в 3-й группе по сравнению с 1-й группой ( $p = 0,0002$ ) и 2-й группой ( $p = 0,001$ ) [4].

Результаты анализа частоты развития ОН с отеком легких при поступлении в РСЦ представлен на «Рисунке 10».

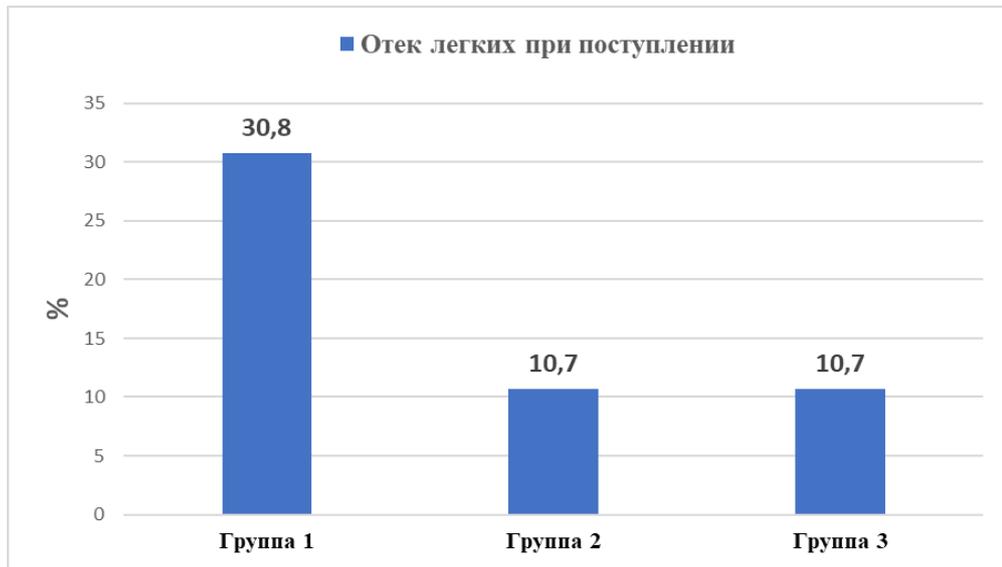


Рисунок 10 – Острая сердечная недостаточность с отеком легких на момент госпитализации

С отеком легких было госпитализировано 12 (30,8 %) пациентов группы ОКС с тяжелым стенозом АК (группа 1), при этом выявлена статистически достоверная разница в сравнении с группами 2 и 3 - 3 (10,7 %) и 3 (10,7 %) ( $p = 0,037$ ,  $p = 0,037$  соответственно) [4].

При анализе результатов коронароангиограмм нами проведен подсчет количества пациентов с гемодинамически незначимыми ( $< 70$  %) стенозами или с интактными КА «Рисунок 11».

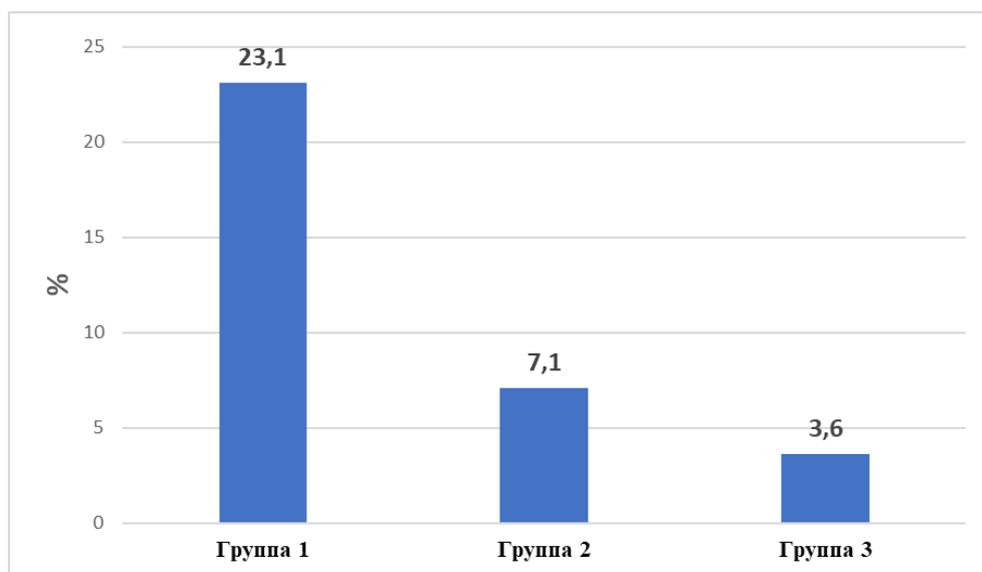


Рисунок 11 – Группы пациентов с интактными или значимо не стенозированными коронарными артериями

В группе 1 таких пациентов оказалось 9 (23,1 %) против 2 (7,1 %) в группе 2 и 1 (3,6 %) в группе 3. Статистически достоверная разница выявлена между 1-й и 2-й, а также 1-й и 3-ей группами –  $p = 0,059$  и  $p = 0,012$  соответственно.

При анализе результатов коронароангиограмм нами также проведен подсчет количества пациентов с многососудистым поражением КА «Рисунок 12».

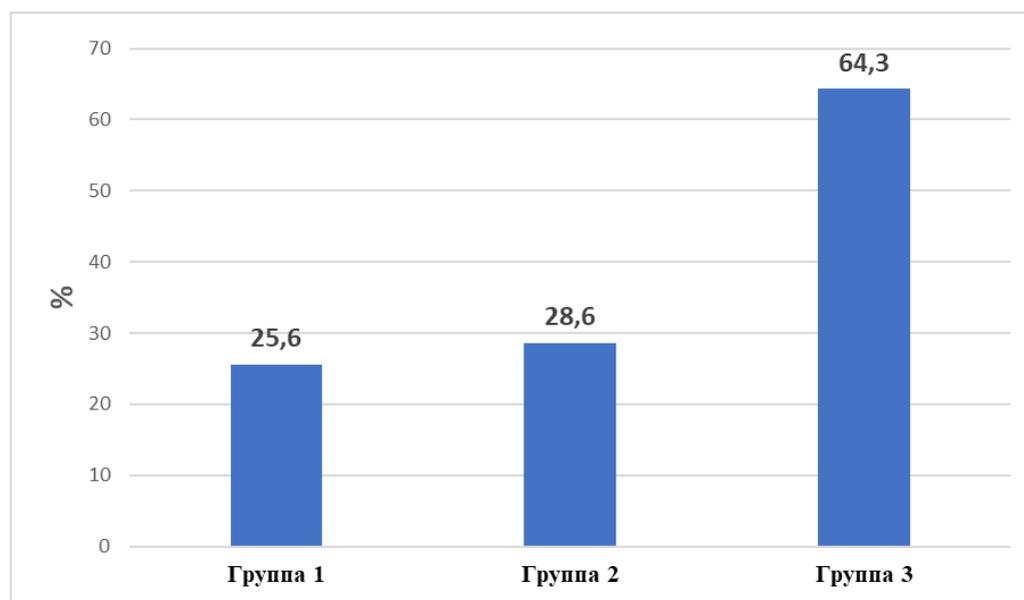


Рисунок 12 – Группы пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий

В группе 3 отмечалось значимо большее количество пациентов с многососудистым поражением – 18 (64,3 %) против 10 (25,6 %) в группе 1 и 8 (28,6 %) в группе 2 с достоверной разницей между 3-ей и 1 группой ( $p = 0,001$ ) и между 3-ей и 2-й группами ( $p = 0,005$ ).

Проведенный анализ топографии поражения КА между 3-мя группами представлен в «Таблице 13».

Таблица 13 – 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

В группе 3 (ОКС без стеноза АК) отмечена достоверно более частая встречаемость поражения ствола ЛКА по сравнению с группой 1 и группой 2 ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,003$  соответственно) и передней нисходящей артерии ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,02$  соответственно). Поражение огибающей артерии достоверно чаще выявлено в группе 3 по сравнению с группой 2 ( $p = 0,02$ ), однако, различия в частоте ее поражения с группой 1 не выявлено ( $p = 0,129$ ), а между группой 1 и группой 2 не выявлено достоверных различий в частоте поражения огибающей артерии ( $p = 0,314$ ). Поражение интермедиарной артерии достоверно чаще встречалось в группе 3 по сравнению с группой 1 ( $p = 0,02$ ) без статистически значимых различий между группой 3 и группой 2 ( $p = 0,486$ ), группой 2 и группой 1 ( $p = 0,07$ ). В свою очередь,

между группой 3 и 2 отмечено достоверно более частое поражение правой коронарной артерии ( $p = 0,002$ ) и отсутствие статистически значимых различий при сравнительно анализе по группе 1 и группе 2, группе 1 и группе 3 ( $p = 0,107$ ,  $p = 0,09$ ).

Анализ частоты развития острых окклюзий КА представлен на «Рисунке 13».

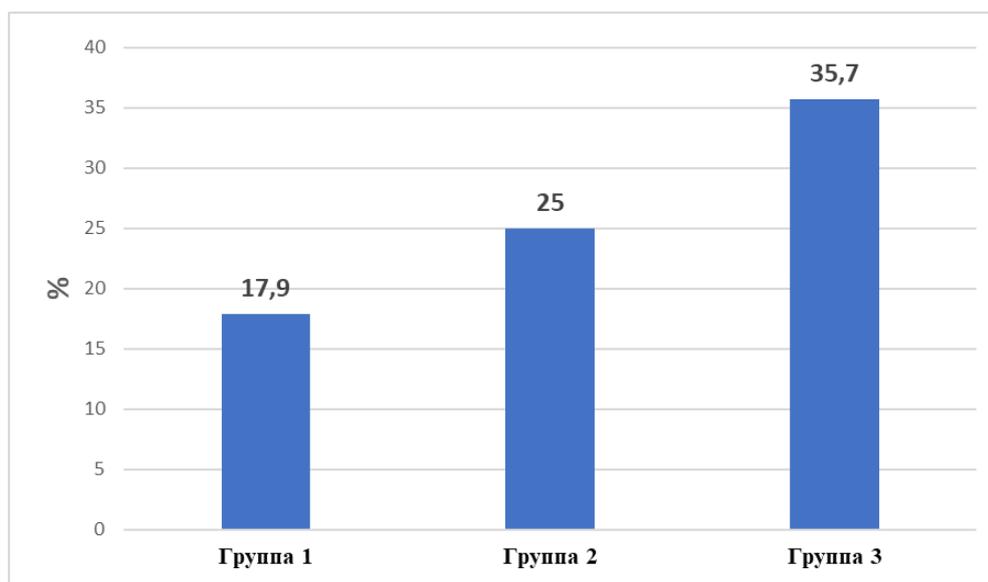


Рисунок 13 – Острые окклюзии коронарных артерий

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 %) ( $p^{1-2} = 0,099$ ,  $p^{1-3} = 0,09$ ,  $p^{2-3} = 0,09$  соответственно).

