

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

УДК: 616.1

Поисковые научные исследования
утверждены приказом по НИИ КПССЗ
№ 112 от 07.04.2020 г.

№ госрегистрации

АААА-А20-120052890005-2 от 20.05.2020



«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ

«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний», академик РАН,
профессор, д.м.н.

О.Л. Барбараш

«27» января 2023 г.

ОТЧЕТ
по результатам поисковых научных исследований

«Разработка новых технических, тактических и стратегических подходов к
эндovasкулярной диагностике и лечению атеросклероза»

(заключительный)

Шифр темы № 0419-2020-0003

Руководитель темы, д.м.н.

В. И. Ганюков

Кемерово 2023

Заведующий отделом хирургии сердца
и сосудов, д.м.н.

Руководитель

подпись, дата

В. И. Ганюков

Ответственные исполнители

заведующий лабораторией
рентгенэндоваскулярной и
реконструктивной хирургии сердца и
сосудов, д. м. н.

26.01.23
подпись, дата

Р. С. Тарасов

младший научный сотрудник
лаборатории рентгенэндоваскулярной
и реконструктивной хирургии сердца
и сосудов

26.01.23
подпись, дата

И.Е. Верещагин

лаборант-исследователь лаборатории
рентгенэндоваскулярной и
реконструктивной хирургии сердца и
сосудов

23.01.23
подпись, дата

А. Б. Нишионов

научный сотрудник
рентгенэндоваскулярной и
реконструктивной хирургии сердца и
сосудов, к.м.н

26.01.23
подпись, дата

Н. А. Кочергин

врач рентгенэндоваскулярной
диагностики и лечения

23.01.23
подпись, дата

И.В. Ганюков

ведущий научный сотрудник
лаборатории анестезиологии,
реаниматологии и патофизиологии
критических состояний

23.01.23
подпись, дата

Е.В. Григорьев

заведующий лабораторией геномной
медицины

26.01.23
подпись, дата

А.В. Понасенко

младший научный сотрудник
лаборатории анестезиологии,
реаниматологии и патофизиологии
критических состояний

26.01.23
подпись, дата

А.А. Ивкин

младший научный сотрудник
лаборатории геномной медицины

26.01.23
подпись, дата

А.В. Целокина

заведующий лабораторией
критических состояний, д.м.н.

26.01.23
подпись, дата

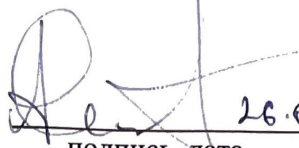
Д.Л. Шукевич

заведующий лабораторией пороков
сердца, д. м. н.

26.01.23
подпись, дата

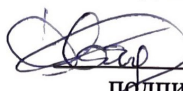
А.В. Евтушенко

старший научный сотрудник
лаборатории лабораторией пороков
сердца, к.м.н.


26.01.23
подпись, дата


А.Н.Стасев

Врач сердечно-сосудистый хирург


26.01.23
подпись, дата

И.В. Двадцатов

Заведующий отделом клинической
кардиологии, д.м.н., доцент


26.01.23
подпись, дата

В.В.Кашталап

СОДЕРЖАНИЕ		стр
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		5
РЕФЕРАТ		8
Глава 1. Выбор метода реваскуляризации у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST высокого риска в рамках ранней инвазивной стратегии		10
Глава 2. ЭКМО против баллонной контрпульсации при ЧКВ высокого риска у пациентов ОКСбпST		19
Глава 3. Комплексный анализ функциональной и морфологической значимости и уязвимости атеросклеротической бляшки		27
Глава 4. Оптимизация результата транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов низкого хирургического риска.		44
Глава 5. Полная реваскуляризация миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST посредством коронарного шунтирования.		76
Глава 6. Алармины (циркулирующая ДНК, микро РНК и митохондриальная ДНК) – кандидатные маркеры прогнозирования и оценки эффективности превентивной интенсивной терапии персистирующей полиорганной недостаточности		82
Глава 7. Защита головного мозга в кардиохирургии – стратегия профилактики		94
Глава 8. Сравнительный анализ безопасности и эффективности имплантации митральных биопротезов и реконструкции митрального клапана у пациентов старшей возрастной группы.		107
Глава 9. Комплексное лечение пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена с применением ЛНП-афереза и медикаментозной терапии		114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		120
Список литературы		122
Приложение 1. Список научных трудов по теме НИР		144

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADQI - Acute dialysis quality initiative

BARC – классификация геморрагических осложнений (Bleeding Academic Research Consortium)

CAM-ICU - Confusion Assessment Method – Intensive Care Unit

CIRS - Cumulative Illness Rating Scale

COX – Cytochrome oxidase

DAMP – danger-associated molecular patterns

GAPDH - Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

MACCE - major adverse cardiac and cerebrovascular event

NADH – Nicotinamide adenine dinucleotide – hydrogen

PAMP – pathogen-associated molecular patterns

PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

ViMAC – эндоваскулярное протезирование «клапан в кальциноз» или “valve-in-mitral annular calcification”

ViR – эндоваскулярное протезирование «клапан в кольцо» или “valve-in-ring”

ViV – эндоваскулярное протезирование «клапан в клапан» или “valve-in-valve”

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АФК – активные формы кислорода

ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация

ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка;

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ВТК – ветвь тупого края;

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДВ – диагональная ветвь;

ДМН - дегенеративная митральная недостаточность

ДЛА – давление легочной артерии

ДСТ — дисплазия соединительной ткани

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИА – индекс атерогенности

ИК – искусственное кровообращение

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМТ – индекс массы тела
КАГ – коронароангиография;
КДР – конечно диастолический размер
КСР — конечно систолический размер
КШ – кардиогенный шок
ЛЖ – левый желудочек;
ЛП – левое предсердие;
МАК – минимальная альвеолярная концентрация
МК – митральный клапан;
МН — митральная недостаточность
МП КА- многососудистое поражение коронарных артерий
МПП – межпредсердная перегородка;
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография;
мтДНК – митохондриальная ДНК
МФА – мультифокальный атеросклероз
МЦП – механическая циркуляторная поддержка
НВЕ – нейроваскулярная единица
НИИ КПССЗ - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
ОБВ – общая бедренная вена;
ОКС – острый коронарный синдром
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП – острое повреждение почек
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОЦК – объем циркулирующей крови
ОЦП – острое церебральное повреждение
ОХС – общий холестерин
ПЖ – правый желудочек
ПКА – правая коронарная артерия;
ПНА – передняя нисходящая артерия;
ПНИ - поисковое научное исследование
ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция
ПОН – полиорганная недостаточность

ПП – правое предсердие
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СВО – системный воспалительный ответ
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СтЛКА – ствол левой коронарной артерии
СГХС - семейная гиперхолестеринемия
ТК – трикуспидальный клапан;
ТКФА – тонкокапсульная фиброатерома
ТГ - триглицериды
ТКФА – тонкокапсульная фиброатерома
ТСП – транссептальная пункция
ТЭМК - транссептальное эндоваскулярное протезирование митрального клапана
ФВ – фракция выброса
ФК — функциональный класс,
ФП — фибрилляция предсердий
ФМН - функциональная митральная недостаточность
ФЭД — фиброэластический дефицит
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЦВР – цереброваскулярные расстройства
ЦНС – центральная нервная система
ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство
ШКГ – шкала ком Глазго
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭКС – электрокардиостимулятор
Эхо-КГ – эхокардиография

РЕФЕРАТ

Отчет 146 с., 26 табл., 28 рис., 197 источников, 1 приложение

Ключевые слова: острый коронарный синдром, кардиогенный шок, чрескожное коронарное вмешательство, механическая циркуляторная поддержка, экстракорпоральная мембранная оксигенация, ишемическая болезнь сердца, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, виртуальная гистология, нестабильная бляшка, тонкокапсульная фиброатерома, оптическая когерентная томография, транскатетерная имплантация клапанов, аортальный клапан, митральный клапан, транскатетерное репротезирование клапанов, баллонная ангиопластика рестеноза коронарных стентов, экстренное коронарное шунтирование, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, многососудистое поражение, протезирование, пластика, опорное кольцо, результаты, старшая возрастная группа, митохондриальная ДНК, полиорганная недостаточность, операции на сердце, искусственное кровообращение, нейропротекция, церебропротективная терапия, врожденные пороки сердца, ишемия, реперфузия, компоненты донорской крови, гемотрансфузия, делирий, системный воспалительный ответ, дислипидемия, очень высокий сердечно-сосудистый риск, ингибиторы PCSK9, алирокумаб, эффективность и безопасность комбинированной терапии

Цель работы:

1. Проанализировать госпитальные и отдаленные (12 месяцев) результаты чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у пациентов острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) с многососудистым поражением коронарных артерий (МП КА), в том числе у пациентов с кардиогенным шоком (КШ), с обоснованием применения данного подхода при реваскуляризации миокарда;
2. Проанализировать госпитальные и отдаленные (12 месяцев) результаты чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у пациентов ишемической болезни сердца (ИБС) с многососудистым поражением коронарных артерий (МП КА) с обоснованием применения данного подхода при реваскуляризации миокарда;
3. Обосновать прогностическое значение применения внутрисосудистых методов визуализации на коронарном русле и аортокоронарных шунтах у больных хронической ишемической болезнью сердца.
4. Оценить безопасность и эффективность транскатетерного протезирования аортального клапана по методу «клапан-в-клапан» у пациентов с дисфункцией биопротеза в аортальной

позиции на основе анализа результатов первых процедур эндоваскулярного репротезирования в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний;

5. На примере клинического случая продемонстрировать возможность применения баллонной ангиопластики у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и рестенозом ранее имплантированных коронарных стентов;

6. Оценить уровень мтДНК в сыворотке пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство.

7. Установить влияние отказа от применения компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения у детей с септальными врожденными пороками сердца (ВПС) при выполнении хирургической коррекции как метода, ограничивающего церебральное повреждение и системный воспалительный ответ.

8. Провести сравнительный анализ непосредственных результатов реконструкции и протезирования митрального клапана у пациентов старшей возрастной группы

9. Оценить на протяжении 6 месяцев наблюдения у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском эффективность и безопасность применения комбинированной липидснижающей терапии с ингибитором PCSK9 в составе.

Рекомендации по внедрению. Новая медицинская технология может быть внедрена в клиническую практику сердечно – сосудистых отделений, выполняющих коронарное шунтирование, чрескожные коронарные вмешательства, транскатетерное протезирование и имеющих в арсенале аппарат экстракорпоральной мембранной оксигенации

Область применения: Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение, кардиология, сердечно-сосудистая хирургия, анестезиология и реаниматология

Глава 1. Выбор метода реваскуляризации у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST высокого риска в рамках ранней инвазивной стратегии

Кардиогенный шок осложняет течение острого коронарного синдрома в 4-10% случаев и сопровождается летальностью до 50% [1, 4].

Один из вариантов искусственного кровообращения - вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) применяется для механической циркуляторной поддержки (МЦП) в случае кардиогенного шока и используется у пациентов резистентных к стандартному лечению (инотропные средства, инфузионная терапия, внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК)) [2-4]. При ЭКМО забор крови осуществляется при помощи центрифужного насоса через канюлю, установленную в правое предсердие и нижнюю полую вену. После прохождения через мембранный оксигенатор кровь, насыщенная кислородом, возвращается в аорту по артериальной канюле. В случае кардиогенного шока с бивентрикулярной недостаточностью и гипоксией ЭКМО, по сравнению с другими устройствами МЦП, может обеспечить более полную циркуляторную поддержку кровообращения, поскольку замещает как насосную функцию сердца, так и газообмен в легких [2]. Оборудование ЭКМО компактно, может использоваться в рентгеноперационной и у кровати больного в блоке интенсивной терапии. Положительной особенностью ЭКМО является возможность продленного использования поддержки до 14 суток. Также, подключение к ЭКМО при достаточном опыте работы и организации процесса занимает не более 20 минут, что очень важно при критическом состоянии больного. Тем не менее, инвазивность, риск геморрагических осложнений, необходимость привлечения анестезиолога-перфузиолога, отсутствие однозначной доказательной базы эффективности и безопасности являются ограничивающими моментами для широкого использования представляемого крайне перспективного метода лечения КШ.

Цель применения кратковременных устройств МЦП (и в том числе ЭКМО) при кардиогенном шоке: это устранение гипоксемии, гипоперфузии и органопротекция [2, 5]. Конечной лечебной задачей является восстановление работы органов и систем с последующим выздоровлением больного («мост к выздоровлению»), а если отлучение от кратковременных устройств циркуляторной поддержки невозможно, рассматривается возможность применения устройств длительной МЦП с последующей трансплантацией сердца («мост к трансплантации») [5].

В настоящем обзоре, посвященном использованию ЭКМО при КШ у больных ОКС, будут освещены современные рекомендации по данному вопросу и доказательная база, обосновывающая применение ЭКМО. Авторы также представят результаты лечебной

стратегии чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) высокого риска при поддержке ЭКМО, выполненной в рамках деятельности НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово), учреждения, где накоплен наибольший опыт применения ЧКВ в сочетании с ЭКМО в России. Завершит обзор оригинальная точка зрения авторов по обсуждаемой теме.