Данные о сопоставимости групп пациентов по количеству выполненных ЧКВ представлены на «Рисунке 14».

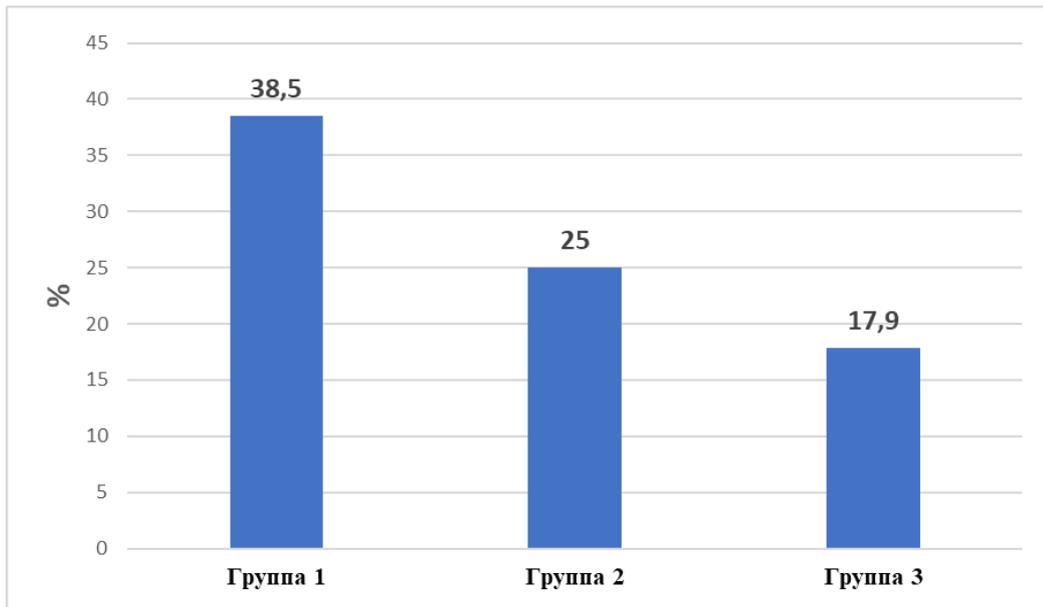


Рисунок 14 – Количество пациентов, которым не проводилось чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий

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 %) – в группе 2 и у 8 (28,6 %) – в группе 3 и частота развития ОСН после ЧКВ между группами не отличалась ( $p = 0,543$ ) [4] «Рисунок 15».

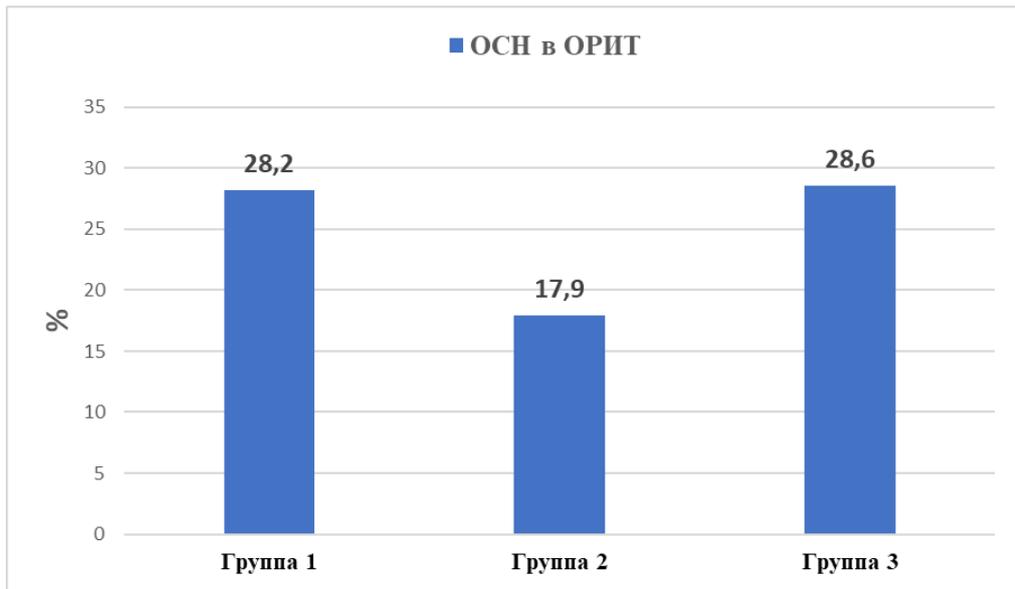


Рисунок 15 – Острая сердечная недостаточность после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием коронарных артерий

Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии не отличалась между группами и составила: 1,8 [1; 4; 11] дней для 1-й группы, 1,6 [1; 4] – для 2-й и 1,7 [1; 4; 5] – для 3-ей группы ( $p = 0,622$ ) [4] «Рисунок 16».

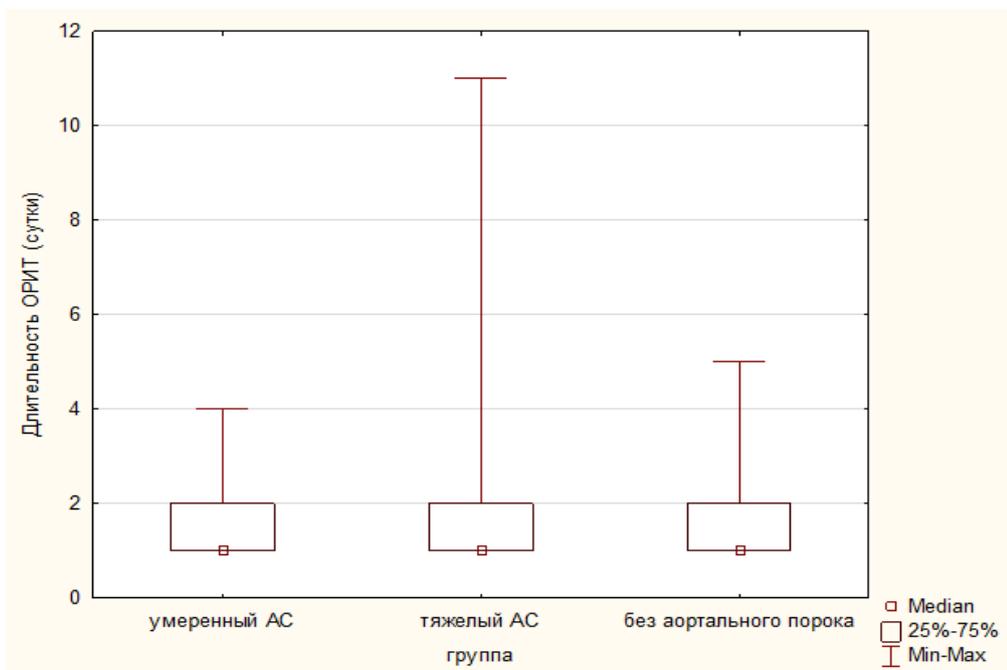


Рисунок 16 – Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии

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. При этом статистически достоверная разница выявлена между группами 1 и 3 ( $p = 0,05$ ) «Рисунок 17».

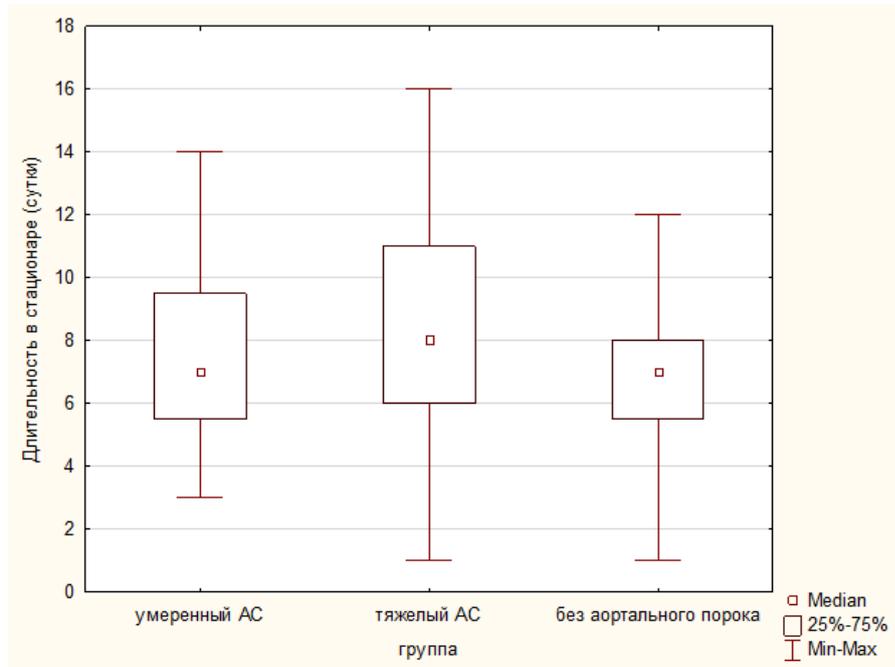


Рисунок 17 – Длительность пребывания в стационаре

В рамках оценки постгоспитального периода проведено сравнение групп в отношении пациентов, отнесенных к ФК II и выше по NYHA, в течение 12-ти месяцев после выписки из стационара «Рисунок 18».