Современные рекомендации и доказательная база применения ЭКМО при КШ у больных ОКС

Современные европейские рекомендации по реваскуляризации 2018 года [3] и европейские рекомендации по лечению ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) 2020 года [4] предлагают применять кратковременно устройства МЦП для пациентов с КШ без эффекта от традиционной терапии. Класс рекомендаций Ib (данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности) и они основаны на мнении экспертов и/или результатах небольших, ретроспективных исследований, регистров (уровень доказательности рекомендаций – C).

В литературе имеют место сообщения о положительном влиянии ЭКМО в качестве устройства, обеспечивающего кардиопульмональную поддержку у пациентов с рефрактерным КШ [2, 5-7]. Все исследования носят не рандомизированный, ретроспективный и/или регистровый характер.

Такаяма Н, et al. (2012) [5] в своем ретроспективном анализе продемонстрировал выживаемость 49% при использовании механических устройств вспомогательного кровообращения или ЭКМО. Авторы пришли к выводу, что в современной клинической практике примерно половина пациентов с рефрактерным КШ, которым применялись механические устройства вспомогательного кровообращения, выживают. В последующем, половина из выживших нуждаются в имплантируемых системах искусственного кровообращения для обеспечения периода ожидания трансплантации сердца.

Shmidt M, et al (2015) [7] показали регистровые данные о 42% летальности у 3846 пациентов с рефрактерным шоком при использовании ЭКМО. Также группа исследователей на основе анализа факторов риска ассоциированных с летальностью разработали калькулятор прогноза неблагоприятного исхода (www.save-score.com) у пациентов с КШ при применении МЦП в виде ЭКМО.

Ввиду отсутствия прямых доказательств эффективности ЭКМО при КШ, основанных на результатах рандомизированных исследований, можно было бы экстраполировать положительные эффекты применения других устройств МЦП на возможность получения подобного эффекта от ЭКМО. Но, к сожалению, более или менее

значимые научные проекты МЦП без использования ЭКМО не поддерживают гипотезу об их принципиальном положительном влиянии на клинические исходы [8-10].

Так в метаанализе четырех рандомизированных исследований, тестирующих устройства МЦП (TandemHeart или Impella) против ВАБК у больных инфарктом миокарда (ИМ), осложненным КШ, Thiele H, et al. (2017) [8] в группе МЦП не получил преимуществ в выживаемости к 30 дню наблюдения. В связи с чем авторы были вынуждены сделать вывод о том, что результаты метаанализа не поддерживают рутинное применение МЦП у пациентов с ИМ, осложненным КШ.

Schrage B, et al. (2019) [9] сравнивал Impella и ВАБК в исследовании с использованием методов псевдорандомизации. Критерии включения и исключения были аналогичны рандомизированному исследованию IABP-SHOCK II, в котором, как известно, в популяции больных ИМ с КШ не была получена достоверная разница по первичной конечной точке между лечебной стратегией с и без применения ВАБК. Так же авторы не выявили различия в смертности от всех причин между группами Impella и ВАБК к 30 дню наблюдения. С учетом идентичности групп пациентов в данном научном анализе и в исследовании IABP-SHOCK II, а также отсутствии влияния на выживаемость, Impella в сравнении с ВАБК и ВАБК в сравнении с консервативным лечением (IABP-SHOCK II), соответственно, можно экстраполировать, что и Impella не будет иметь преимуществ и перед медикаментозным лечением.

Современное исследование Dhruva S, et al. (2020) [10] включило большое количество пациентов с ИМ и КШ в группы Impella и ВАБК (по 1680 пациентов). К ретроспективным данным был применен статистический анализ псевдорандомизации – propensity matched analyses. Результаты были полностью в пользу ВАБК по двум основным конечным точкам. Летальность (45.0% против 34.1%, $P < .001$) и выраженные госпитальные геморрагические осложнения (31.3% против 16.0%, $P < .001$) были достоверно выше в группе Impella. Причем достоверная разница в пользу ВАБК сохранялась не только между основными группами исследования, но и в подгруппах больных, где начало МЦП было перед процедурой ЧКВ и где поддержка использовалась уже после стентирования.

Европейские рекомендации по лечению ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) 2020 года [4] в дополнениях (Supplementary Table 6) показывают значительное количество исследований, которые заканчиваются в 2021-2023 годах, посвященных именно изучению роли ЭКМО в лечении ИМ, осложненного КШ. Заслуживают внимания исследования: ANCHOR (NCT04184635) в котором сравниваются ЭКМО+ВАБК против традиционного метода поддержки с окончанием набора (n=400) в 2023 году; ESCMO-CS (NCT02301819) в котором сравниваются ЭКМО против традиционного метода поддержки с окончанием

набора (n=120) в 2021 году; EUROSHOCK (NCT03813134) в котором сравниваются ЭКМО+ЧКВ против ЧКВ с окончанием набора (n=428) в 2023 году.

Таким образом, на настоящем уровне знаний, место устройств МЦП в общем и ЭКМО в частности в лечении КШ при ОКС не определено. Рекомендации не убедительно предлагают использовать средства МЦП в качестве кратковременного подхода при отсутствии эффекта от традиционной терапии с надеждой на купирование гипоксии, гипоперфузии и повреждения органов с последующим выздоровлением или подготовкой к использованию долговременных устройств МЦП или трансплантации сердца. К 2023 году возможно получение более определенных научных данных на основании завершения проводимых в настоящее время исследований, многие из которых посвящены тестированию МЦП при помощи ЭКМО.

Опыт применения ЭКМО у больных ОКС в НИИ КПССЗ

В рамках клинической работы ФГБНУ НИИ КПССЗ с 2011 года ЭКМО используется в качестве устройства МЦП при ЧКВ высокого риска у больных различными формами ишемической болезни сердца. Основной клинической ситуацией, где применялась ЭКМО, было ЧКВ высокого риска у больных ОКСбпST без КШ при многососудистом поражении. На основании клинических данных был опубликован ряд научных работ [11-20].

Основным показанием для применения ЭКМО у наших пациентов была необходимость в гемодинамической поддержке ЧКВ высокого риска для предотвращения гемодинамического коллапса в течение процедуры в результате длительной тяжелой ишемии как результат технически сложного стентирования. В начале нашей работы мы ориентировались на показания для ЭКМО, отраженные в Американском консенсусе экспертов от 2015 года [2]. В последующем мы расширили показания к применению ЭКМО у пациентов, которым планируется ЧКВ высокого риска, используя свой собственный подход. ЭКМО применялось у пациентов с ОКС, которым кардиокоманда отказывала в любом виде традиционной реваскуляризации (ЧКВ без гемодинамической поддержки или коронарное шунтирование) при наличии двух из трех признаков [13, 14, 20]:

- **1) технически сложная процедура ЧКВ** (многососудистое поражение и/или, бифуркационный стеноз и/или, хроническая окклюзия коронарных артерий и/или, значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) и/или, извитая целевая артерия и/или, кальциноз целевого стеноза);
- **2) кровоснабжение большого объема жизнеспособного миокарда** целевыми артериями (на основании оценки **Jeopardy score** при показателе ≥ 8 баллов) [21];
- **3) низкая (ФВ<35%) глобальная сократительная способность** левого желудочка.

Материалы и методы

В анализе представлен материал применения ЭКМО при ЧКВ высокого риска у больных с ОКСбпСТ без кардиогенного шока при многососудистом поражении (n=29) и у пациентов ИМпСТ с кардиогенным шоком (n=3).

В исследование [14] включены 53 пациента с диагнозом ОКСбпСТ без КШ с многососудистым поражением коронарных артерий, которым выполнено ЧКВ высокого риска в условиях ЭКМО. В зависимости от стратегии реваскуляризации сформированы две группы пациентов. В первую группу включены больные, которым выполнялось ЧКВ с поддержкой ЭКМО (n=29), а в качестве группы сравнения – пациенты с реализованной стратегией ЧКВ при поддержке ВАБК (n=24). Первичная конечная точка состояла из комбинированной конечной точки ((MACCE) major adverse cardiac and cerebrovascular event), включающей серьезные неблагоприятные кардиоваскулярные события: смерть от всех причин, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), повторная реваскуляризация миокарда на протяжении 30 дней и 12 месяцев. В качестве вторичных конечных точек оценивались: успешный результат ЧКВ, резидуальный балл по шкале SYNTAX, большие кровотечения по шкале BARC 3 и более степени в течение госпитального периода, повторная реваскуляризация, инфаркт миокарда, смерть от всех причин, ОНМК.

Группы пациентов формировались ретроспективно, последовательно, вариант поддержки был выбран без учета клинического статуса, в зависимости от ситуационных организационных возможностей. Основными критериями включения в исследование были: отказ кардиокоманды в традиционных методах реваскуляризации (ЧКВ без поддержки и коронарное шунтирование) и два (и более) критерия ЧКВ высокого риска, представленных выше.

Если составить примерный образ пациента, вошедшего в исследование, он может быть таковым: мужчина 70 лет с диагнозом ОКСбпСТ высокого риска с низкой фракцией выброса (ФВ=44%, но без клинических признаков КШ), многососудистым поражением коронарного русла (SYNTAX Score=32) в сочетании со стенозом СтЛКА, который имеет анамнез артериальной гипертензии и ИМ.

Отличительные особенности процедур ЧКВ высокого риска с поддержкой ЭКМО: достоверно большее время проведения процедуры ЧКВ+ЭКМО, что обусловило возможность безопасного выполнения более полной реваскуляризации, с большим числом имплантированных стентов и меньшим показателем резидуального SYNTAX Score.

Результаты. К 30 дню наблюдения зарегистрировано достоверно большее число геморрагических осложнений BARC 3А и более в группе ЧКВ+ЭКМО (75,6% против

17,6%, $P=0.0002$). В таблице 1 представлены 12 месячные результаты сопоставления стратегий ЧКВ+ЭКМО против ЧКВ+ВАБК у больных ОКСбпСТ, которым было отказано в традиционной реваскуляризации. К 12 месяцам наблюдения получена достоверная разница по числу серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в пользу технологии ЧКВ+ЭКМО (24% против 54%, $P=0.04$). Также на годовом этапе наблюдения отмечена тенденция в пользу стратегии ЧКВ+ЭКМО по числу смертей от всех причин (13,6% против 29,2%, $P=0.4$). Для того, чтобы проанализировать уровень 30 дневной смертности в группе ЧКВ+ЭКМО, который был равен в нашем анализе 13,6%, можно сопоставить этот результат с литературными данными, где в регистре больных с ОКСбпСТ с сопоставимой степенью тяжести поражения коронарного русла госпитальная летальность при консервативном лечении составила 28% [22].

Таблица 1. 12 месячные результаты реваскуляризации в группах больных ОКСбпСТ, вошедших в сравнительный анализ стратегий ЧКВ+ЭКМО против ЧКВ+ВАБК.

Показатели	ЧКВ ВАБК (n=24)	ЧКВ ЭКМО (n=29)	p
Первичная конечная точка			
МАССЕ (неблагоприятные кардиоваскулярные события), n (%)	13 (54)	7 (24)	0,04
Вторичные конечные точки			
Повторная реваскуляризация миокарда, n (%)	5 (20,8)	2 (6,8)	0,2
ИМ, n (%)	5 (20,8)	3 (10,3)	0,4
Смерть от всех причин, n (%)	7 (29,2)	4 (13,6)	0,1
ОНМК, n (%)	2 (8,32)	2 (6,8)	1,0

По результатам проведенного анализа было сделано заключение: сравнительный анализ результатов исследования выявил преимущество ЭКМО поддержки перед ВАБК при ЧКВ высокого риска. Наилучшие результаты продемонстрированы по числу случаев полной реваскуляризации миокарда (34,4% пациентов в группе ЧКВ ЭКМО против 4,1% ЧКВ ВАБК $p=0,007$), что отразилось на показателях более низкого резидуального балла по шкале SYNTAX в группе ЧКВ ЭКМО (ЧКВ ЭКМО 8 [3;16] против 19,2[13,5;22] ЧКВ ВАБК $p=0,0001$) и в конечном счете реализовалось в достоверной разнице по числу МАССЕ (ЧКВ ЭКМО 24% против 54% ЧКВ ВАБК $p=0,04$) на годовом этапе наблюдения. Однако

применение ЭКМО сопровождается большим риском геморрагических осложнений по сравнению с ВАБК.

Пациентов с КШ, у которых мы выполняли ЧКВ в условиях ЭКМО, в нашей клинической работе было ограниченное количество, в связи с организационными проблемами выполнения экстренной реваскуляризации с применением МЦП [11]. Тем не менее, приведем результаты трех таких процедур. Средний возраст больных составил 67 ± 13 лет, двое из них были мужчины. КШ развился на фоне ИМпСТ со сроком от начала симптомов более 12 часов, при поступлении ФВ была сниженной (в среднем $38,3 \pm 9\%$). При ангиографии выявлялось поражение трех и более коронарных артерий, при этом у 2 из трех больных найдено критическое стенозирование СтЛКА. Пациенты имели высокий риск неблагоприятного исхода при выполнении коронарного шунтирования (EuroSCORE II = $9,7 \pm 6,8\%$), и запредельный риск ЧКВ (SYNTAX Score = $38,8 \pm 13,3$). В результате применения технологии ЧКВ+ЭКМО, полная реваскуляризация выполнена у 2 пациентов, среднее число имплантированных стентов - $4,6 \pm 1,5$, один пациент скончался в госпитальный период времени, остальные были живы к 12 месяцам наблюдения без дополнительных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. С учетом результатов, не смотря на очень незначительную представленную серию наблюдений, мы заключаем, что ЧКВ+ЭКМО при КШ в группе больных ИМпСТ показывают оптимистичные предварительные результаты, которые требуют дальнейшего тестирования.