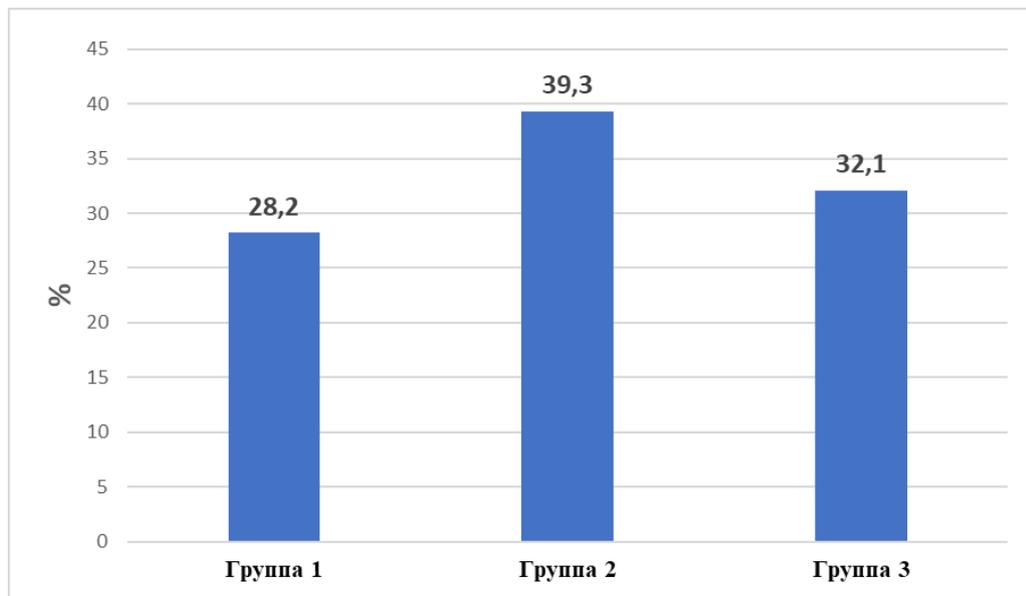


Рисунок 18 – Хроническая сердечная недостаточность. Функциональный класс 2 по NYHA и выше в течение 12-ти месяцев

Относительно небольшое количество пациентов, состояние которых соответствовало ФК 2 и выше по NYHA в группе 1, мы объясняем тем фактом, что все выжившие пациенты из данной когорты были госпитализированы для хирургического лечения стеноза АК (ПАК/ TAVI) в течение 12-ти месяцев после выписки из РСЦ.

### 3.2 Второй этап клинической части исследования

С целью оценки влияния выполненного ЧКВ со стентированием КА на клинические исходы пациентов в течение 12-ти месяцев после выписки из РСЦ проведен сравнительный анализ кумулятивной выживаемости в течение 12-ти месяцев после ОКС (до поступления в кардиохирургический стационар с целью замены АК), среднего периода между выпиской из РСЦ по поводу ОКС и поступлением в кардиохирургический стационар с целью хирургического лечения стеноза АК (ПАК/ TAVI) между пациентами со стенозом АК, которым было выполнено ЧКВ со стентированием КА ( $n = 20$ ) и которым ЧКВ не проводилось ( $n = 44$ ).

### Конечные точки.

Показатели кумулятивной выживаемости пациентов в течение 12-ти месяцев после ОКС (с учетом больных с тяжелым стенозом АК, госпитализированных в кардиохирургические стационары для хирургической коррекции стеноза АК) представлены на «Рисунке 19». Выживаемость для пациентов, перенесших ЧК со стентированием КА, составила 89 %, тогда как для пациентов, которым ЧКВ не выполнялось – 95 %. Несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы между группами –  $p = 0,350$ , в группе перенесших ЧКВ отмечена тенденция к худшей выживаемости.

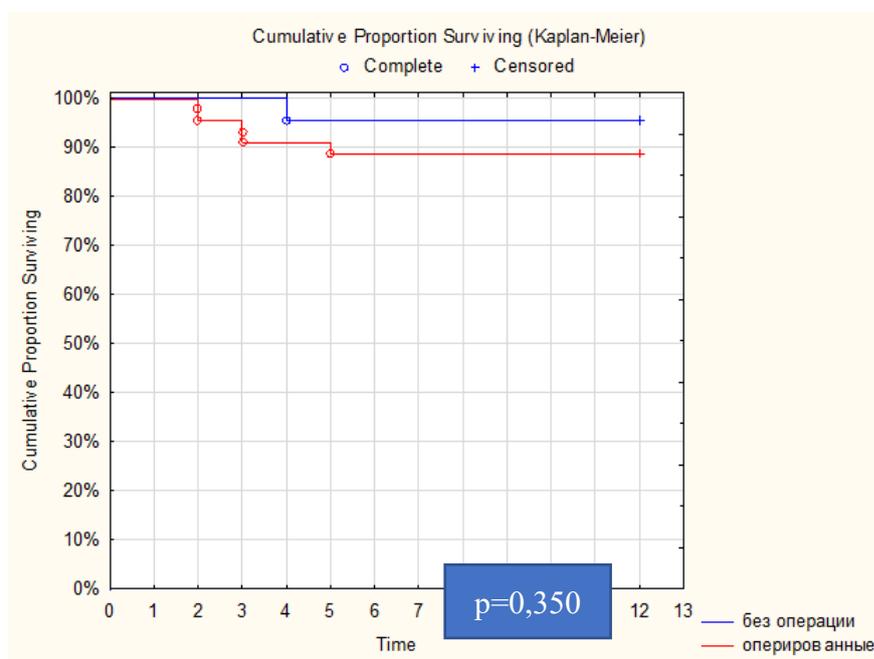


Рисунок 19 – Показатели кумулятивной выживаемости пациентов со стенозом аортального клапана, перенесших/не переносивших чрескожное коронарное вмешательство

Для оценки влияния ранее выполненного по поводу ОКС ЧКВ на сроки поступления в кардиохирургический стационар для хирургической коррекции стеноза АК нами проведена оценка усредненного периода между выпиской из РСЦ и госпитализацией в кардиохирургический центр «Рисунок 20». Усредненный период между выпиской из РСЦ и последующей госпитализацией в

кардиохирургический центр составил  $16,9 \pm 3,4$  дня для группы без ЧКВ и  $40 \pm 29,9$  дней для группы с ЧКВ со стентированием КА ( $p = 0,0000875$ ).

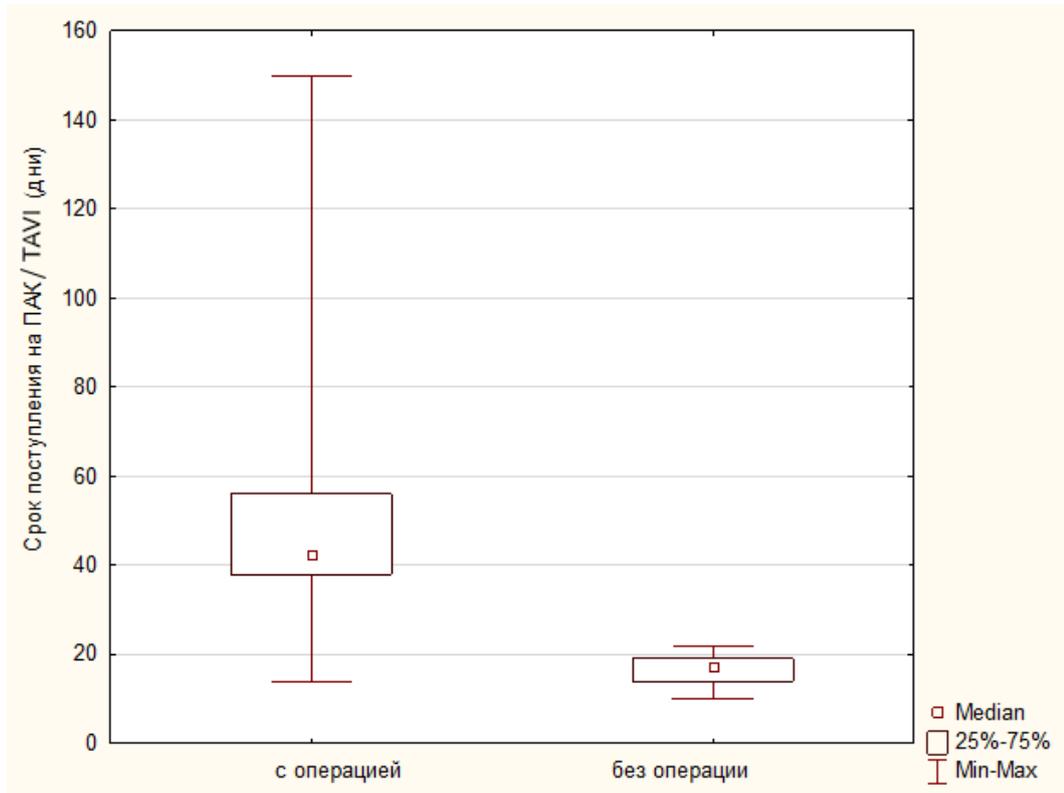


Рисунок 20 – Усредненный период между выпиской из регионального сосудистого центра и госпитализацией в кардиохирургический центр

Дополнительно мы сравнили усредненный период выписки из РСЦ и госпитализации в кардиохирургический центр между пациентами, планируемыми на ПАК ( $n = 27$ ) и ТАВИ ( $n = 5$ ) «Рисунок 21». Для группы ПАК данный показатель составил  $32,8 [4; 10; 72]$  дня, а для группы ТАВИ –  $16,8 [4; 14; 21]$  дней ( $p = 0,0617$ ).