Обсуждение

В конце раздела, представляющего материалы ФГБНУ НИИ КПССЗ, считаем целесообразным поделиться практическими организационными и клиническими вопросами по проведению технологии ЧКВ высокого риска при поддержке ЭКМО пациентам ОКС:

- Организация, выполняющая ЧКВ+ЭКМО больным ОКС должна иметь в своем распоряжении 2 рентгеноперационные с учетом того, что процедура ЧКВ с гемодинамической поддержкой может занять 3-4 часа времени, на период которого рентгенхирургическая помощь больным ОКС не должна останавливаться.
- Для обеспечения экстренного вмешательства ЧКВ+ЭКМО в рентгеноперационной необходимо иметь «заряженный» аппарат (наготове), чтобы не тратить время на его сборку в случае необходимости. Это требование легко достижимо с учетом того, что в «заряженном» состоянии аппарат ЭКМО сохраняет стерильность системы в течении 2 месяцев, за которые система уходит на очередного больного;
- В клинике должна быть доступность в режиме 24/7 следующих специалистов: анестезиолог-перфузиолог, владеющий работой с аппаратом ЭКМО (лучше, чтобы это

были два-три штатных анестезиолога рентгенхирургии, как это организовано в ФГБНУ НИИ КПССЗ); врач ультразвуковой диагностики – с целью диагностики окклюзионно-стенотических изменений подвздошно-бедренного участка целевой артерии для установки канюли ЭКМО; сосудистый хирург – с целью ушивания места установки артериальной канюли ЭКМО, если эндоваскулярные устройства контроля места доступа не использовались;

- С учетом большого числа геморрагических осложнений, желательно проводить ушивание места доступа эндоваскулярным способом. Надежным подходом является использование на артериальный доступ двух устройств ProGlide с обязательным применением дополнительно одного устройства AngioSeal. Важно иметь опыт применения перечисленных ушивающих устройств. Как правило корректно владеет навыками бригада хирургов обеспечивающая процедуры эндоваскулярной имплантации аортального клапана, где применение ProGlide и AngioSeal является стандартом.

Таким образом, наш одноцентровый незначительный клинический опыт применения ЭКМО, в качестве сопровождения процедуры ЧКВ высокого риска в группе пациентов ОКС, как с КШ, так и со стабильной гемодинамикой (но с критическим поражением коронарных артерий и потенциальным риском развития КШ в течение процедуры ЧКВ) демонстрирует: 1) как минимум возможность использования технологии ЧКВ+ЭКМО в лечении представленной категории больных; 2) показывает положительный результат; 3) демонстрирует значимый уровень геморрагических осложнений, большинство из которых завершается переливанием компонентов крови, но, тем не менее, представляет угрозу безопасности пациента. Проведение процедуры ЧКВ+ЭКМО требует соблюдения ряда организационно-клинических требований для учреждения и бригады специалистов.

Применение ЭКМО при кардиогенном шоке (точка зрения)

В недавно опубликованном консенсусе Американских экспертов (2019, [23]) предложен оригинальный подход к классификации КШ, основанный на стадиях КШ, отражающихся в клинической картине состояния. Стадия А – это не КШ, а только высокий риск его развития. Стадия В – начало КШ: гипотония, без клинических признаков КШ. Стадия С – классический КШ: гипотония + гипоперфузия (холодный пот, бледность кожных покровов, снижение скорости выделения мочи). Стадия D – декомпенсированный КШ: традиционные методы лечения не оказывают эффекта, состояние пациента ухудшается. Стадия E – рефрактерный КШ: в условиях циркуляторного коллапса проводится сердечно-легочная реанимация.

Понятно, что максимальное число больных находятся в стадии А КШ, то есть не имеют КШ, но риск его развития достаточно велик. На наш взгляд, это как раз та группа

больных, которые имеют риск гемодинамического коллапса в течение процедуры ЧКВ высокого риска и как раз максимальную пользу от ЭКМО за счет полной кардиопульмональной поддержки на случай коллапса. Критерии выделения такой группы пациентов представлены выше (два из трех: $ФВ < 35$, Jeopardy score ≥ 8 баллов, технически сложная процедура ЧКВ). Понятно, что отсутствие показаний к ЧКВ при стадии А КШ не является основанием для применения МЦП.

Если в остальные клинические стадии КШ (В-Е) планируется ЧКВ и его проведение укладывается в определение ЧКВ высокого риска (два из трех: $ФВ < 35$, Jeopardy score ≥ 8 баллов, технически сложная процедура ЧКВ) то, на наш взгляд, ЭКМО также должно применяться. При терапии КШ без проведения реваскуляризации использование ЭКМО необходимо резервировать для ситуаций согласно современным рекомендациям [3, 4]: применять кратковременно устройства МЦП для пациентов с КШ без эффекта от традиционной терапии.

Таким образом, на наш взгляд, применение ЭКМО при ОКС осложненном КШ необходимо перед запланированным ЧКВ высокого риска с акцентом на группу больных со стадией А КШ (больные без КШ, но с высоким риском его развития), где кардиопульмональная поддержка ЭКМО является наиболее эффективной и носит профилактический характер, предотвращая развитие гемодинамического коллапса.

Глава 2. ЭКМО против баллонной контрпульсации при ЧКВ высокого риска у пациентов ОКСбпСТ

В большинстве случаев (~95%) основными причинами развития ишемической болезни сердца (ИБС) являются стабильный анатомический атеросклеротический и/или функциональный стеноз эпикардальных сосудов и/или микрососудистая дисфункция [24].

В России ИБС является самой частой нозологией среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, с которой обращаются в медицинские учреждения взрослое население: 28% случаев. Известно, что 40–50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60% случаев заболевание остается нераспознанным. Почти у половины больных с ОКС ИМ является первым проявлением ИБС [25].

Согласно данным проспективных исследований, операция коронарного шунтирования (КШ) в ряде случаев является предпочтительным методом реваскуляризации миокарда у пациентов с МП КА в сравнении с ЧКВ [26,27].

За последние десятилетия расширяются показания к ЧКВ у пациентов высокого риска, которое в ряде случаев, может быть единственным методом реваскуляризации миокарда [28].

Как КШ, так и ЧКВ имеют ряд ограничений. Кардиохирурги отказывают в реваскуляризации ссылаясь на риск, отражаемый шкалами EuroSCORE II и STS SCORE, а также высоким риском интраоперационных осложнений на фоне низкой глобальной сократительной способности левого желудочка. Также пациентам нередко отказывают в ЧКВ, ссылаясь на высокий балл по шкале Syntax, который отражает риск неблагоприятного исхода при технически сложном ЧКВ.

Таким образом, существует группа пациентов, которым отказывают в реваскуляризации ввиду высокого риска интра и послеоперационных осложнений при ЧКВ и КШ. Выходом в данной ситуации может быть ЧКВ с использованием гемодинамической поддержки аппаратом вспомогательного кровообращения.

Когда выбрана тактика в пользу ЧКВ у пациентов, попадающих под критерии ЧКВ высокого риска с целью профилактики нарушений гемодинамики, системной гипоперфузией Американским колледжем кардиологии, Американской кардиологической ассоциацией, Обществом сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции к использованию рекомендованы устройства механической поддержки кровообращения [29].

Существует ряд устройств поддержки кровообращения – внутриорральная баллонная контрпульсация (ВАБК), аксиллярный насос Impella, насосы центрифужного типа экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) и TandemHeart [30].

В настоящее время ВАБК является самым доступным аппаратом гемодинамической поддержки при ЧКВ. Насос Impella зарегистрирован в Российской Федерации, но учитывая высокую стоимость расходного материала, используется в клиниках крайне редко. Насос типа TandemHeart не зарегистрирован на территории Российской Федерации. Опыт применения аппарата ЭКМО у пациентов со стабильной стенокардией описан лишь в единичных клинических случаях. По данным рекомендаций по реваскуляризации миокарда от 2018 года, ЭКМО поддержка доказала свою эффективность у пациентов с кардиогенным шоком и при остановке сердца. В рекомендациях по реваскуляризации миокарда за 2020 год так же не отображается возможность использование ЭКМО поддержки при других формах ИБС [31,32,33]. Отсутствие крупных исследований, оценивающих эффективность ЧКВ с ЭКМО поддержкой при стабильной ИБС, отсутствие рекомендаций и единого мнения при использовании данного подхода, указывает на актуальность данной проблемы.

Материалы и методы

С ноября 2011 по февраль 2017 года в нашем центре выполнено 13 ЧКВ высокого риска при поддержке ЭКМО у пациентов со стабильной ИБС с МП КА. Неблагоприятные кардиоваскулярные события (смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, повторная реваскуляризация миокарда, как моно показатели, так и комбинированный их уровень (МАССЕ – major adverse cardiovascular events)), оценивались в госпитальном и отдаленном периоде наблюдения (12 месяцев). Дополнительно анализировался ряд интраоперационных и госпитальных показателей.

Средний возраст исследуемых пациентов (n=13) составил $62,0 \pm 7,0$, в подавляющем большинстве были мужчины 11 (84,7%). У всех пациентов на коронарографии выявлено МП КА (стенозы двух и более крупных эпикардиальных артерий и/или их ветвей диаметром $\geq 2,5$ мм и степень стеноза $\geq 70\%$ и/или стеноз ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$).

Клинико-демографические и ангиографические показатели представлены в таблицах 1 и 2. Стратегия реваскуляризации определялась при коллегиальном обсуждении у всех пациентов в составе эндоваскулярного специалиста, кардиолога, кардиохирурга и

анестезиолога. Всем пациентам было отказано в КШ и ЧКВ без гемодинамической поддержки или в ЧКВ на фоне ВАБК.

Пациентам отказывали в КШ на основании ряда факторов (Таблица 2). При этом у одного пациента может быть несколько факторов для относительного противопоказания в КШ.

Таблица 2. Факторы, на основании которых пациентам отказывали в коронарном шунтировании.

Факторы	Кол-во пациентов, n=13
Ожирение II и III степени, n (%)	2 (15,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе, n (%)	2 (15,4)
Сахарный диабет, n (%)	2 (15,4)
Сниженная скорость СКФ (менее 60 мл/мин)	1 (7,7)
Фракция выброса левого желудочка ≤ 35 %, n (%)	9 (69,2)
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	7 (53,9)
Кальциноз дуги аорты, n (%)	1 (7,7)
Диффузное поражение КА, n (%)	2 (15,4)

Показаниями к проведению ЭКМО в качестве поддержки при ЧКВ высокого риска у представленных пациентов было наличие 2 из 3 факторов: 1) технически сложное ЧКВ (МП КА и/или, бифуркационный стеноз и/или, значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, и/или хроническая окклюзия коронарных артерий и/или, кальциноз целевого стеноза); 2) кровоснабжение большого объема жизнеспособного миокарда целевыми артериями, при показателе ≥ 8 баллов по шкале Jeopardy score [34]); 3) низкая (фракция выброса (ФВ) $\leq 35\%$) глобальная сократительная способность левого желудочка. Сочетание перечисленных факторов указывало на особый риск ЧКВ, что послужило применению ЭКМО в качестве гемодинамической поддержки при ЧКВ высокого риска [30].

Клиническая характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице 3. Исследуемые пациенты характеризовались низкой ФВ ЛЖ $34,7 \pm 15,1\%$, тяжелым поражением КА по SYNTAX Score ($31,4 \pm 10,8$ баллов) и Eurocore II ($3 \pm 2,2$ баллов) (таблица 3), мультифокальный атеросклероз диагностирован у 7 (53,9%) пациентов. Снижение скорости клубочковой фильтрации отмечено у 5 пациентов (38,5%), сахарный диабет у 2 (15,4%) и стеноз ствола левой КА 7 (53,9%) случаев, объем миокарда в зоне целевых

сосудов достигал максимальных значений (Jeopardy Score=11,3±0,9), у подавляющего числа пациентов отмечается перенесенный ИМ в анамнезе.

Таблица 3. Клиническая характеристика

Показатели	Значение
Кол-во больных	13
Средний возраст, лет	62,0±7,0 (51-75)
Мужчины/женщины	11/2
Артериальная гипертензия	13 (100 %)
Сахарный диабет	2 (15,4%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (77,7%)
Средний показатель фракции выброса левого желудочка	34,7±15,1%
Фракция выброса левого желудочка ≤ 35 %	9 (69,2%)
Хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе	2 (15,4%)
СКФ ниже 60 мл/мин по Кокрафту-Голту (мл/мин)	1 (7,7%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	2 (15,4%)
Мультифокальный атеросклероз	7 (53,9%)
EuroSCORE II, баллы	5,2 ± 21,9
STS Score	1,1±0,5

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Ангиографическая характеристика пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4. Ангиографическая характеристика пациентов (n=13)

Показатели	Значение
Многососудистое поражение КА	13 (100%)
Стеноз ствола левой КА ≥ 50%	6 (46,2%)
Стеноз ствола левой КА ≥ 90%	3 (23,1%)
Jeopardy score (баллы)	11,3±0,9
SYNTAX score (баллы)	31,4±10,8

Все больные перед ЧКВ получили двойную дезагрегантную терапию. В течении процедуры целевой уровень активированного времени свертывания поддерживался на уровне 250 - 350 секунд, введением нефракционированного гепарина. Медикаментозная терапия после ЧКВ включала назначение ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля (на 6

месяцев), бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и статинов, что соответствовало локальной клинической практике и национальным рекомендациям.