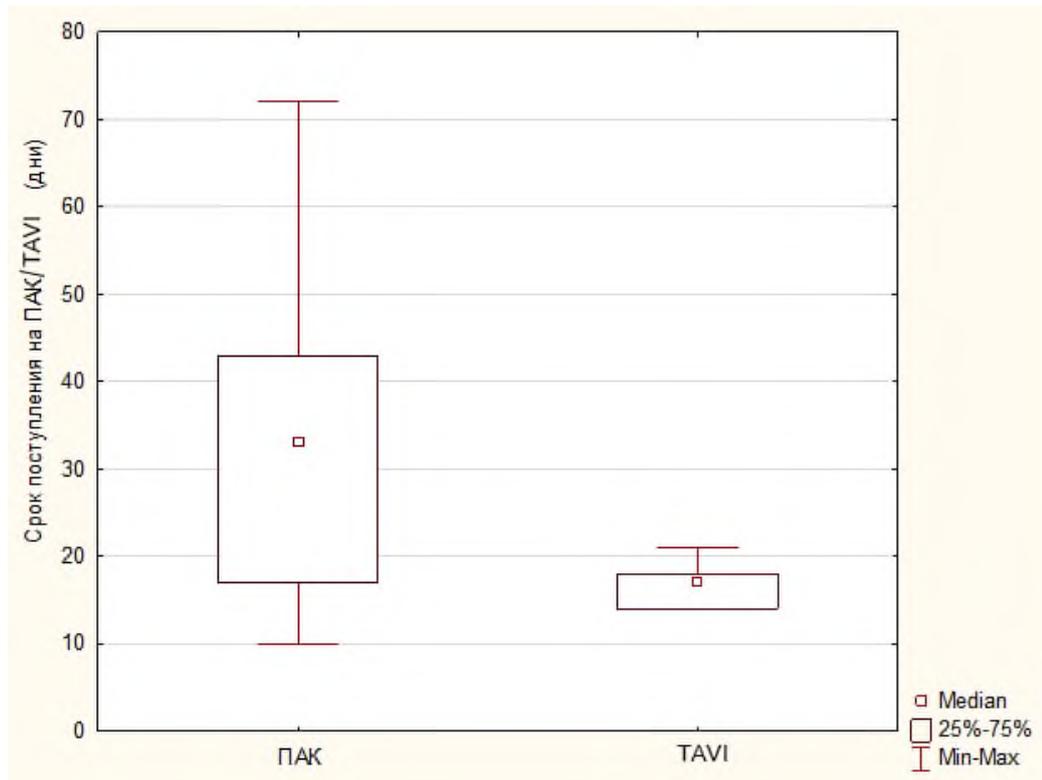


Рисунок 21 – Усредненный период между выпиской из регионального сосудистого центра и госпитализацией в кардиохирургический центр между пациентами, направленными на протезирование аортального клапана и транскатетерную имплантацию аортального клапана

### 3.3 Факторы риска развития летального исхода у пациентов со стенозом аортального клапана, перенесших острый коронарный синдром

Для определения значимых предикторов смертности пациентов со стенозом АК, перенесших ЧКВ со стентированием КА, мы использовали многомерную модель пропорциональных рисков Кокса «Таблица 14».

Таблица 14 – 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
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 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) [4].

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стеноз АК является наиболее распространенной формой порока клапанов сердца у пациентов пожилого возраста [76, 84]. Как известно, с возрастом возрастает и вероятность ИБС, а сочетание стеноза АК и ИБС присутствует более чем у 50 % пациентов со стенозом АК старше 70 лет и у 65 % – старше 80 лет [53]. В ряде исследований эпидемиологический анализ пациентов, перенесших ПАК, показал, что частота ИБС в этой когорте пациентов коррелирует с возрастом и наличием кальцификации клапана [10, 76, 84]. Так, в исследовании Kvidal et al. было продемонстрировано, что КШ выполнялось одновременно с ПАК у 7,2 % пациентов в возрасте  $\leq 50$  лет, у 30,2 % – в возрасте от 51 до 60 лет, у 41,2 % – в возрасте 61 – 70 лет и у 51,2 % – в возрасте  $\geq 71$  лет [60]. В другом исследовании, в которое было включено 388 пациентов (средний возраст 72 года) с кальцификацией АК, выполненная коронарография показала значимую связь кальцификации с тяжелым поражением КА [10]. Roberts et al. по результатам патологоанатомического исследования лиц старше 65 лет продемонстрировали, что 100 % лиц с кальцификацией АК или митрально-аортального контакта имели поражение одной или нескольких КА [85]. Данные этих исследований согласуются с рядом опубликованных эпидемиологических и гистопатологических данных, характеризующих стеноз АК как активный и многогранный процесс, протекающий по «сценарию» атеросклероза и эластокальциноза [80] и относящих факторы риска стеноза АК к аналогичным таковым при ИБС [43, 90, 108].

В то же время в ряде исследований, ранее выполненных на аутопсийном материале, было продемонстрировано, что у пациентов со стенозом АК ИБС встречается реже, чем ожидалось, что и породило концепцию протективного действия стеноза АК на КА [4, 39, 52, 68] и некоторые публикации непосредственно иллюстрируют эту концепцию. Так, в одном из ранних исследований из 88 пациентов со стенозом АК лишь у 22 (34 %) выявлены значимые поражения КА [40]. Morrison et al. проанализировали результаты коронарографий у 239 лиц, обследованных по поводу клапанных пороков сердца за 5-ти летний период [4, 65]

и значительное поражение КА было выявлено у 85 % пациентов с пороками митрального клапана, а при пороках АК только у 33 % пациентов. В свою очередь, между тяжестью ИБС и стенозом АК выявлена обратная связь. В исследовании специалистов из Южной Кореи продемонстрированы результаты скрининга 574 пациентов с тяжелым стенозом АК (средний возраст  $65,9 \pm 9,6$  лет), при этом лишь у 61 (10,6 %) выявлено значимое поражение КА [4, 30]. Следует отметить, что в данной работе коронарография перед ПАК проводилась у лиц с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска или у пациентов старше 69 лет без факторов риска [4, 30].

В соответствии с противоречивостью существующих данных ответ на вопрос, имеет ли патофизиологическую основу гипотеза о том, что стеноз АК – активный и многогранный процесс, протекающий по «сценарию» атеросклероза и эластокальциноза [80], а факторы риска стеноза АК аналогичны таковым при ИБС, остается открытым.

В пользу данной концепции указывают данные Kimball et al. [56], которыми было продемонстрировано увеличение диаметра КА на фоне гипертрофии желудочков вторичной по отношению к системной гипертензии или пороку АК. Авторы сравнивали диаметр просвета КА с использованием производного индекса между 32 пациентами со стенозом АК и 24 контрольными субъектами без ГЛЖ. У пациентов со стенозом АК КА были значительно крупнее, чем у контрольной группы. В раннем исследовании Abdulali et al. показано, что у лиц со стенозом АК прогрессирование ГЛЖ приводит к увеличению диаметра ствола ЛКА, ПМЖВ и ОА, тогда как правая КА остается неизменной [4, 9]. Вместе с тем, несмотря на расширение бассейна ЛКА, площадь ее поперечного сечения на 100 г мышечной массы ЛЖ уменьшается. Таким образом, увеличение диаметра КА оказывается неадекватным тяжести ГЛЖ [4]. Другое интересное наблюдение продемонстрировал Villari et al. [105]. Оказалось, что диаметр ветвей ЛКА уменьшается после ПАК с той же скоростью, что и регресс мышечной массы ЛЖ. Кроме того, эти же авторы по результатам аутопсий сообщили об увеличении КА

у пациентов с ГЛЖ и умеренным стенозом АК, которым не была показана операция.

Наше исследование не позволило достоверно опровергнуть или подтвердить данную гипотезу. Тем не менее, мы получили ряд результатов, которые косвенно могут указывать на наличие протективного эффекта стеноза АК в отношении развития ИБС.

Во-первых, у большей части пациентов со стенозом АК отмечается более благоприятное течение ОКС – без подъема сегмента ST. Эти результаты получены как после общего эпидемиологического анализа – 70 % ( $n = 82$ ) больных без подъема сегмента ST, так и в клинической части, при сравнении с когортой ОКС без АС в группах 1 и 2 превалировал ОКС без подъема сегмента ST (69,2 % против 25 %,  $p = 0,0002$ ) [4]. В то же время, пациенты с тяжелым стенозом АК и подъемом сегмента ST продемонстрировали высокий потенциал к развитию ОН, осложненной отеком легких – 12 (30,8 %), пациентов с ОКС и тяжелым стенозом АК против 10,7 % в группах 2 и 3 соответственно,  $p = 0,037$  [4].

Во-вторых, частота выявления интактных КА у пациентов с клиникой ОКС: в группе 1 таких пациентов оказалось 9 (23,1 %) против 2 (7,1 %) в группе 2 и 1 (3,6 %) в группе 3. Статистически достоверная разница выявлена между 1-й и 2-й, а также 1-й и 3-ей группами –  $p = 0,059$  и  $p = 0,012$  соответственно. Этот результат может указывать на вероятность мимикрии стеноза АК клиники ОКС при отсутствии стенотического поражения КА [4].

В-третьих, более низкая частота многососудистого поражения КА – 25,6 % у пациентов со стенозом АК против 64,3 % у пациентов ОКС без стеноза АК ( $p = 0,001$ ) [4].

И, наконец, результаты анализа топографии поражения КА между группами полностью коррелируют с результатами Abdulali et al., указавших на высокий потенциал к увеличению диаметра артерий левого бассейна при неизменной правой КА [4, 9]. Так, в группе без стеноза АК нами отмечена достоверно более частая встречаемость поражения ствола левой КА –  $p = 0,002$ , передней нисходящей артерии –  $p = 0,001$ , огибающей артерии –  $p = 0,02$ , интермедиарной

артерии –  $p = 0,02$ . В свою очередь, в группах со стенозом АК отмечалась тенденция к более частому поражению правой КА.

Еще более ограничены данные, касающиеся проблемы ОКС у пациентов со стенозом АК, в то время как частота стеноза АК у лиц с ОКС намного выше, чем в общей популяции: от 1,5 до 2,7 % против  $< 1$  %, соответственно [33]. В ходе нашего исследования получены результаты, подтверждающие эти данные. Так, за 3-х летний период наблюдения в группе из 4463 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС, выявлено 117 случаев стеноза АК, что составило 2,6 %. В свою очередь, ежегодная частота стеноза АК среди пациентов с ОКС и стенозом АК составила 2,4 – 3 %. В то же время, наше исследование показало, что у пациентов с ОКС распределение по степени тяжести стеноза АК является равномерным (29,9 % – незначительный стеноз АК, 32,5 % – умеренный, 37,6 % – тяжелый) [4].