Отдаленные результаты оценивались с помощью телефонного опроса через 12 месяцев после индексного события.

Основные характеристики вмешательства и госпитального периода представлены в таблице 4. Всем пациентам в исследуемой группе выполнено успешное ЧКВ высокого риска при поддержке ЭКМО. Под успешным ЧКВ понимался финальный кровоток по коронарным артериям не менее третьей градации ТИМІ с остаточным стенозом $\leq 20\%$ в стентированном сегменте КА при отсутствии серьезных сердечно-сосудистых осложнений во время процедуры (смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака). Установка канюль ЭКМО хирургическим способом выполнена 8 (61,6%) пациентам. Установка канюль пункционным способом, с последующим ушиванием сосудистой стенки устройством ProStar XL (Abbott Vascular) выполнялась у 5 (38,4%) пациентов. Всем пациентам канюли ЭКМО устанавливались по стандартной методике - общая бедренная вена и общая бедренная артерия. Венозная канюля устанавливалась на уровне правого предсердия, артериальная - на уровне инфраренального отдела аорты. Производительность центробежного насоса ЭКМО (фирма «МАQЕТ») на протяжении всего операционного периода достигала 70-100% от расчетной объемной скорости перфузии, перфузионный индекс - 2,4-3,2 л/мин/м². Мониторинг центральной гемодинамики осуществляли через проводниковый-катетер и катетер, установленный в легочную артерию (катетер Сван-Ганца) [30].

Результаты

При выполнении основного этапа ЧКВ серьезных отклонений центральной гемодинамики, газообмена и нарушений ритма не выявлено, что позволило отключиться от циркуляторной поддержки после ЧКВ непосредственно в рентгенооперационной.

Не во всех случаях ЧКВ удалось добиться полной реваскуляризации миокарда ввиду протяженности и сложности поражения. Средний остаточный балл по шкале SYNTAX был равен $9,3 \pm 11,8$. При выполнении ЧКВ, «не коронарные» осложнения отмечались у 2 (15,4%) пациентов. В одном случае возникла перфорация лучевой артерии при проведении проводникового катетера, у второго пациента при заведении артериальной канюли ЭКМО, в нисходящую аорту, произошла миграция канюли в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки.

Диссекции КА при выполнении ЧКВ не отмечено. У двух пациентов (15,4%) не удалось выполнить реканализацию хронической окклюзии КА ввиду жесткого окклюдизирующего субстрата.

Таблица 5. Характеристика ЧКВ и госпитального периода

Показатели	Значение в исследуемой группе ИБС (n=13)
Успех вмешательства	13 (100%)
Трансрадиальный доступ	8 (61,6%)
Установка канюль хирургическим способом	8 (61,6%)
Ушивание места доступа устройством ProStar XL	5 (38,4%)
Средний диаметр стентов (мм)	3,3 ± 0,5
Среднее количество стентов с лекарственным покрытием	3,3 ± 1,3
Среднее количество стентов без лекарственного покрытия	0,07 ± 0,2
Среднее время использования аппарата ЭКМО (мин)	101,7±45,4
Длительность процедуры ЧКВ (мин)	109,6 ± 79,2
Резидуальный SYNTAX score, баллы	9,3 ± 11,8
Коронарогенные осложнения	0
Госпитальные осложнения	
Геморрагические осложнения по шкале BARC ≥ 3	6 (46,2%)
Место доступа/раневого осложнения	2 (15,4%)
Средний объем кровопотери (мл)	226,9 ± 170,3 мл.
Заместительная терапия компонентами крови	5 (38,5%)
Средний объем перелитой эр. Массы (мл)	392,0 ± 657,9 мл
Длительность госпитализации (дней)	12,5 ± 4,3

Анализ геморрагических осложнений показан в таблицах 5. Кровотечения по шкале BARC 3A степени (явное кровотечение и снижение гемоглобина на 30-40 г/л, любая гемотрансфузия, связанная с кровотечением) отмечены у 6 (46,2%) пациентов (таблица 4). У пациентов не прослеживается четкая связь гемотрансфузий и осложнений в месте доступа к магистральным сосудам. Основная кровопотеря в течение операции происходила во время установки и удаления канюль или наложении сосудистого шва. Средняя продолжительность госпитализации составила 12,5±4,3 дней.

В исследуемой группе пациентов неблагоприятные кардиоваскулярные события в течении госпитального периода не зафиксированы.

У одного пациента на 2 сутки после ЧКВ диагностирована контрастиндуцированная нефропатия. На фоне волюмической нагрузки, стимуляции диуреза и приеме ацетилцистеина, нефропатия разрешилась. Пациент выписан из стационара на 10 сутки в удовлетворительном состоянии с клиренсом креатинина 114 ммоль/л и СКФ 62 мл/мин.

Анализ годовых результатов после ЧКВ с поддержкой ЭКМО у пациентов с ИБС представлен в Таблице 6.

Таблица 6. Конечные точки отдаленного периода наблюдения (12 месяцев)

Показатели	Значение в исследуемой группе ИБС (n=13)
МАССЕ (неблагоприятные кардиоваскулярные события), n (%)	3 (23,1%)
Смерть, n (%)	3 (23,1 %)
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (23,1%)
Инсульт (ОНМК/ТИА), n (%)	0
Повторная незапланированная реваскуляризация, n (%)	2 (15,4%)

Обсуждение

В рекомендациях по реваскуляризации миокарда нет информации об использовании ЭКМО поддержки при ЧКВ, у пациентов со стабильной ИБС. Использование данного подхода относится к тактике «No Label». Тем не менее, есть ряд пациентов, реваскуляризация миокарда с помощью КШ у которых сопряжена с высоким риском интра и послеоперационных осложнений. Известно, что самое распространенное осложнение в послеоперационном периоде после КШ, у пациентов с низкой ФВ ЛЖ является синдром малого сердечного выброса, что требует длительного введения катехоламинов, использования вспомогательного кровообращения, искусственной вентиляции легких, и, следовательно, многодневного пребывания пациентов в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [35].

Выполнение ЧКВ с поддержкой ВАБК далеко не во всех случаях помогает избежать интраоперационных осложнений. Исторически ВАБК использовался для обеспечения гемодинамической поддержки во время ЧКВ высокого риска, тем не менее, исследования не показали эффективность ВАБК по сравнению с ЧКВ без поддержки [36,37].

Ранее мы описывали опыт применения ЭКМО поддержки у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST, показав обнадеживающие результаты [38,39].

Так же остается вопрос, касающийся высокого процента геморрагических осложнений. Ряд авторов так же указывает на высокий процент геморрагических осложнений, связанных с артериальным доступом при использовании ЭКМО [40,41,42]. Тем не менее, сообщения, касающиеся ЧКВ при поддержке ЭКМО у пациентов со стабильной ИБС, в литературе не встречаются и существует необходимость как детального анализа непосредственного результата ЧКВ в условиях ЭКМО, так и оценка отдаленных исходов.

Высокую летальность в группе (23,1%) можно объяснить высоким остаточным баллом по шкале Syntax ($9,3 \pm 11,8$), отсутствие прецизионного отбора пациентов основанного на оценке жизнеспособности миокарда в зоне ответственности целевых коронарных артерий. Учитывая тот факт, что, а настоящее время нет рандомизированных исследований, сравнивающих механическую циркуляторную поддержку у пациентов стабильной ИБС с низкой ФВ ЛЖ, на основании ряда крупных исследований можно заключить, что максимально полная реваскуляризация миокарда ассоциируется с статистически значимым увеличением продолжительности жизни, и реваскуляризация посредством ЧКВ может показывать сопоставимые результаты в отношении долгосрочной выживаемости.

Так в рандомизированном клиническом исследовании STICH [43], сравнивающим КШ и медикаментозную терапию у пациентов с МП КА с дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) показано, что при сроке наблюдения 10 лет, продолжительность жизни статистически значимо больше была в группе КШ [44].

В крупном рандомизированном исследовании (4616 пациентов) сравнивающим КШ и ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$) и МП КА, авторы отметили более частые ИМ и повторные реваскуляризации в группе ЧКВ. Летальность в группах в отдаленном периоде (4 года) составила 25,2% после ЧКВ, 21% после КШ ($p=0,9$), ИМ 11,2% после ЧКВ, 5,8% после КШ [45].

На основании полученных результатов, можно сделать вывод, что использование ЭКМО поддержки при ЧКВ высокого риска может быть осуществима у пациентов, которым отказано в КШ при тщательном индивидуальном подходе, с учетом определения жизнеспособности миокарда в области планируемого ЧКВ.

Глава 3. Комплексный анализ функциональной и морфологической значимости и уязвимости атеросклеротической бляшки.

Несмотря на то, что прошло три десятилетия с тех пор, как Джеймс Мюллер и его коллеги впервые предложили концепцию уязвимой бляшки [46], еще многое необходимо узнать о клинических проявлениях нестабильных бляшек. Основной причиной острого коронарного синдрома (ОКС) в большинстве случаев является разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии [46]. Под нестабильной (уязвимой) подразумевается бляшка, склонная к расслоению фиброзной покрышки с обнажением некротического ядра и активацией воспаления и тромбогенеза [47].

Возможность выявления уязвимых бляшек была одной из основных научно-практических проблем. Однако, проблема прогнозирования стабильности бляшки не имела практической реализации, ввиду отсутствия соответствующих инструментов диагностики. В последнее время широкое развитие получили внутрисосудистые методы визуализации, которые позволяют провести морфологический анализ атеросклеротической бляшки, соответствующий гистологическим данным [47]. Использование виртуальной гистологии внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) способствовало выявлению и лучшему пониманию нестабильных коронарных бляшек, как предикторов острых коронарных событий [48].

Исследование COMBINE продемонстрировало возможность нового метода оптической когерентной томографии (ОКТ) визуализировать нестабильные бляшки [49]. Однако, даже между опытными исследователями была низкая воспроизводимость в ОКТ-оценке липидной дуги и толщины фиброзной капсулы, ОКТ-признаков уязвимых бляшек [50]. Таким образом, оптимизация внутрисосудистой визуализации в выявлении нестабильных коронарных бляшек остается еще одной научно-практической задачей.

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является одной из самых распространенных кардиохирургических операций в мире. В разные сроки после прямой реваскуляризации миокарда дисфункция возникает у большинства кондуитов. Ранняя несостоятельность шунтов представляет собой сложный патоморфологический процесс, который обусловлен нарушением целостности эндотелия. ОКТ представляет собой метод внутрисосудистой визуализации с высокой разрешающей способностью, который позволяет *in-vivo* оценить целостность эндотелия.

В настоящее время оптимальная медикаментозная терапия остается ключевым методом первичной и вторичной профилактики острых коронарных событий.

Реваскуляризация миокарда уменьшает симптомы ишемии и улучшает качество жизни, но не всегда профилактирует развитие ОКС [51, 52]. Но, несмотря на проводимую терапию, сохраняется риск неблагоприятного исхода. На сегодняшний день одной из ключевых задач практической кардиологии является оценка риска неблагоприятных событий, выявление предикторов острого коронарного синдрома, а также разработка мер профилактики и обоснование оптимального лечения.

Материалы и методы исследования

Было выполнено два проспективных одноцентровых обсервационных исследования: первое посвящено применению ВСУЗИ для выявления нестабильных коронарных бляшек у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС); второе – выполнению ОКТ на системе кондуит-анастомоз-артерия у пациентов после АКШ.

1) В первое исследование включались больные хронической ИБС, которым было показано стентирование одного коронарного сосуда. Из исследования исключались пациенты с ОКС. Всем больным накануне индексного вмешательства проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование, включающее: антропометрические данные (индекс массы тела, окружности талии и бедер), факторы воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов); анализ липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды, аполипопротеины А и В); особое внимание уделялось показателям углеводного обмена независимо от наличия сахарного диабета (гликемия натощак, пероральный глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин и фруктозамин). Все представленные показатели рассматривались как потенциальные факторы, ассоциированные с уязвимостью атеросклеротических поражений коронарного русла.

Все внутрисосудистые ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате iLab (Boston Scientific, USA) с использованием виртуальной гистологии iMap. Автоматическая протяжка выполнялась со скоростью 0,5 мм/сек. С целью выявления уязвимых бляшек после стентирования значимого поражения целевого сосуда всем больным было выполнено ВСУЗИ с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов (6-8 см) одной нецелевой коронарной артерии, в которой отсутствовали значимые поражения по данным коронарографии. В случае, если в артерии по ВСУЗИ не было выявлено стенотических изменений, внутрисосудистое исследование выполняли в другом нецелевом коронарном сосуде. Анализ ВСУЗИ проводился в поражениях со стенозированием просвета сосуда по площади на 40% и более в трех последовательных кадрах. Оценивались минимальная

площадь просвета, площадь атеросклеротической бляшки относительно просвета сосуда. Морфологию бляшки оценивали с помощью виртуальной гистологии ВСУЗИ. В структуре атеросклеротической бляшки определяли 4 компонента: фиброзный, липидный, некротическое ядро и включения кальция. Вычислялось процентное соотношение всех компонентов атеросклеротической бляшки. Атеросклеротическая бляшка с крупным некротическим ядром (>10%), прилегающим к просвету коронарной артерии (тонкокапсульная фиброатерома (ТКФА)), расценивалась как нестабильная. К критериям риска неблагоприятных коронарных событий также относились минимальный остаточный просвет менее 4 мм² и площадь бляшки более 70% от просвета сосуда.

Конечными точками исследования были смерть, инфаркт миокарда, повторная госпитализация и повторная незапланированная реваскуляризация миокарда, обусловленные уязвимыми бляшками. Через 12 месяцев пациентам выполнены контрольная коронарография с повторным анализом ВСУЗИ с виртуальной гистологией ранее выявленных поражений в нецелевых коронарных артериях.

2) В второе исследование включались пациенты с хронической ишемической болезнью сердца после АКШ. Критериями включения были многососудистое критическое поражение коронарного русла ($\geq 90\%$ по диаметру). При меньшей степени стенозов обязательно проводилось подтверждение гемодинамической значимости поражений (неинвазивное тестирование или фракционный резерв кровотока). К критериям исключения относились ОКС и почечная дисфункция со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/час. С целью снижения риска острого почечного повреждения после ОКТ в исследование включены пациенты преимущественно с двумя коронарными шунтами: аутовенозный шунт на систему правой или огибающей коронарной артерии, и маммарокоронарный анастомоз с передней межжелудочковой артерией.

Всем пациентам в соответствии с локальной клинической практикой рутинно выполняется интраоперационный скрининг функционирования шунтов с помощью флоуметрии. При неудовлетворительных показателях флоуметрии (скорость кровотока менее 20 мл/мин и индекс пульсации более 5) проводится ревизия кондуита и анастомоза.

Всем пациентам через 3-5 дней после АКШ выполнены коронарошунтография с ОКТ шунтов, включая дистальный анастомоз и сопряженный сегмент целевой коронарной артерии (система конduit-анастомоз-артерия). С помощью ОКТ оценивались целостность эндотелия, соотношение диаметров кондуитов и нативной коронарной артерии, наличие стенозов, спазма и пристеночных тромбов. При выявлении значимой компрессии

кровотока по системе кондуит-анастомоз-артерия выполнялись дополнительные вмешательства по устранению ее причин.

Всем больным в послеоперационном периоде проводился диагностический скрининг периоперационного инфаркта миокарда, включающий кардиоспецифические ферменты (тропонины), электрокардиографию и эхокардиографию. В послеоперационном периоде всем пациентам назначалась идентичная медикаментозная терапия согласно локальной клинической практике.

Через 1 год после операции всем пациентам выполнены контрольная ОКТ системы кондуит-анастомоз-артерия для динамической оценки. Первичной конечной точкой исследования была ранняя дисфункция шунта (окклюзия или стеноз ≥ 70 % по диаметру). В качестве вторичных конечных точек оценивались кардиальная смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация миокарда, обусловленные дисфункцией графтов.

Результаты

1) Результаты первого исследования:

Исходная характеристика пациентов

В исследование включено 58 пациентов. Средний возраст больных составил 60,4 лет. В половой структуре преобладали мужчины (65,5%). Более половины пациентов (60,3%) были госпитализированы с диагнозом стабильной стенокардии II функционального класса (по классификации Canadian Cardiovascular Society). Из факторов кардиоваскулярного риска: все больные имели артериальную гипертензию; подавляющее большинство пациентов (91,4%) имели избыточную массу тела или ожирение; 16 (27,6%) пациентов страдали сахарным диабетом 2 типа; 11 (18,9%) больных активно курили на момент включения в исследование, у 34 (58,6%) пациентов выявлена гиперхолестеринемия несмотря на прием статинов (таблица 7).

Результаты виртуальной гистологии ВСУЗИ

ВСУЗИ выполнено в 64 коронарных артериях у 58 больных. Было выявлено 58 бляшек в 56 коронарных артериях. У двух пациентов по ВСУЗИ не выявлено поражений в нецелевых коронарных артериях. У двух больных в одной нецелевой коронарной артерии выявлено сразу две бляшки.

По результатам виртуальной гистологии ВСУЗИ 12 (20,7%) поражений имели крупное некротическое ядро с тонкой покрышкой (ТКФА). 5 (8,6%) поражений

стенозировали просвет артерии более чем на 70% по площади (в том числе из них в 4 случаях стеноз по площади >70% сочетался с площадью просвета <4 мм²), 10 (17,2%) поражений имели минимальную площадь просвета менее 4 мм² (таблица 1). Из 12 ТКФА 2 (3,4%) бляшки стенозировали просвет артерии более 70% по площади, 2 (3,4%) поражения сочетались с минимальной площадью просвета менее 4 мм², и 2 (3,4%) бляшки имели все три критерия (ТКФА, стеноз по площади >70%, минимальный просвет <4 мм²).

Предикторы нестабильности коронарных бляшек

Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия нестабильных коронарных бляшек, выявленных по виртуальной гистологии ВСУЗИ. Пациенты с нестабильными бляшками чаще имели инсульт в анамнезе по сравнению с больными без уязвимых поражений (16,6% против 2,2%, $p=0,045$). По морфологии ТКФА отличались от стабильных бляшек большими размерами некротического ядра ($35,1\pm 8,5\%$ против $24,0\pm 13,2\%$, $p=0,008$), включениями кальция (2,0 [1,0; 5,0] против 1,0 [0; 2,0], $p=0,006$) и меньшим содержанием фиброзного компонента ($54,9\pm 10,2$ против $66,4\pm 15,8$, $p=0,02$). Также уязвимые бляшки чаще стенозировали просвет артерии >70% по площади (33,3% против 2,2%, $p=0,0006$). По остальным показателям значимых различий между группами не выявлено (таблица 7).

По результатам корреляционного анализа выявлена отрицательная связь между уровнем липопротеидов высокой плотности и включениями кальция в коронарной бляшке ($r=-0,5179$, $p=0,023$); положительная связь между уровнем гликемии после перорального глюкозотолерантного теста и липидным компонентом бляшки ($r=0,4908$, $p=0,033$); отрицательная связь между уровнем аполипопротеинов-А и включениями кальция в коронарной бляшке ($r=0,5867$, $p=0,008$) (рисунок 1). Другие потенциальные факторы не продемонстрировали значимых корреляций с морфологией атеросклеротических бляшек в коронарном русле.

Таблица 7. Характеристика исследуемой выборки пациентов

Характеристика	Общая выборка пациентов (n=58)	Пациенты с нестабильными бляшками (n=12)	Пациенты со стабильными бляшками (n=46)	p
Возраст, годы, M±SD	60,4±6,6	59,6±6,5	60,9±6,7	0,55
Мужской пол, % (n)	65,5 (38)	66,6 (8)	65,2 (30)	0,93

Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD	31,3±5,3	31,9±5,8	31,2±5,2	0,69
Курение, % (n)	18,9 (11)	16,6 (2)	19,5 (9)	0,82
Гипертоническая болезнь, % (n)	100 (58)	100 (12)	100 (46)	1,0
Инсульт в анамнезе, % (n)	5,2 (3)	16,6 (2)	2,2 (1)	0,045
Фракция выброса левого желудочка, %, M±SD	61,4±11,5	63,8±7,4	60,8±12,4	0,43
Поражения коронарного русла, % (n):				
однососудистое	25,8 (15)	25,0 (3)	26,1 (12)	0,94
двухсосудистое	74,1 (43)	75,0 (9)	73,9 (34)	0,94
С-реактивный белок, мг/мл, Me [Lq; Uq]	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,5]	3,1 [3,0; 4,0]	0,26
Гиперхолестеринемия, % (n)	58,6 (34)	58,3 (7)	58,7 (27)	0,98
Липидограмма, M±SD:				
общий холестерин, ммоль/л	4,6±1,4	4,8±1,2	4,6±1,4	0,65
ЛНП, ммоль/л	2,8±1,2	2,8±1,1	2,9±1,3	0,80
ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,25±0,4	1,1±0,3	0,16
триглицериды, ммоль/л	1,8±1,3	1,9±1,2	1,8±1,1	0,78
аполипопротеин А, ммоль/л	1,8±0,3	1,8±0,3	1,8±0,3	1,0
аполипопротеин В, ммоль/л	1,0±0,4	1,0±0,4	1,1±0,5	0,52
индекс атерогенности	3,3±1,6	3,2±1,8	3,3±1,6	0,85
Сахарный диабет 2-го типа, % (n)	27,6 (16)	25,0 (3)	28,3 (13)	0,28
Показатели углеводного обмена, Me [Lq; Uq]:				
	6,1 [5,4; 7,0]	5,9 [5,3; 6,4]	6,3 [5,4; 7,1]	0,89
	5,6 [4,9; 7,4]	5,6 [4,9; 6,2]	6,1 [5,0; 7,8]	0,31

уровень глюкозы в крови натощак, ммоль/л	5,7 [5,0; 6,3]	5,2 [4,9; 5,7]	5,8 [5,1; 6,5]	0,21
уровень глюкозы в крови после ПГТТ, ммоль/л	297,0 [274,0; 345,0]	290,0 [277,5; 307,5]	305,0 [270,0; 360,0]	0,45
гликированный гемоглобин, %				
фруктозамин, мкмоль/л				
Результаты ВСУЗИ с виртуальной гистологией				
минимальная площадь просвета, мм ² , M±SD	6,6±2,6	5,7±2,6	6,8±2,6	0,19
площадь бляшки, %, M±SD	56,5±10,7	60,7±11,9	55,2±10,2	0,11
фиброзный компонент, %, M±SD	64,3±15,5	54,9±10,2	66,4±15,8	0,02
липидный компонент, %, M±SD	7,5±3,5	6,4±1,9	7,8±3,8	0,22
некротическое ядро, %, M±SD	26,0±13,1	35,1±8,5	24,0±13,2	0,008
кальциноз, %, Me [Lq; Uq]	1,0 [0; 3,0]	2,0 [1,0; 5,0]	1,0 [0; 2,0]	0,006
тонкокапсульная фиброатерома, % (n)	20,7 (12)	100 (12)	0	-
стеноз по площади >70%, % (n)	8,6 (5)	33,3 (4)	2,2 (1)	0,0006
минимальная площадь просвета <4 мм ² , % (n)	17,2 (10)	33,3 (4)	13,0 (6)	0,09
ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест.				

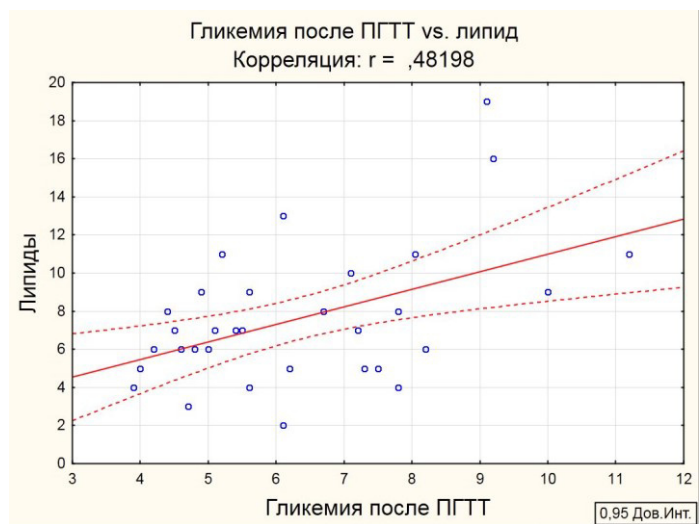
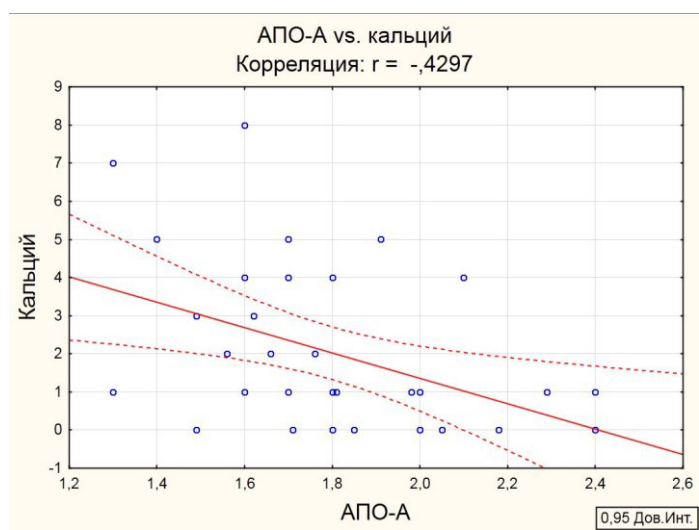
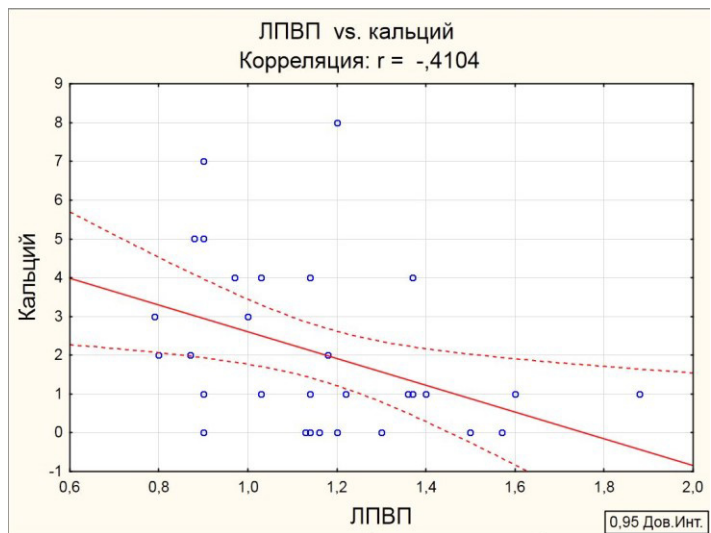


Рисунок. 1. Выявленные корреляции.