Данные об исходах ЧКВ у пациентов с тяжелым стенозом АК и ИБС также ограничены и это связано прежде всего с тем, что открытое хирургическое вмешательство, включающее аортокоронарное шунтирование и ПАК является приоритетным методом лечения этой когорты пациентов. В литературе представлены данные ряда исследований, посвященных данному вопросу. Так Kuchulakanti et al. выполнили анализ результатов ЧКВ у неоперабельных лиц со стенозом АК [63]. Авторами были изучены клинические характеристики, перипроцедурные осложнения, госпитальные и отдаленные клинические исходы ЧКВ в 3- группах пациентов: умеренный стеноз АК ( $n = 28$ ), тяжелый стеноз АК ( $n = 28$ ) и пациенты, планируемые на ПАК ( $n = 55$ ). В исследовании было определено, что частота инфаркта миокарда была сопоставима между пациентами с умеренным стенозом АК и пациентами, планируемыми на ПАК и оказалась выше в группе пациентов с тяжелым стенозом АК ( $p < 0,04$ ). Госпитальной летальности в группе пациентов со стенозом АК не было отмечено, а 6-ти месячная летальность оказалась сопоставимой между группами. По результатам многофакторного анализа тяжелый стеноз АК был определен как единственный значимый предиктор 6-ти месячной и 12-ти месячной летальности. Авторы заключили, что проведение

ЧКВ безопасно для пациентов с умеренным стенозом АК и сопутствующей ИБС, но связано с плохими результатами у лиц с тяжелым стенозом АК.

В исследовании Alcalá et al. проведена оценка результатов ЧКВ по поводу ИБС у 38 пациентов с тяжелым стенозом АК [18]. Анализ включал в себя демографические факторы, клинические особенности, ангиографические и эхокардиографические показатели, оценивались осложнения во время и после ЧКВ, улучшение после стентирования, частота последующего ПАК и смерть. Причиной выбора ЧКВ перед хирургическим вмешательством послужили предпочтения пациентов, высокий хирургический риск и рекомендации кардиолога. По результатам исследования 35 (92,1 %) больных сообщили об улучшении симптомов после ЧКВ и при этом серьезных осложнений, связанных с ЧКВ, зарегистрировано не было. Госпитальная и 30-ти дневная летальность составила 7,9 %. Существенными предикторами долгосрочной выживаемости оказались низкий функциональный класс по NYHA ( $p = 0,006$ ) и однососудистое поражение КА ( $p = 0,017$ ).

Наши результаты демонстрируют, что ЧКВ по поводу ОКС у лиц с тяжелым стенозом АК может быть выполнено без увеличения показателей краткосрочной (30-ти дневной) летальности и послеоперационных осложнений в сравнении с пациентами с ИБС без стеноза АК. Так, госпитальная летальность статистически не отличалась между исследуемыми когортами и составила: группа 1 – 2 (5,1 %) пациента, группа 2 – 1 (3,6 %) пациент, группа 3 – 2 (7,1 %) пациента ( $p = 0,557$ ) [4]. Сопоставимой оказалась также частота развития ОСН после выполненной ЧКВ –  $p = 0,543$ .

Кроме того, в нашем исследовании выявлено, что несмотря на сопоставимость непосредственных результатов ЧКВ между группами с умеренным, тяжелым стенозом АК и без поражения АК анализ постгоспитального периода продемонстрировал неблагоприятные исходы у лиц с тяжелым стенозом АК. Выживаемость в этой группе составила 87 % против 95 % для пациентов с умеренным стенозом АК и без порока соответственно [4]. Несмотря на то, что статистически достоверной разницы между группами не было выявлено ( $p = 0,224$ )

в когорте ОКС с тяжелым стенозом АК было 5 летальных исходов в течение 12-ти месяцев после выписки из РСЦ. Необходимо отметить, что на госпитальном этапе все эти пациенты перенесли ЧКВ со стентированием КА. Мы интерпретируем такие результаты особенностями логистики пациентов со стенозом АК. После выписки из РСЦ все больные, нуждающиеся в кардиохирургическом вмешательстве по реконструкции АК, нами направлялись в специализированные учреждения кардиохирургического профиля и кардиохирурги рекомендовали пациентам, недавно перенесшим ОКС и ЧКВ со стентированием КА, выдержать интервал в 1 – 1,5 месяца до открытого вмешательства. Эти рекомендации связаны с опасениями, касающимися безопасности кардиоплегии, реперфузионного синдрома, отмены антиагрегантов, что может повлиять на исходы открытой операции в условиях искусственного кровообращения [4]. В результате «спасительное» ЧКВ в когорте пациентов с тяжелым стенозом АК привело к увеличению усредненного периода между выпиской из РСЦ и последующей госпитализацией для открытого хирургического вмешательства:  $16,9 \pm 3,4$  дня для группы без ЧКВ и  $40 \pm 29,9$  дней для группы с ЧКВ ( $p = 0,0000875$ ).

В данном контексте важно выделить факторы риска неблагоприятных исходов ОКС у лиц со стенозом АК. При помощи многомерного моделирования пропорционального риска Кокса в нашем исследовании были определены следующие значимые факторы риска неблагоприятного исхода у больных с тяжелым стенозом АК в течение 12-ти месяцев после госпитализации по поводу ОКС: 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,  $p = 0,01$ ). Следует отметить, что полученные нами переменные частично коррелируют с работой Goel et al. [4, 47], где значимыми факторами риска явились возраст, снижение ФВ ЛЖ, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет. Таким образом, продемонстрированные результаты и выявленные предикторы риска указывают на необходимость сокращения усредненного периода между выпиской и

последующей госпитализацией в кардиохирургический стационар ввиду высокого потенциала к неблагоприятному исходу в течение 12-ти месяцев после ОКС у пациентов с тяжелым стенозом АК [4].

Неблагоприятный прогноз лиц при сочетании стеноза АК с ИБС продемонстрирован и в ряде других исследований, которые также выявили переменные, стратифицирующие риск у таких пациентов. Исследование Hasdai et al., включившее 10 484 пациентов, поступивших с ОКС и пороками сердца, продемонстрировало 1,5 % частоту умеренного или тяжелого стеноза АК, причем на его долю приходилось 31,7 % в структуре всех выявленных пороков [50]. Факторами риска, ассоциированными со значимыми пороками, оказался старший возраст, женский пол, низкая масса тела, сахарный диабет и хроническая почечная недостаточность. У 37 % пациентов со стенозом АК, перенесших реваскуляризацию миокарда, отмечались явления реперфузии миокарда. Госпитальная летальность составила 6,4 %, а скорректированный риск госпитальной смерти - 1,55 [0,85; 2,80], 1,92 [1,03; 3,59] и 1,77 [0,75; 4,17] для ОКС с подъемом сегмента ST, без подъема сегмента ST и ОКС неопределенного происхождения, соответственно. Крупное популяционное исследование Yan et al., включившее 1,12 миллиона человек, наблюдавшихся в среднем в течение 13 лет, продемонстрировало, что сахарный диабет (1,49; 95 % ДИ: 1,44 – 1,54) и дислипидемия (1,17; 95 % ДИ: 1,14 – 1,21) являются достоверными факторами риска, ухудшающими прогноз пациентов со стенозом АК, сочетающимся с ИБС [108]. В недавнем исследовании Crimi et al., включившем 1443 пациента старше 74 лет с ОКС, продемонстрирована 1,8 % частота стеноза АК от умеренной до тяжелой степени [33]. Первичными конечными точками явились смерть от всех причин, инфаркт миокарда, инсульт и повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности через 1 год; вторичными – смерть от сердечно-сосудистых причин. Летальность от всех причин, включая сердечно-сосудистые причины, не различалась и составила 1,8 %, повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности – 19,2 %, частота инфаркта миокарда и инсульта – 1,8 %. Проведенный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал, что отношение

рисков для первичных конечных точек у пациентов с ОКС и стенозом АК составило 3,10 (95 % ДИ, 1,39 – 6,93) по сравнению с 2,04 (95 % ДИ, 1,36 – 3,07) для лиц без стеноза АК. По результатам недавнего метаанализа Di Minno et al., исследовавших заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц со склерозом АК и включивших 10 537 пациентов, продемонстрирован 45,8 % (95 % ДИ: 32,9 – 59,3) риск ИБС [36]. Общая смертность от всех сердечно-сосудистых заболеваний составила 6,2 % (95 % ДИ: 2,7 – 13,5), однако, данные, касающиеся непосредственно ИБС, авторами не представлены.

В вопросах оперативности оказания помощи больным с тяжелой ИБС, сочетающейся со стенозом АК, перспективным подходом представляется интервенционная замена клапана – TAVI. Несмотря на небольшое количество направленных на TAVI пациентов в исследованной нами популяции, было выявлено значимое снижение усредненного периода выписки из РСЦ и госпитализации в кардиохирургический центр при направлении пациентов на TAVI. Для группы ПАК данный показатель составил 32,8 [10; 72] дня, для группы TAVI – данный показатель составил 16,8 [14; 21] дней,  $p = 0,0617$ . Следует отметить, что такие предикторы неблагоприятных исходов, как возраст и снижение ФВ ЛЖ, являются одними из главных показаний к интервенционной замене АК.

Следует отметить, что тяжелый стеноз АК изначально считался противопоказанием для ЧКВ. Однако на сегодняшний день Американские руководства рекомендуют выполнение ЧКВ перед TAVI в случае поражения ствола левой КА или значимого стеноза проксимальных отделов КА [74]. В то же время Европейские руководства не указывают на конкретные сроки коронарной реваскуляризации при сопутствующем стенозе АК, а предлагают основывать решение на клинической картине, коронарной анатомии и степени риска повреждения миокарда [100]. Вместе с тем, выполнение ЧКВ перед TAVI снижает риск ишемических событий в случае возникновения перипроцедурных осложнений, в то время как ЧКВ после TAVI позволяет оценить симптоматику и гемодинамическую значимость поражения КА после разрешения стеноза АК [29].

Недавнее многоцентровое исследование продемонстрировало, что ЧКВ перед ТАВИ в настоящее время успешно выполняется даже при многососудистом поражении, стенозе ствола левой КА и кальцифицированных стенозах [41]. В том же исследовании показана низкая частота рестенозов стентированных КА [41]. Анализ недостатков выполнения ЧКВ перед ТАВИ выявил повышенный риск острого повреждения почек, кровотечений и сосудистых осложнений [95, 103, 104]. Таким образом, ЧКВ перед ТАВИ рекомендуется выполнять при многососудистом поражении КА и высоком риске повреждения большой площади миокарда, а также при ОКС.