12-месячные результаты исследования

За 12-месячный период наблюдения 3 пациента были госпитализированы в стационар с клиникой ОКС. Только у одного из них ранее была выявлена ТКФА с минимальной площадью просвета 3,91 мм² и стенозом по площади 65%. На контрольной коронарографии у данного пациента ангиографически значимых поражений не выявлено (ранее имплантированный стент без признаков тромбоза или рестеноза). В двух других случаях ОКС был обусловлен прогрессированием исходно стабильных исследуемых поражений в нецелевых коронарных артериях, в которых выполнялось ВСУЗИ. Вероятной причиной ОКС могла послужить дестабилизация ранее стабильных бляшек. Обоим пациентам выполнено повторное стентирование симптом-связанных сосудов. Таким образом, только одна госпитализация по поводу ОКС была связана с исходным наличием уязвимой бляшки.

В течение года наблюдения зарегистрирована одна кардиальная смерть у пациента, имеющего уязвимую бляшку в передней нисходящей артерии с тремя критериями риска развития острого коронарного события: ТКФА, минимальная площадь просвета 2,46 мм², площадь стеноза 79%. На секции был выявлен трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, обусловленный тромбозом проксимального сегмента передней нисходящей артерии. Тромбоза стента, имплантированного при индексном вмешательстве в правую коронарную артерию, не выявлено. Все конечные точки за 12-месячный период наблюдения представлены в таблице 8.

Таблица 8. Конечные точки исследования.

Конечные точки	n=12
Смерть n (%)	1 (8,3)
Госпитализация с ОКС n (%)	1 (8,3)
Инфаркт миокарда n (%)	0
Повторная реваскуляризация n (%):	0

Всем выжившим пациентам через 12 месяцев выполнена контрольная коронарография с повторным ВСУЗИ с виртуальной гистологией ранее выявленного поражения в нецелевой коронарной артерии. У 7 пациентов с ТКФА (58,3% от всех пациентов с нестабильными бляшками) в динамике произошла стабилизация

атеросклеротической бляшки в виде утолщения фиброзной покрышки (рисунок 2). 5 оставшихся уязвимых бляшек через 12 месяцев остались без существенной динамики. Ни у одного пациента с исходно стабильными поражениями на контрольном ВСУЗИ не выявлено дестабилизации коронарных бляшек. У двух пациентов со стабильными бляшками появились дополнительные критерии риска ОКС (в одном случае – стеноз по площади >70%, в другом - площадь просвета <4 мм²). В большинстве случаев по данным контрольной ВСУЗИ с виртуальной гистологией через 12 месяцев выраженной динамики по морфологии стабильных бляшек не выявлено (таблица 9).

Таблица 9. ВСУЗИ-динамика атеросклеротических бляшек.

Критерий	Исходно	Через 12 месяцев
ТКФА n (%)	12	4#
Стеноз по площади >70% n (%)	9	10
Площадь просвета <4 мм ² n (%)	18	19
Стабильные бляшки	46	51*

- один пациент умер

* - у двух пациентов исследуемые бляшки были застентированы при их повторной госпитализации с ОКС.

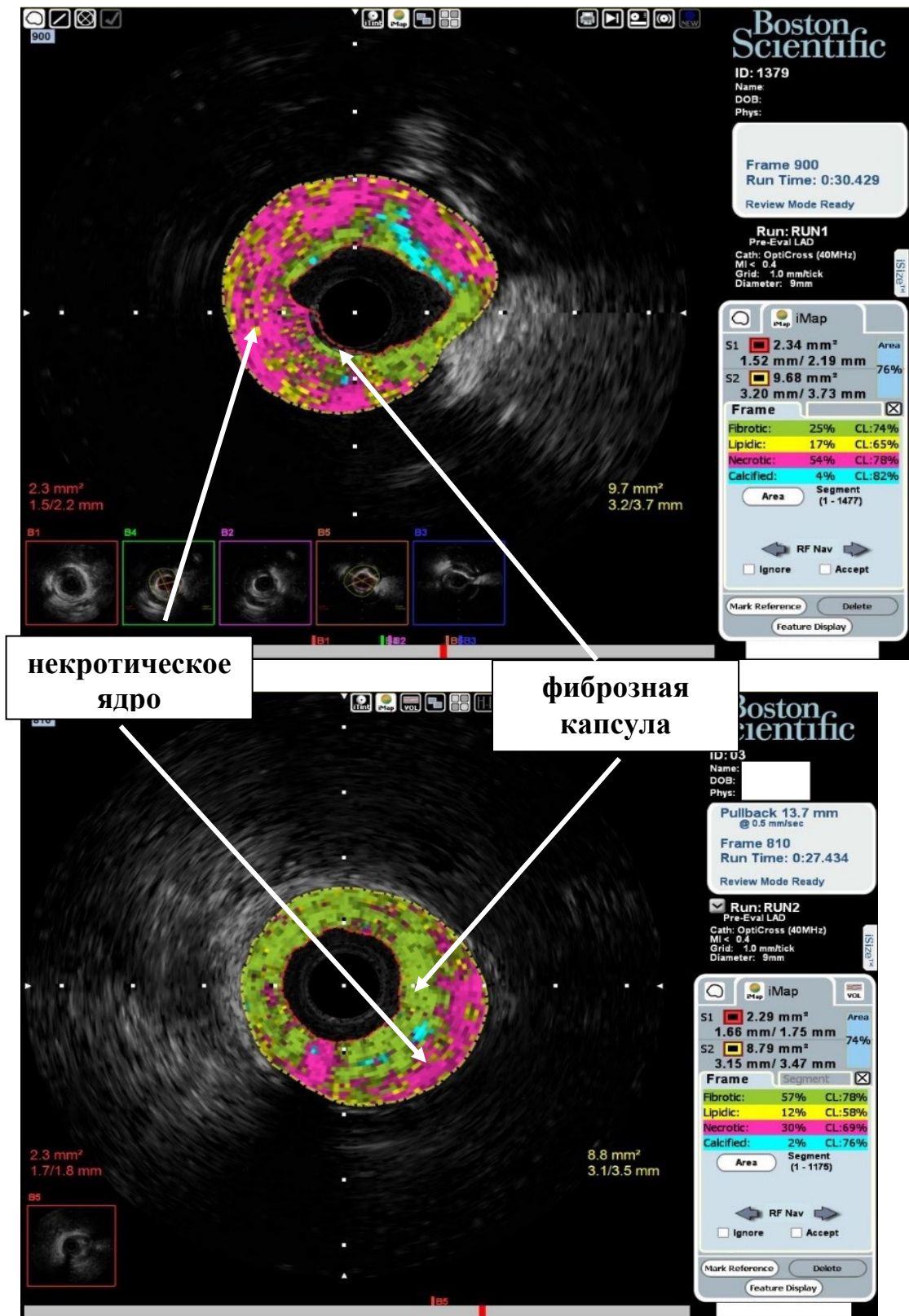


Рисунок 2. Стабилизации атеросклеротической бляшки: вверху – тонкокапсульная фиброатерома (исходно); внизу – стабилизация бляшки за счет уменьшения некротического ядра и утолщения фиброзной капсулы (контроль через 12 месяцев).

2) Результаты второго исследования:

В исследование включен 21 пациент с хронической ИБС, которым было выполнено АКШ в условиях искусственного кровообращения. Медиана возраста больных составила 66 лет, в исследуемой когорте преобладали мужчины (61,9 %). Тяжесть поражения коронарного русла соответствовала среднему риску согласно шкале SYNTAX. В подавляющем большинстве пациенты относились к низкому хирургическому риску по данным EuroScore2. Характеристика исследуемой выборки представлена в таблице 10.

Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде выполнены контрольная коронарошунтография и ОКТ системы кондуит-анастомоз-артерия.

Таблица 10. Характеристика исследуемой выборки пациентов

Показатель / Parameter	n=21
Возраст, лет / Age, years, Me (Lq; Uq)	66 (60; 71)
Пол мужской / Males, % (n)	61,9 (13)
Мультифокальный атеросклероз/ Polyvascular disease, % (n)	23,8 (5)
Артериальная гипертония / Hypertension % (n)	100 (21)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, % (n)	19 (4)
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %, Me (Lq; Uq)	60,0 (55; 64)
SYNTAX score, Me (Lq; Uq)	23 (21; 25)
EuroScore2, Me (Lq; Uq)	0,75 (0,65; 1,17)
Время искусственного кровообращения / Cardiopulmonary bypass time Me (Lq; Uq)	61 (50; 78)
Продолжительность операции / Operation duration Me (Lq; Uq)	180 (165; 200)
Диаметр шунтируемой коронарной артерии / Diameter of coronary artery Me (Lq; Uq)	2,52 (2,23; 2,96)
Диаметр венозных кондуитов / Diameter of venous conduits Me (Lq; Uq)	3,82 (3,50; 4,24)
Диаметр маммарного шунта / Diameter of mammary conduits Me (Lq; Uq)	2,4 (2,28; 2,52)
Индекс реваскуляризации / Revascularization index, Me (Lq; Uq)	2 (2; 2)

ОКТ-анализ выполнен в 45 системах кондуит-анастомоз-артерия (21 маммарный и 24 аутовенозный шунты). В 4 (9,5 %) маммарокоронарных анастомозах были выявлены

пристеночные тромбы, не лимитирующие значимо антеградный кровоток по шунту. 10 (23,8 %) аутовенозных графтов имели выраженное несоответствие диаметров с нативными коронарными артериями (отношение диаметров кондуит/артерия более 2). В 8 (19,0 %) случаях при АКШ выполнены анастомозы с коронарными артериями диаметром менее 2,5 мм (таблица 11).

В одном случае была выявлена диссекция маммарокоронарного анастомоза без каких-либо клинических проявлений у пациента, несмотря на хроническую окклюзию передней межжелудочковой артерии. На ОКТ визуализируется двойной просвет с формированием ложного канала в зоне анастомоза. Антеградный кровоток по маммарокоронарному шунту не был скомпрометирован, поэтому было решено выполнить повторную оценку через 2 недели. В динамике по ОКТ произошло значимое уменьшение ложного канала с восстановлением истинного просвета (рисунок 3). Решено не выполнять дополнительных вмешательств у данного пациента. Через 12 месяцев функция маммарокоронарного анастомоза была удовлетворительной.

Кроме того, еще у одного пациента маммарокоронарный шунт был окклюзирован в дистальном сегменте, что потребовало стентирования передней межжелудочковой артерии. Окклюзия маммарного шунта также не сопровождалась клиническими проявлениями у пациента. За тридцатидневный период наблюдения не выявлено случаев смерти или периперационного инфаркта миокарда.

Таблица 11. Результаты первичного ОКТ анализа систем кондуит-анастомоз-артерия.

ОКТ-находки / OCT-data	n=42
Пристеночный тромбоз анастомоза / Parietal thrombosis of the anastomosis % (n)	9,5 (4)
Отношение диаметров кондуит/артерия более 2 / The ratio of the diameters of the conduit / artery is more than 2, % (n)	23,8 (10)
Диаметр целевой коронарной артерии менее 2,5 мм / Target coronary artery diameter less than 2.5 mm, % (n)	19,0 (8)
Диссекция анастомоза / Dissection of the anastomosis, % (n)	2,4 (1)

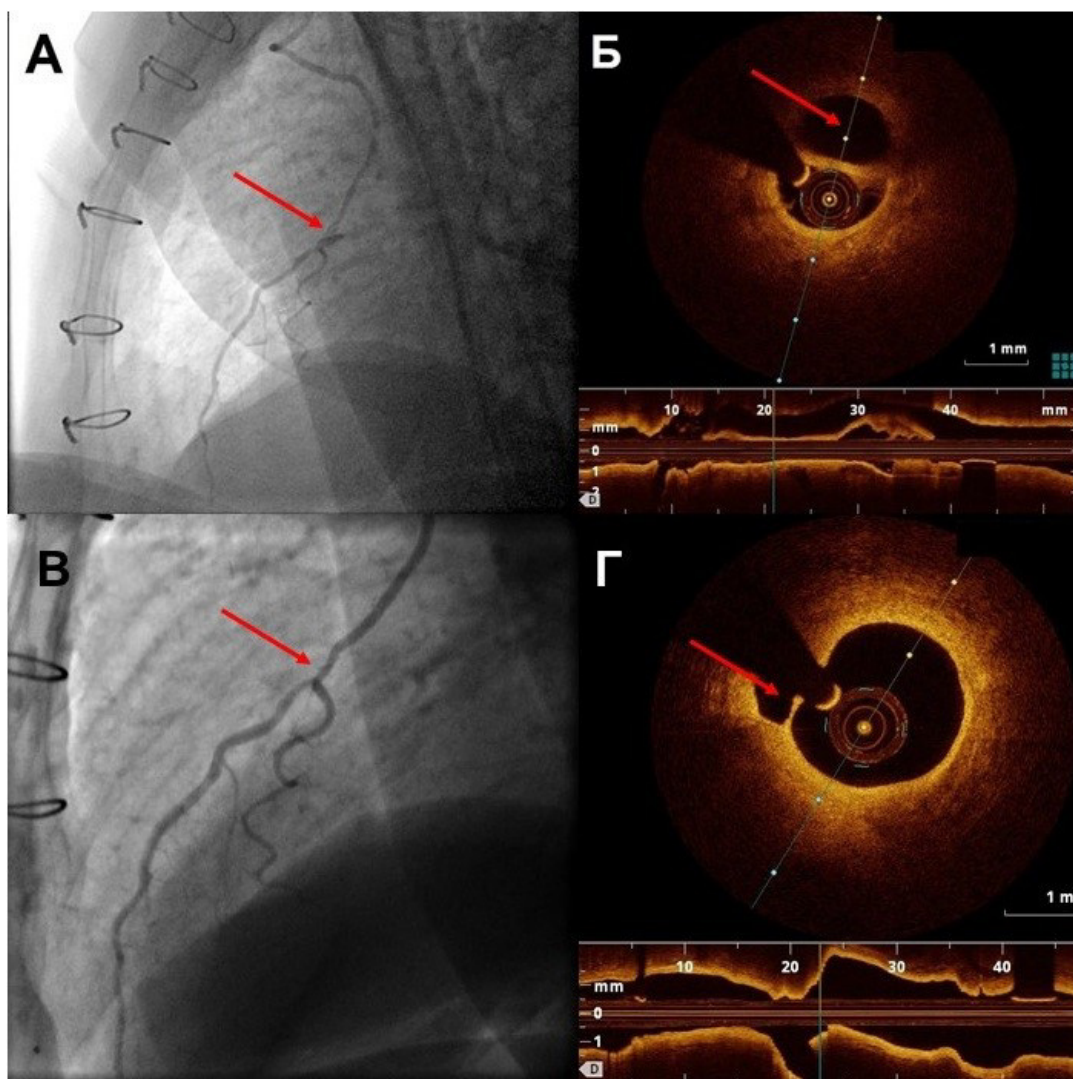


Рисунок 3. Диссекция маммарокоронарного анастомоза с передней межжелудочковой артерией: А – диссекция маммарокоронарного анастомоза на ангиографии (указана стрелкой); Б – диссекция маммарокоронарного анастомоза с формированием ложного просвета на ОКТ (указан стрелкой); В – ангиография маммарокоронарного анастомоза (указан стрелкой) через 2 недели; Г – ОКТ через 2 недели с редуцированием ложного канала (указан стрелкой) и восстановлением истинного просвета.

На годовом этапе наблюдения было дополнительно выявлено две окклюзии кондуитов (аутовенозный шунт на правую коронарную артерию и маммарокоронарный анастомоз с передней межжелудочковой артерией). В обоих случаях при первичном ОКТ было выявлено отношение диаметров кондуит/артерия более 2, при этом диаметр целевых коронарных артерий в зоне анастомоза был менее 2,5 мм. Был выполнен корреляционный анализ, но статистически значимых коэффициентов Пирсона не выявлено.

Дисфункции шунтов не привели к развитию инфаркта миокарда. Пациенту с дисфункцией маммарного шунта было выполнено стентирование передней межжелудочковой артерии. Больному с окклюзией венозного графта повторная реваскуляризация не выполнялась ввиду невысокого функционального класса стенокардии и малого диаметра правой коронарной артерии.

За годовой период наблюдения не выявлено инфарктов миокарда и летальных случаев. Конечные точки исследования представлены в таблице 12.

Таблица 12. Конечные точки исследования.

Конечные точки исследования / Study endpoints	n=21
Дисфункция шунта / Conduit failure % (n)	14,3 (3)
Смерть / Death % (n)	0
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction % (n)	0
Повторная реваскуляризация / Repeat revascularization % (n)	9,5 (2)

Обсуждение

1) Первое исследование посвящено выявлению нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях с помощью ВСУЗИ с виртуальной гистологией у пациентов со стабильной ИБС, динамической оценке их морфологии через 12 месяцев и анализу их влияния на развитие острых коронарных событий. Роль уязвимой бляшки в развитии атеротромбоза и патогенезе острых коронарных катастроф ясна. Вместе с этим, недостаточно сведений о поведении нестабильных бляшек в динамике и их непосредственном вкладе в реализацию ОКС. С учетом достигнутого успеха в отношении ведения пациентов с ОКС, большие усилия направлены на разработку способов стратификации риска неблагоприятного течения ИБС. Видится перспективным выявление гемодинамически незначимых бляшек с признаками нестабильности и последующее проспективное наблюдение за этими пациентами, регистрация неблагоприятных кардиоваскулярных событий и определение независимого вклада различных клинических и лабораторных факторов в их реализацию.

Исследование ATHEROREMO-IVUS продемонстрировало, что анализ виртуальной гистологии только одной симптом несвязанной коронарной артерии позволяет прогнозировать риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 1 года [53]. В исследуемой когорте у каждого пятого пациента (20,7%) в нецелевой коронарной артерии

выявлена ТКФА, что реже, чем в проведенных исследованиях (22% в PROSPECT [5000], 60,2% в VIVA [54]). Эта разница объясняется исключением из исследования пациентов с ОКС, так как известно, что данное состояние может приводить к дестабилизации симптом-несвязанных поражений [55]. При этом половина выявленных уязвимых бляшек имели дополнительные критерии риска неблагоприятного коронарного события (стеноз по площади >70% и/или минимальный просвет <4 мм²). В проведенном исследовании только у двух пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками зарегистрированы конечные точки (смерть и госпитализация по поводу ОКС). Результаты нашего исследования подтверждают данные, полученные в других исследованиях [50,54], о несоответствии наличия нестабильных бляшек риску неблагоприятных коронарных событий (20,7% против 3,3% соответственно).

Динамический анализ морфологии коронарных поражений показал, что исходно стабильные бляшки не склонны к дестабилизации. Несмотря на это, два пациента с исходно стабильными бляшками были повторно госпитализированы с ОКС. На коронарографии было выявлено прогрессирование исследуемых поражений. Контрольного ВСУЗИ с виртуальной гистологией симптом-связанных поражений перед их стентированием не выполнялось. Поэтому нельзя исключить дестабилизацию исследуемых бляшек как причину развития ОКС. Напротив, уязвимые бляшки в большинстве случаев стабилизируются и не приводят к развитию острого коронарного события. Причины стабилизации уязвимой бляшки или отсутствия ОКС при ее наличии требуют дополнительного изучения. Возможно, причиной такой благоприятной динамической ВСУЗИ картины является оптимальная медикаментозная терапия, принимаемая исследуемыми пациентами.

Ограничения исследования. Представленное исследование одноцентровое с относительно небольшим количеством пациентов, что является основным ограничением. Виртуальная гистология ВСУЗИ выполнялась преимущественно в одном нецелевом сосуде. Однако исследование ATHEROREMO-IVUS продемонстрировало, что анализ виртуальной гистологии только одной симптом-несвязанной коронарной артерии позволяет прогнозировать риск неблагоприятных коронарных событий в течение 12 месяцев [53].

2) Второе исследование посвящено ОКТ оценке системы кондуит-анастомоз-артерия с целью выявления предикторов прогрессирования атеросклероза и ранней дисфункции коронарных шунтов. Проведенное исследование демонстрирует возможность выполнения ОКТ в коронарных шунтах в раннем послеоперационном периоде после АКШ. В двух случаях нам не удалось провести ОКТ в зоне анастомоза из-за выраженной

извитости графтов. В одном случае, проведение ОКТ коронарных шунтов осложнилось транзиторной ишемической атакой у пациента с полным регрессом неврологического дефицита. Во всех остальных случаях исследование было успешно выполнено. Дополнительная нагрузка рентгенконтрастным средством не привела к острому почечному повреждению ни у одного пациента.

На сегодняшний день есть несколько способов оценки морфологии графтов. Гистологическое исследование является проверенным и достоверным методом оценки эндотелиальной целостности, но не может быть выполнено интраоперационно, а также на всем протяжении кондуита. Мультиспиральная компьютерная томография может обеспечить визуализацию всего кондуита в реальном времени, но не имеет достаточного разрешения для скрининга целостности интимы [56]. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование является альтернативным методом оценки системы конduit-анастомоз-артерия [57], однако его разрешающая способность в 10 раз уступает ОКТ [58].

Неоспоримым фактом является то, что артериальные графты обладают лучшим потенциалом отдаленной проходимости, по сравнению с аутовенозными кондуитами. Однако, в нашем исследовании из трех окклюзированных шунтов, два были маммарными. Вероятно, малая выборка исследования стало причиной такого несоответствия с данными литературы. На годовом этапе наблюдения мы не наблюдали выраженной неоинтимальной гиперплазии в аутовенозных шунтах по данным ОКТ. Вероятно, диффузная пролиферация интимы или «артериализация» венозных графтов происходит в более позднем периоде после операции.

Ранняя дисфункция чаще связана с хирургическими манипуляциями, приводящими к повреждению эндотелия кондуита с активацией эндотелиальных клеток, что может привести к высвобождению протромботических и провоспалительных агентов, которые вызывают острую тромботическую окклюзию. Однако, в проведенном исследовании наличие пристеночных тромбов в зоне анастомоза и даже его диссекция не привели к ранней дисфункции графта. Основными факторами, ассоциированными с ранней дисфункцией шунтов, были выраженное несоответствие диаметров конduit-артерия (в 2 и более раз) и малый диаметр нативного сосуда (менее 2,5 мм), что подтверждает данные литературы. Другой причиной несостоятельности графтов по литературным данным может быть диффузный характер поражения коронарного русла, который ассоциируется с более низкой отдаленной проходимостью шунтов [59].

Глава 4. Оптимизация результатов транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов низкого хирургического риска.

В обзоре представлены данные о современном направлении в транскатетерном лечении структурной патологии сердца – транссептальном эндоваскулярном протезировании митрального клапана (ТЭМК), которое становится альтернативным методом лечения у больных митральным пороком сердца. Несмотря на то, что трансапикальный транскатетерный доступ технически более простой, транссептальный подход менее инвазивный, подтверждает свою эффективность и прогнозируется как наиболее перспективный. В обзоре описаны актуальность, показания, методология подбора необходимого эндопротеза, этапы вмешательства, осложнения, порядок послеоперационного наблюдения пациентов после ТЭМК. Анализируются результаты публикаций представляющих ТЭМК. Приводится клинический пример ТЭМК.

Митральная регургитация встречается более чем в 1% случаев в популяции лиц старше 70 лет [60], и в 10% случаев в возрасте старше 75 лет [61, 62]. У 50% больных в этой группе стандартное хирургическое пособие не может быть выполнено в связи с высоким риском развития неблагоприятных исходов [63]. Повторная операция на митральном клапане (МК) требуется у 20-35% пациентов через 10 лет после хирургического биопротезирования, и до 50% через 15 лет [64-66]. Открытое репротезирование биологического МК, ассоциируется с высокой летальностью, особенно при наличии значимой коморбидной патологии. Неревматический митральный стеноз обусловленный кальцинозом МК при хирургическом лечении сопровождается тридцатидневной смертностью равной 8,7% [67]. С учетом риска неблагоприятного исхода открытой хирургии у определенной категории больных митральным пороком сердца продолжается поиск дополнительных лечебных опций.

Эндоваскулярное (транскатетерное) протезирование МК является альтернативным методом лечения больных высоким хирургическим риском и применяется для следующих трех подгрупп пациентов: 1) подгруппа больных с ранее выполненным открытым протезированием МК и дисфункцией биопротеза (при эндоваскулярном подходе в этой подгруппе используется технология «клапан в клапан» или “valve-in-valve” (ViV)); 2) подгруппа больных с ранее выполненным аннулопластикой МК и рецидивирующей митральной недостаточностью (при эндоваскулярном подходе в этой подгруппе используется технология «клапан в кольцо» или “valve-in-ring” (ViR)); 3) подгруппа больных с неревматическим митральным пороком обусловленным кальцинозом (при

эндоваскулярном подходе в этой подгруппе используется технология «клапан в кальциноз» или “valve-in-mitral annular calcification” (ViMAC)) [68-70].

Методология транссептального эндоваскулярного протезирования МК (ТЭМК) валидизирована в настоящее время в двух подходах: 1) применении транскатетерных клапанов, разработанных для аортальной позиции (off label методологии); и 2) применении специально разработанных клапанов.

Накоплен определенный опыт в использовании эндоваскулярных конструкций для протезирования аортального клапана в митральную позицию (off label методология) с заведением инструментария через межпредсердную перегородку (МПП) [68-70].

Первые системы эндоваскулярного (транскатетерного) протезирования МК используют системы доставки диаметром 32-45F [71], что делает их применение возможным только через трансапикальный доступ. Таким образом, адаптация технологии для транссептальной имплантации является серьезной инженерной проблемой, и ограничивает широкое внедрение транссептального доступа не смотря на меньшую инвазивность такого подхода. Тем не менее, прогресс в разработке и использовании методологии ТЭМК подтверждается появлением сообщений о применении первых конструкций специально разработанных клапанов для транссептального использования у человека [72-74].

Первые процедуры ТЭМК выполнены в 2013 (использовалась технология ViV) [75] и 2014 (использовалась технология ViMAC) [76] годах.

Далее в настоящем обзоре будут представлены: результаты ТЭМК в современных публикациях; показания к ТЭМК; методология подбора необходимого эндопротеза; методология вмешательства; осложнения; порядок послеоперационного наблюдения ТЭМК. Завершит обзор собственный клинический пример авторов ТЭМК выполненного по off label методологии.