Улучшение техники и накопление хирургического опыта привело к появлению первых многообещающих результатов безопасного рутинного одномоментного выполнения ЧКВ и ТАВИ, что также позволило сократить продолжительность госпитализации [17]. По другим данным, наиболее безопасной одномоментной процедурой представляется чрескожная баллонная аортальная вальвулопластика и ЧКВ [23, 34]. Такой подход можно использовать в качестве моста к ТАВИ или ПАК у пациентов с временными противопоказаниями. Кроме того, в 2-х исследованиях продемонстрирована возможность использования устройства «Impella» в качестве вспомогательного девайса во время процедур ЧКВ у больных с тяжелым стенозом АК [67, 94].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ОКС, имеющие сопутствующий тяжелый стеноз АК, относятся к группе высокого риска и требуют особого подхода к выбору тактики их лечения. Тем не менее, современные международные клинические рекомендации детально не рассматривают вопросы ведения пациентов с ОКС и стенозом АК, а в отечественной литературе представлено минимальное количество публикаций, посвященных эпидемиологии и структуре ИБС в когорте больных со стенозом АК, особенно при сочетании ОКС со стенозом АК, а также оценке рисков ЧКВ в данной клинической группе.

Представленное исследование является первой в России пионерской работой, оценившей эпидемиологические, физиопатологические и клинические связи между стенозом АК и ОКС. Все предыдущие исследования включали хирургические и клинические аспекты ведения пациентов с хронической ИБС и пороками АК.

На основании полученных результатов на госпитальном этапе и в среднеотдаленном периоде после ЧКВ у пациентов с ОКС и стенозом АК можно заключить, что тактика с выполнением ЧКВ со стентированием гемодинамически значимо стенозированных КА показывает свою эффективность как в отношении риска неблагоприятного исхода и осложнений на госпитальном этапе, так и в отношении снижения риска неблагоприятного исхода в среднеотдаленном периоде. Представленные данные также указывают на необходимость оценки предикторов риска неблагоприятного исхода пациентов со стенозом АК, перенесших ОКС и ЧКВ со стентированием КА. Необходимо учитывать и тот факт, что повышение выживаемости пациентов со стенозом АК, перенесших ОКС и ЧКВ со стентированием КА, связано со сроками направления/госпитализации в кардиохирургический центр для радикального лечения стеноза АК (ПАК/ТАVI).

С появлением транскатетерной замены АК предметом будущих исследований должна стать оценка результатов одномоментного или этапного с

ТАVI выполнения ЧКВ со стентированием КА. Кроме того, на более широкой популяции пациентов необходимо изучить особенности медикаментозной терапии и ее отличия от стандартных подходов к ОКС. Наконец, необходимы фундаментальные исследования на предмет оптимизации антитромбоцитарной терапии, назначаемой после ЧКВ, для форсирования сроков хирургической замены АК и профилактики тромбоза стентов после введения раствора протамина.

## 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. ОСН 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 ОСН 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;  $p = 0,04$ ), ОСН 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 ОН с отеком легких, развившимся на догоспитальном этапе, при сочетании ОКС со стенозом АК тяжелой степени.
2. При поступлении пациента в стационар в состоянии ОН 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АК – Аортальный клапан

АС – Аортальный стеноз

ГЛЖ – Гипертрофия левого желудочка

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

КА – Коронарные артерии

КШ – Коронарное шунтирование

ЛЖ – Левый желудочек

ЛКА – Левая коронарная артерия

ОКС – Острый коронарный синдром

ОСН – Острая сердечная недостаточность

ПАК – Протезирование аортального клапана

РСЦ – Региональный сосудистый центр

РКК – Резерв коронарного кровотока

ФВ – Фракция выброса

ФК – Функциональный класс

ФРК – Фракционный резерв кровотока

ЧКВ – Чрескожное коронарное вмешательство

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

ОРСАВ – Off-pump coronary artery bypass -Аортокоронарное шунтирование без искусственного кровообращения

STS – SYNTAX score - Шкала оценки тяжести поражения коронарного русла

TAVI – Transcatheter Aortic Valve Implantation - Транскатетерная имплантация аортального клапана

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бокерия, Л.А. Методы эхокардиографической оценки гемодинамики аортального клапана после протезирования: методы и предостережения / Л.А. Бокерия, Газал Белал // Креативная кардиология. – 2012. – № 1. – С. 73-79.
2. Гафуров Ф.С., Острый инфаркт миокарда после ранее перенесенной трансплантации сердца / С.В. Маркитан, А.Б. Захарова, Г.А. Хайдаров, И.Я. Мадаминов, А.В. Степанян, М.Б. Муканова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 2. - № 63. – С. 155-159.
3. Комаров Р.Н., Отдаленные гемодинамические исходы вмешательств на аортальном клапане: обзор сравнительных исследований / С.С. Бадалян, С.В. Чернявский, А.М. Исмаилбаев, С.Т. Энгиноев, М.Б. Муканова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 122-137.
4. Муканова, М.Б. Острый коронарный синдром у пациентов со стенозом клапана аорты / М.Б. Муканова, Ф.Ю. Копылов, Р.Н. Комаров [и др.] // Практическая медицина. – 2023. – № 2. – С. 73-78.
5. Серебренников И.И., Организационные и клинические аспекты острого коронарного синдрома, сочетающегося с новой коронавирусной инфекцией (SARS-COV-2) / Ф.Ю. Копылов, Р.Н. Комаров, М.Б. Муканова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – № 2. – С. 6-11.
6. Серебренников И.И., Острый коронарный синдром: новые реалии в эпоху пандемии COVID-19 / Ф.Ю. Копылов, Р.Н. Комаров, М.Б. Муканова [и др.]. // Креативная кардиология. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 163-178.
7. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество / Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 201-250.
8. Abdel-Wahab, M. Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter aortic valve implantation versus combined with preprocedural percutaneous

coronary intervention / M. Abdel-Wahab, A.E. Mostafa, V. Geist [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2012. – Vol. 109. – № 4. – P. 581-586.

9. Abdulali, S.A. Coronary artery luminal diameter in aortic stenosis / S.A. Abdulali, B.G. Baliga, A.D. Clayden, D.R. Smith // *Am J Cardiol.* – 1985. – Vol. 55. – № 4. – P. 450-453.

10. 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.

11. Ahad, S. Concomitant therapy: off-pump coronary revascularization and transcatheter aortic valve implantation / S. Ahad, K. Wachter, C. Rustenbach [et al.] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2017. – Vol. 25. – № 1. – P. 12-17.

12. Ahmad, Y. Coronary hemodynamics in patients with severe aortic stenosis and coronary artery disease undergoing transcatheter aortic valve replacement: implications for clinical indices of coronary stenosis severity / Y. Ahmad, M. Götberg, C. Cook [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2018. – Vol. 11. – № 20. – P. 2019-2031.

13. Ahn, J.H. Coronary microvascular dysfunction as a mechanism of angina in severe aortic stenosis: prospective adenosine-stress CMR study / J.H. Ahn, S.M. Kim, S.J. Park [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – № 12. – P. 1412-1422.

14. Alcalai, R. The value of percutaneous coronary intervention in aortic valve stenosis with coronary artery disease / R. Alcalai, N. Viola, M. Mosseri [et al.] // *Am J Med.* – 2007. – Vol. 120. – № 2. – P. 185e7-13.

15. Alyono, D. Alterations of myocardial blood flow associated with experimental canine left ventricular hypertrophy secondary to valvular aortic stenosis / D. Alyono, R.W. Anderson, D.G. Parrish, X.Z. Dai, R.J. Bache // *Circ Res.* – 1986. – Vol. 58. – № 1. – P. 47-57.

16. Bache, R.J. Regional myocardial blood flow during exercise in dogs with chronic left ventricular hypertrophy / R.J. Bache, T.R. Vrobel, W.S. Ring, R.W. Emery, R.W. Andersen // *Circ Res.* – 1981. – Vol. 48. – № 1. – P. 76-87.

17. Barbanti, M. Optimized screening of coronary artery disease with invasive coronary angiography and ad hoc percutaneous coronary intervention during

transcatheter aortic valve replacement / M. Barbanti, D Todaro, G Costa [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2017. – Vol. 10. – № 8. – P. 005234.

18. Barbato, E. A Prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve / E. Barbato, G.G. Toth, N.P. Johnson [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 68. – № 21. – P. 2247-2255.

19. Bartel, T. Noninvasive assessment of microvascular function in arterial hypertension by transthoracic doppler harmonic echocardiography / T. Bartel, Y. Yang, S. Müller [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – № 12. – P. 2012-2018.

20. Baumbach, H. Transcatheter aortic valve replacement- management of patients with significant coronary artery disease undergoing aortic valve interventions: surgical compared to catheter-based approaches in hybrid procedures / H. Baumbach, E.R. Schairer, K. Wachter [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 108.

21. Baumgartner, H. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the european association of cardiovascular imaging and the american society of echocardiography / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2017 – Vol. 18. – № 3. – P. 254-275.

22. Bellhouse, B.J. Fluid mechanics of the aortic root with application to coronary flow / B.J. Bellhouse, F.H. Bellhouse, K.G. Reid // *Nature.* – 1968. – Vol. 219. – № 5158. – P. 1059 – 1061.

23. Ben-Dor, I. Outcomes of concomitant percutaneous coronary intervention and balloon aortic valvuloplasty / I. Ben-Dor, G. Maluenda, P.M. Looser [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2013. – Vol. 82. – № 7. – P. 835-841.

24. Bozbas, H. Coronary flow reserve is impaired in patients with aortic valve calcification / H. Bozbas, B. Pirat, A. Yildirim [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 197. – № 2. – P. 846-852.

25. Brinster, D.R. Effectiveness of same day percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive aortic valve replacement for aortic stenosis and moderate

coronary disease ("hybrid approach") / D.R. Brinster, M. Byrne, C.D. Rogers [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – № 11. – P. 1501-1503.

26. Burstow, D.J. Continuous wave doppler echocardiographic measurement of prosthetic valve gradients. a simultaneous doppler-catheter correlative study / D.J. Burstow, R.A. Nishimura, K.R. Bailey [et al.] // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80. – № 3. – P. 504-514.

27. Campeau, L. Letter: Grading of angina pectoris / L. Campeau // *Circulation.* – 1976. – Vol. 54. – № 3. – P. 522-523.

28. Campeau, L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later / L. Campeau // *Can J Cardiol.* – 2002. – Vol. 18. – № 4. – P. 371-379.

29. Cangemi, S. Management of concomitant coronary artery disease and aortic valve stenosis in the era of transcatheter aortic valve treatment / S. Cangemi, C. Aurigemma, E. Romagnoli [et al.] // *Mini-invasive Surg.* – 2022. – Vol. 6. – № 3. – P. 1-13.

30. Cho, E.J. Incidence of coronary artery disease before valvular surgery in isolated severe aortic stenosis / E.J. Cho, S.J. Park, S.A. Chang [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2014. – Vol. 127. – № 22. – P. 3963-3969.

31. Colliva, A. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease / A. Colliva, L. Braga, M. Giacca, S. Zacchigna // *J Physiol.* – 2020. – Vol. 598. – № 14. – P. 2923-2939.

32. Crawford, M.H. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the american college of cardiology/ american heart association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography) / M.H. Crawford, S.J. Bernstein, P.C. Deedwania [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 912-948.

33. Crimi, G. Elderly-ACS 2 investigators. Clinical impact of valvular heart disease in elderly patients admitted for acute coronary syndrome: insights from the elderly-ACS 2 study / G. Crimi, C. Montalto, L.A. Ferri [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2020. – Vol. 36. – № 7. – P. 1104-1111.

34. Daniec, M. In-hospital and long-term outcomes of percutaneous balloon aortic valvuloplasty with concomitant percutaneous coronary intervention in patients with severe aortic stenosis / M. Daniec, D. Sorysz, A. Dziewierz [et al.] // *J Interv Cardiol.* – 2018. – Vol. 31. – № 1. – P. 60-67.
35. Davies, J. E. Arterial pulse wave dynamics after percutaneous aortic valve replacement: fall in coronary diastolic suction with increasing heart rate as a basis for angina symptoms in aortic stenosis / J.E. Davies, S. Sen, C. Broyd [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – № 14. – P. 1565-1572.
36. Di Minno, M.N. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis / M.N. Di Minno, A. Di Minno, P. Ambrosino, P. Songia, M. Pepi, E. Tremoli [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – № 260. – P. 138-144.
37. Diehl, P. Increased levels of circulating microparticles in patients with severe aortic valve stenosis / P. Diehl, F. Nagy, V. Sossong [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 99. – № 4. – P. 711-719.
38. Dolmaci, O.B. Extent of coronary artery disease in patients with stenotic bicuspid versus tricuspid aortic valves / O.B. Dolmaci, J. Legué, J.H.N. Lindeman [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10. – № 12. – P. e.020080.
39. Evora, P.R. Protective effect of aortic stenosis on the coronary arteries. hypothetical considerations to an old enigma. / P.R. Evora, L. Arcêncio, A.J. Rodrigues, A. Schmidt // *Arq Bras Cardiol.* – 2016. – Vol. 106. – № 4. – P. 338-341.
40. Exadactylos, N. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis / N. Exadactylos, D.D. Sugrue, C.M. Oakley // *Br Heart J.* – 1984. – Vol. 51. – № 2. – P. 121-124.
41. Faroux, L. Procedural characteristics and late outcomes of percutaneous coronary intervention in the workup pre-TAVR / L. Faroux, F. Campelo-Parada, E. Munoz-Garcia [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2020. – Vol. 3. – № 22. – P. 2601-2613.
42. Fearon, W.F. FAME 2 trial investigators. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: three-year follow-up of the FAME 2 trial (fractional flow

reserve versus angiography for multivessel evaluation) / W.F. Fearon, T. Nishi, B. De Bruyne [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – № 5. – P. 480-487.

43. Ferreira-González, I. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area / I. Ferreira-González, J. Pinar-Sopena [et al.] // *Eur J Prev Cardiol*. – 2013. – Vol. 20. – № 6. – P. 1022-1030.

44. Garcia, D. Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis / D. Garcia, P.G. Camici, L.G. Durand [et al.] // *J Appl Physiol*. – 2009. – Vol. 106. – № 1. – P. 113-121.

45. 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.

46. George, I. Feasibility and early safety of single-stage hybrid coronary intervention and valvular cardiac surgery / I. George, T.M. Nazif, B. Kalesan [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2015. – Vol. 99. – № 6. – P. 2032-2037.

47. Goel, S.S. Percutaneous coronary intervention in patients with severe aortic stenosis: implications for transcatheter aortic valve replacement / S.S. Goel, S. Agarwal, E.M. Tuzcu [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – № 8. – P. 1005-1013.

48. Greve, A.M. Resting heart rate and risk of adverse cardiovascular outcomes in asymptomatic aortic stenosis: the SEAS stud / A.M. Greve, C.N. Bang, R.M. Berg [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2015. – Vol. 180. – P. 122-128.

49. Gutiérrez-Barrios, A. Invasive assessment of coronary flow reserve impairment in severe aortic stenosis and echocardiographic correlations / A. Gutiérrez-Barrios, S. Gamaza-Chulián, A. Agarrado-Luna [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2017. – Vol. 23. – P. 370-374.

50. Hasdai, D. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes / D. Hasdai, E.I. Lev, S. Behar [et al.] // *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24. – № 7. – P. 623-629.

51. Heusch, G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents / G. Heusch // *Br J Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153. – № 8. – P. 1589-1601.
52. Horan, M.J. Calcereous aortic stenosis and coronary artery disease / M.J. Horan, A.R. Barnes // *Am J Med Sci.* – 1948. – Vol. 215. – № 4. – P. 451 – 455.
53. Iung, B. Interface between valve disease and ischaemic heart disease / B. Iung // *Heart.* – 2000. – Vol. 84. – № 3. – P. 347-352.
54. Joannides, R. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo / R. Joannides, W.E. Haefeli, L. Linder [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – № 5. – P. 1314-1319.
55. Julius, B.K. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts / B.K. Julius, M. Spillmann, G. Vassalli [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – № 4. – P. 892-898.
56. Kaufmann, P. Coronary artery dimensions in primary and secondary left ventricular hypertrophy / P. Kaufmann, G. Vassalli, S. Lupi-Wagner, R. Jenni, O.M. Hess // *J Am Coll Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – № 3. – P. 745-50.
57. Kimball, B.P. Comparison of proximal left anterior descending and circumflex coronary artery dimensions in aortic valve stenosis and hypertrophic cardiomyopathy / B.P. Kimball, V. LiPrete, S. Bui, E.D. Wigle // *Am J Cardiol.* – 1990. – Vol. 65. – № 11. – P. 767-71.
58. Knuuti, J. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – № 3. – P. 407-477.
59. Kuchulakanti, P. Safety of percutaneous coronary intervention alone in symptomatic patients with moderate and severe valvular aortic stenosis and coexisting coronary artery disease: analysis of results in 56 patients / P. Kuchulakanti, S.W. Rha, L.F. Satler [et al.] // *J Invasive Cardiol.* – 2004. – Vol. 16. – № 12. – P. 688-91.
60. Kvidal, P. Observed and relative survival after aortic valve replacement / P. Kvidal, R. Bergström, L.G. Hörte, E. Ståhle // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – № 3. – P. 747-56.

61. Kvitting, J.P. Flow patterns in the aortic root and the aorta studied with time-resolved, 3-dimensional, phase-contrast magnetic resonance imaging: implications for aortic valve-sparing surgery / J.P. Kvitting, T. Ebbers, L. Wigström [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2004. – Vol. 12. – № 6. – P. 1602-1607.
62. Lunardi, M. Physiological versus angiographic guidance for myocardial revascularization in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation / M. Lunardi, R. Scarsini [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8. – № 22. – P. e.012618.
63. Mayr, B. Transcatheter aortic valve implantation and off-pump coronary artery bypass surgery: an effective hybrid procedure in selected patients / B. Mayr, C. Firschke, M. Erlebach [et al.] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2018. – Vol. 27. – № 1. – P. 102-107.
64. Michail, M. Pathophysiological coronary and microcirculatory flow alterations in aortic stenosis / M. Michail, J. Davies, J. Cameron, K. Parker, A. Brown // *Nature Reviews Cardiology.* – 2018. – Vol. 15. – № 7. – P. 420-431.
65. Morrison, G.W. Incidence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease / G.W. Morrison, R.D. Thomas, S.F. Grimmer, P.N. Silverton, D.R. Smith // *Br Heart J.* – 1980. – Vol. 44. – № 6. – P. 630-637.
66. Mureddu, G.F. Compensatory or inappropriate left ventricular mass in different models of left ventricular pressure overload: comparison between patients with aortic stenosis and arterial hypertension / G.F. Mureddu, G. Cioffi, C. Stefanelli, A. Boccanelli, G. de Simone // *J Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – № 3. – P. 642-649.
67. Nai Fovino, L. Incidence and feasibility of coronary access after transcatheter aortic valve replacement / L. Nai Fovino, A. Scotti, M. Massussi [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2020. – Vol. 96. – № 5. – P. 535-541.
68. Nakib, A. The degree of coronary atherosclerosis in aortic valvular disease / A. Nakib, C.W. Lillehei, J.E. Edwards // *Arch Pathol.* – 1965. – Vol. 80. – № 5. – P. 517-520.
69. Namani, R. Effects of myocardial function and systemic circulation on regional coronary perfusion / R. Namani, L.C. Lee, Y. Lanir [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2020. – Vol. 128. – № 5. – P. 1106-1122.

70. Nishimura, R.A. American college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: 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.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – № 22. – P. 57-185.
71. Nishimura, R.A. ACC/AHA task force members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: 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.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – № 23. – P. 521-643.
72. Nkomo, V.T. Burden of valvular heart diseases: a population-based study / V.T. Nkomo, J.M. Gardin, T.N. Skelton [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – № 9540. – P. 1005-11.
73. Okahara, K. Upregulation of prostacyclin synthesis-related gene expression by shear stress in vascular endothelial cells / K. Okahara, B. Sun, J. Kambayashi // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1998. – Vol. 18. – № 12. – P. 1922-1926.
74. 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.] // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 77. – № 4. – P. 450-500.
75. Oz, F. Relationship between brachial artery flow-mediated dilation, carotid artery intima-media thickness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease / F. Oz, A. Elitok, A.K. Bilge, F. Mercanoglu, H. Oflaz // Cardiol Res. – 2012. – Vol. 3. – № 5. – P. 214-221.
76. Paradis, J. Aortic stenosis and coronary artery disease: what do we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment algorithms / J. Paradis, J. Fried, T. Nazif [et al.] // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35. – № 31. – P. 2069-2082.

77. Paulus, W.J. Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans / W.J. Paulus, P.J. Vantrimpont, A.M. Shah // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – № 8. – P. 2119-2126.
78. Pellegrino, T. Relationship between brachial artery flow-mediated dilation and coronary flow reserve in patients with peripheral artery disease / T. Pellegrino, G. Storto, P.P. Filardi [et al.] // *J Nucl Med*. – 2005. – Vol. 46. – № 12. – P. 1997-2002.
79. Pesarini, G. Functional assessment of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: influence of pressure overload on the evaluation of lesions severity / G. Pesarini, R. Scarsini, C. Zivelonghi [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2016. – Vol. 9. – № 11. – P. e004088.
80. Pibarot, P. Improving assessment of aortic stenosis / P. Pibarot, J.G. Dumesnil // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol. 60. – № 3. – P. 169-180.
81. Pirelli, L. Hybrid minimally invasive approach for combined obstructive coronary artery disease and severe aortic stenosis / L. Pirelli, N.C. Patel, J.S. Scheinerman [et al.] // *Innovations (Phila)*. – 2020. – Vol. 15. – № 2. – P. 131-137.
82. Poggianti, E. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction / E. Poggianti, L. Venneri, V. Chubuchny [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2003. – Vol. 41. – № 1. – P. 136-141.
83. Rajappan, K. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries / K. Rajappan, O.E. Rimoldi, D.P. Dutka [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – № 4. – P. 470-476.
84. Rapp, A.H. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris / A.H. Rapp, L.D. Hillis, R.A. Lange, J.E. Cigarroa // *Am J Cardiol*. – 2001. – Vol. 87. – № 10. – P. 1216-1217.
85. Roberts, W.C. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve / W.C. Roberts // *Am J Cardiol*. – 1983. – Vol. 51. – № 6. – P. 1005-1028.
86. Rolandi, M.C. Transcatheter replacement of stenotic aortic valve normalizes cardiac-coronary interaction by restoration of systolic coronary flow dynamics as assessed by wave intensity analysis / M.C. Rolandi, E.M. Wiegerinck, L. Casadonte [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2016. – Vol. 9. – № 4. – P. 002356.

87. Santana, O. Staged percutaneous coronary intervention and minimally invasive valve surgery: results of a hybrid approach to concomitant coronary and valvular disease / O. Santana, M. Funk, C. Zamora [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2012. – Vol. 144. – № 3. – P. 634-639.
88. Santana, O. Outcomes of a hybrid approach of percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive aortic valve replacement / O. Santana, S. Xydas, R.F. Williams [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2017. – Vol. 9. – № 7. – P. 569-574.
89. Schumm, J. In patients with aortic stenosis increased flow-mediated dilation is independently associated with higher peak jet velocity and lower asymmetric dimethylarginine levels / J Schumm, S. Luetzkendorf, W. Rademacher [et al.] // *Am Heart J.* – 2011. – Vol. 161. – № 5. – P. 893-899.
90. Evangelista, A. Comments on the 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease / A. Evangelista, J.A. San Román, F. Calvo // *Rev Esp Cardiol.* – 2018. – Vol. 71. – № 2. – P. 67-73.
91. Seiler, C. Severe aortic stenosis without left ventricular hypertrophy: prevalence, predictors, and short-term follow up after aortic valve replacement / C Seiler, R. Jenni // *Heart.* – 1996. – Vol. 76. – № 3. – P. 250-255.
92. Sen, S. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study / S. Sen, J. Escaned, I.S. Malik [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – № 15. – P. 1392-1402.
93. Singh, G.K. Prevalence of aortic valve stenosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and effect on long-term outcome / G.K. Singh, P. van der Bijl, L. Goedemans [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2021. – Vol. 153. – P. 30-35.
94. Singh, V. The Role of impella for hemodynamic support in patients with aortic stenosis / V. Singh, R. Mendirichaga, I. Inglessis-Azuaje, I.F. Palacios, W.W. O'Neill // *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* – 2018. – Vol. 20. – № 6. – P. 44.
95. Søndergaard, L. SURTAVI trial investigators. 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.

96. Stähli, B.E. Fractional flow reserve evaluation in patients considered for transfemoral transcatheter aortic valve implantation: a case series / B.E. Stähli, W. Maier, R. Corti, T.F. Lüscher, L.A. Altwegg // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 123. – № 4. – P. 234-239.

97. Stewart, B.F. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular health study / B.F. Stewart, D. Siscovick, B.K. Lind [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1997. – Vol. 29. – № 3. – P. 630-634.

98. The Criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed Little, Brown & Co; Boston, Mass: 1994: 253–256.

99. Tonino, P.A. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention / P.A. Tonino, B. De Bruyne, N.H. Pijls [et al.] // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360. – № 3. – P. 213-224.

100. Vahanian, A. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / A. Vahanian, F. Beyersdorf, F. Praz [et al.]; // *Eur Heart J*. – 2022. – Vol. 43. – № 7. – P. 561-632.

101. Vahanian, A. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg*. – Vol. 42. – № 4. – P. S1-44.

102. van Nunen, L.X. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial / L.X. van Nunen, F.M. Zimmermann, P.A. Tonino [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 10006. – P. 1853-1860.

103. van 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.
104. 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. 017194.
105. Villari, B. Regression of coronary artery dimensions after successful aortic valve replacement / B. Villari, O.M. Hess, C. Meier [et al.] // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85. – № 3. – P. 972-978.
106. Wendt, D. Management of high-risk patients with aortic stenosis and coronary artery disease / D. Wendt, P. Kahlert, T. Lenze [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Vol. – 95. – № 2. – P. 599-605.
107. Wiegerinck, E.M. Impact of aortic valve stenosis on coronary hemodynamics and the instantaneous effect of transcatheter aortic valve implantation / E.M. Wiegerinck, T.P. van de Hoef, M.C. Rolandi [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2015. – Vol. 8. – № 8. – P. 002443.
108. Yan, A.T. Association between cardiovascular risk factors and aortic stenosis: the CANHEART aortic Stenosis study / A.T. Yan, M. Koh, K.K. Chan [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 69. – № 12. – P. 1523-1532.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

## Рисунки

Рисунок 1 – Нарушение коронарной микроциркуляции при стенозе аортального клапана.....	18
Рисунок 2 – Дизайн исследования.....	35
Рисунок 3 – Общая частота встречаемости стеноза аортального клапана среди пациентов с острым коронарным синдромом за период 2018-2020 гг.....	50
Рисунок 4 – Ежегодная частота стеноза аортального клапана .....	50
Рисунок 5 – Частота встречаемости различной степени стеноза аортального клапана за 3-х летний период наблюдения.....	51
Рисунок 6 – Частота подъема сегмента ST у пациентов с острым коронарным синдромом и стенозом аортального клапана .....	52
Рисунок 7 – Госпитальная летальность.....	53
Рисунок 8 – Кумулятивная выживаемость в течение 12-ти месяцев после острого коронарного синдрома.....	54
Рисунок 9 – Анализ частоты развития острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST.....	55
Рисунок 10 – Острая сердечная недостаточность с отеком легких на момент госпитализации.....	56
Рисунок 11 – Группы пациентов с интактными или значимо не стенозированными коронарными артериями.....	56
Рисунок 12 – Группы пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.....	57
Рисунок 13 – Острые окклюзии коронарных артерий.....	59
Рисунок 14 – Количество пациентов, которым не проводилось чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий .....	60
Рисунок 15 – Острая сердечная недостаточность после чрескожного коронарного	

вмешательства со стентированием коронарных артерий.....	61
Рисунок 16 – Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.....	61
Рисунок 17 – Длительность пребывания в стационаре .....	62
Рисунок 18 – Хроническая сердечная недостаточность. Функциональный класс 2 по NYHA и выше в течение 12-ти месяцев.....	63
Рисунок 19 – Показатели кумулятивной выживаемости пациентов со стенозом аортального клапана, перенесших/не переносивших чрескожное коронарное вмешательство .....	64
Рисунок 20 – Усредненный период между выпиской из регионального сосудистого центра и госпитализацией в кардиохирургический центр.....	65
Рисунок 21 – 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.....	66

### Таблицы

Таблица 1 – Частота стеноза аортального клапана среди пациентов с острым коронарным синдромом в сравнении с общей популяцией.....	12
Таблица 2 – Результаты чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стенозом аортального клапана по данным мировой литературы.....	25
Таблица 3 – Конечные точки первого этапа клинической части исследования.....	33-34
Таблица 4 – Течение острого коронарного синдрома, особенности поражения коронарных артерий, выполненные вмешательства в целом по изучаемой группе пациентов.....	36
Таблица 5 – Распределение групп по возрасту, половой принадлежности и антропометрическим показателям.....	37
Таблица 6 – Исходные клинические данные и сопутствующие состояния .....	38-39

Таблица 7 – Структура исходно принимаемой медикаментозной терапии.....	40
Таблица 8 – Сравнение данных трансторакальной эхокардиографии.....	41-42
Таблица 9 – Исходные анамнестические и анатомические данные 1 и 2 групп, касающиеся порока аортального клапана.....	42
Таблица 10 – Оценка функционального класса стенокардии согласно рекомендациям Российского кардиологического общества.....	44
Таблица 11 – Оценка тяжести стеноза аортального клапана .....	46
Таблица 12 – Показатели госпитализации пациентов с диагнозом острый коронарный синдром в период с 2018 по 2020 гг.....	49
Таблица 13 – Топография поражения коронарных артерий.....	58
Таблица 14 – Многомерное моделирование пропорционального риска Кокса.....	67