Доказательная база

Доказательная база применения технологии ТЭМК базируется на регистровых сообщениях применения off label методологии [68-70] и первых сообщениях о использовании специально разработанных конструкций клапанов [72-74].

В работе Yoon S.H. с соавторами, 2019 [70] авторы представили результаты 521 случая транскатетерного протезирования МК (Табл.13). В регистр включались пациенты с 2009 по 2018 годы из 40 центров Северной Америки и Европы. Имплантация ViV

выполнена в 322 случаях, ViR в 141, ViMAC – 58. Группа пациентов в целом характеризовалась тяжелым прогнозом при хирургическом вмешательстве - STS score 9.0 ± 7.0 . Показаниями для протезирования были в большей степени стеноз МК при процедурах ViMAC, недостаточность МК для вмешательств ViR. При имплантации ViV в равной степени показанием к протезированию являлись стеноз и недостаточность МК. Все транскатетерные операции использовали методологию off label, при этом транссептальным доступом выполнено 39,5% вмешательств. Клапан SAPIEN применялся в 90% случаев. Обструкция выводного тракта чаще осложняла операции ViMAC, чем ViR и ViV (39.7% против 5.0% против 2.2%, соответственно; $P < 0.001$). Имплантация второго клапана требовалась чаще при ViR, чем ViV и ViMAC процедурах (12.1% против 5.2% против 2.5%, соответственно; $P < 0.001$). Технический успех вмешательств при ViV процедурах был наилучшим (94,4%), а в группе ViMAC имел неудовлетворительные результаты (62,1 %). Протезирование ViR чаще ассоциировалось с умеренной и выше степенью митральной регургитации и чаще в этой группе выполнялась процедура закрытия паравальвулярного дефекта. В общей группе при сравнении больных, получавших антикоагулянты с теми, кто лечился без них отмечено достоверно меньшее число случаев тромбоза биопротеза к 12 месяцам наблюдения (1,6% против 6,6%, соответственно, $p=0.19$). Смертность от всех причин к 30 дню наблюдения была выше в группе ViMAC, чем ViR и ViV (34.5% против 9.9% против 6.2%, соответственно; $P < 0.001$), аналогичная ситуация сохранялась к концу первого года наблюдения (62.8% против 30.6% против 14.0%, соответственно; $P < 0.001$). Авторы заключили, что не смотря на высокий хирургический риск транскатетерное протезирование митрального клапана имеет превосходный результат у больных с дегенеративно измененным биопротезом (группа ViV). В тоже время, ViR и ViMAC ассоциируется с более выраженной частотой неблагоприятных исходов и средне отдаленной смертностью, чем ViV. Тромбоз клапана чаще встречался после ТЭМК, где антикоагулянтная терапия не проводилась.

Таблица 13. Описание групп пациентов и результаты регистра транскатетерного протезирования МК, сбор данных из 40 центров Северной Америки и Европы, 2009-2018 гг. (Источник: Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, et al. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. Eur Heart J. 2019 Feb 1;40(5):441-451)

	ВСЕГО (n=521)	ViV (n=322)	ViR (n=141)	ViMAC (n=58)	P
ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО ВКЛЮЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ					
Возраст (лет)	72.6 ± 11.9	72.6 ± 12.9	71.7 ± 9.7	74.7 ± 10.8	0.28
STS score	9.0 ± 7.0	9.2 ± 7.2	8.1 ± 6.4	10.1 ± 6.9	0.12
Показания к протезированию: недостаточность МК	238 (45.7)	118 (36.6)	109 (77.3)	11 (19.0)	<0.001a,b,c
Показания к протезированию: стеноз МК	173 (33.2)	131 (40.7)	9 (6.4)	33 (56.9)	
РЕЗУЛЬТАТ ПРОЦЕДУРЫ					
Транссептальный доступ	206 (39.5)	125 (38.8)	50 (35.5)	31 (53.4)	0.09
Клапан Sapien	469 (90.0)	302 (93.8)	120 (85.1)	47 (81.0)	<0.001a,b
Клапан Lotus	30 (5.8)	12 (3.7)	9 (6.4)	9 (15.5)	<0.001a,b
Технический успех	454 (87.1)	304 (94.4)	114 (80.9)	36 (62.1)	<0.001a,b,c
Конверсия в хирургию	12 (2.3)	3 (0.9)	4 (2.8)	5 (8.6)	0.004b
Обструкция ВОЛЖ	37 (7.1)	7 (2.2)	7 (5.0)	23 (39.7)	<0.001b,c
Закрытие дефекта МПП	36 (6.9)	23 (7.1)	7 (5.0)	6 (10.3)	0.38
Этаноловая септальная абляция	10 (1.9)	2 (0.6)	1 (0.7)	7 (12.1)	<0.001b,c
РЕЗУЛЬТАТ 30 ДНЕЙ					
Смертность от всех причин	54 (10.4)	20 (6.2)	14 (9.9)	20 (34.5)	<0.001 b,c
Инсульт	9 (1.9)	7 (2.3)	0 (0.0)	2 (3.9)	0.10

Жизнеугрожающие или фатальные кровотечения	18 (3.7)	7 (2.3)	9 (6.7)	2 (4.5)	0.07
Закрытие паравальвулярного дефекта	18 (3.5)	7 (2.2)	11 (7.8)	0 (0.0)	0.006a,c
Регургитация на МК умеренная и выше	31 (6.6)	10 (3.3)	16 (12.6)	5 (13.2)	<0.001a,b

ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка; МК – митральный клапан; МПП – межпредсердная перегородка; ViV - «клапан в клапан» или “valve-in-valve”; ViR - «клапан в кольцо» или “valve-in-ring”; ViMAC - «клапан в кальциноз» или “valve-in-mitral annular calcification”.

aP < 0.05 for ViV vs. ViR.

bP < 0.05 for ViV vs. ViMAC.

cP < 0.05 for ViR vs. ViMAC

Результаты регистра изолированных трансептальных последовательных вмешательств ТЭМК в американских и одной канадской клиниках представлены Eleid с соавторами, 2016 [68], 2017 [69]. Публикация 2017 года объединила большее число наблюдений и продемонстрировала результаты, оцененные через 1 год после вмешательства, в отличии от работы 2016 года. В регистр включено 87 пациентов: протезирование ViV выполнена в 60 случаях, ViR в 15, ViMAC – 12 (Табл. 14). Материал набран в течение 2014-2017 гг. Во всех случаях использовались баллонрасширяемые клапаны SAPIEN, SAPIEN XT, или SAPIEN 3 THV (Edwards Lifesciences, Irvine, California), которые имплантировались по методологии off label. Общая группа представлена тяжелой категорией больных со средним возрастом 75 ± 11 лет, 56% из них были женщины. STS score равный $13 \pm 8\%$ подчеркивал очень высокий риск оперативного вмешательства.

Представленные данные являются самым большим регистром демонстрирующим результаты трансептальной имплантации транскатетерного клапана в митральную позицию. Авторы отмечают несколько принципиальных находок: 1) ТЭМК ViV ассоциировалась с 97% техническим успехом вмешательства, выживаемостью в течение 30 дней на уровне 95% и через 1 год 86%. 2) применение ТЭМК ViR или ViMAC возможно,

но имеет выраженный риск обструкции ВОЛЖ, повторной имплантации транскатетерного клапана или последующего открытого вмешательства; 3) Все выжившие сохранили удовлетворительное функциональное состояние клапана через 1 год, без протезной и паропротезной регургитации; 4) 2 случая протезного тромбоза поддерживают современные рекомендации по рутинному использованию антикоагулянтной терапии у всех пациентов подвергшихся ТЭМК; 5) Более высокая фракция выброса и связанные с этим меньшие размеры полости левого желудочка ассоциируются с риском обструкции ВОЛЖ.

Таблица 14. Описание групп пациентов и результаты регистра транссептального транскатетерного протезирования МК, сбор данных 2014-2017 гг. (Источник: Eleid MF, Whisenant BK, Cabalka AK, et al. Early Outcomes of Percutaneous Transvenous Transseptal Transcatheter Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Mitral Valves, Ring Annuloplasty, and Severe Mitral Annular Calcification. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Oct 9;10(19):1932-1942.)

	ВСЕГО (n=87)	ViV (n=60)	ViR (n=15)	ViMAC (n=12)	p
Перипроцедурная смертность, n (%)	5 (5)	2 (3)	0 (0)	2 (17)	0.09
Технический успех, n (%)	78 (90)	58 (97)	11 (73)	9 (75)	0.03
Конверсия в хирургию, n (%)	5 (5)	1 (2)	3 (20)	1 (8)	0.03
Обструкция ВОЛЖ, n (%)	8 (9)	3 (5)	3 (20)	2 (17)	0.2
Тромбоз клапана, n (%)	2 (2)	1 (2)	1 (7)	0 (0)	0.31
Выживаемость через 30 дней, n (%)	82 (94)	57 (95)	15 (100)	10 (83)	0.19
Выживаемость через 1 год, n (%)	75 (86)	54 (86)	12 (82)	9 (57)	0.08

Søndergaard с соавторами в 2015 г. [77] публикует описание первой в мире операции ТЭМК с использованием специально разработанного транскатетерного клапана для митральной позиции CardiAQ valve (Edwards Lifesciences), которая состоялась 12 июня

2012 года в Копенгагене. Пациентом был 86 летний мужчина с митральной недостаточностью нативного клапана. Было отмечено несколько особенностей первой процедуры: 1) операция выполнялась на проводнике, проведенном из венозной системы через межпредсердную перегородку в левые отделы сердца, затем в аорту и выведен наружу через интрадьюсер бедренной артерии (Рис. 4, А); 2) «Копенгагенский маневр» - для исключения захвата проводником подклапанного митрального аппарата раздутый баллон 14-mm Tyshak (NuMED Inc, Norkinton, MA) проводился из левого предсердия в ВОЛЖ, свободное скольжение говорило о невовлеченности хорд (Рис. 4, А); 3) после прохождения межпредсердной перегородки кончик системы доставки загибался в проекцию левого предсердия при помощи специальной петли надетой на него (Рис. 4, Б). 4) Использовалась первая генерация клапана (Рис. 4, В), а уже вторая (Рис. 4, Г), более усовершенствованная в 2014 году была имплантирована 3 пациентами трансапикально [80], а первый опыт трансептальной имплантации клапана второй генерации с размером дистальной части 33F был опубликован в 2016 году [81]. Из 4 случаев представленных в статье Søndergaard с соавторами в 2015 г. [77], госпитальная летальность зарегистрирована у двух пациентов включая первого больного, у которого имплантация проводилась трансептально. Авторами подчеркивается техническая возможность трансептального протезирования.

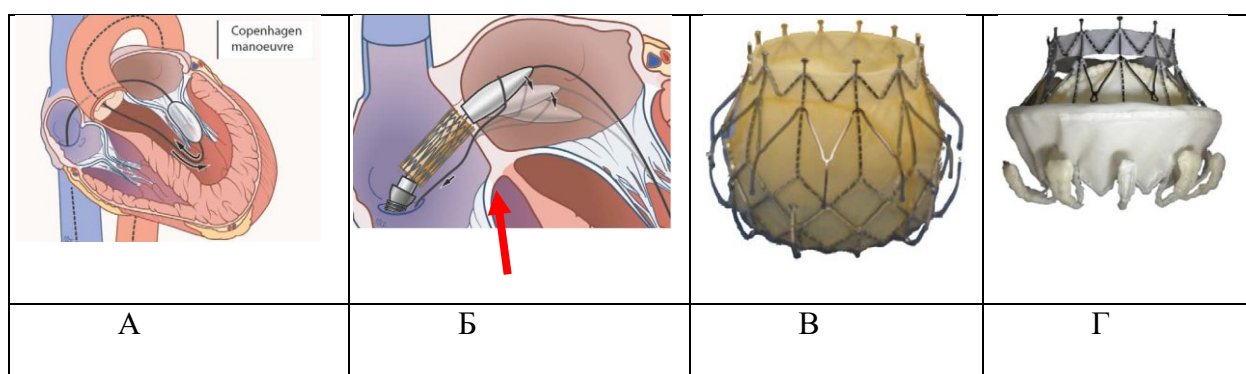


Рисунок 4. Первый клапан имплантированный в митральную позицию трансептально. А – на проводнике, введенном из венозного русла в артериальное выполняется «Копенгагенский маневр». Б - после прохождения межпредсердной перегородки кончик системы доставки загибался в проекцию левого предсердия при помощи специальной петли (красная стрелка) надетой на него; В - первая генерация клапана CardiAQ valve (Edwards Lifesciences); Г - вторая генерация клапана CardiAQ valve (Edwards Lifesciences). (Источник: Søndergaard L, De Backer O, Franzen OW, Holme SJ, Ihlemann N, Vejstrup NG, et al. First-in-Human Case of Transfemoral CardiAQ Mitral Valve Implantation. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8(7):e002135.)

В 2019 году вышли две статьи с описанием первого использования у человека двух других конструкций эндоваскулярного митрального клапана для транссептальной имплантации: Edwards Sapien M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California) [78] и Cephea Valve Technologies (Santa Clara, CA) [79].

Webb с соавторами в 2019 г. [78] представил 10 клинических случаев транссептальной имплантации специально разработанного клапана Edwards Sapien M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California). Оригинальность конструкции клапана заключается в том, что в начале в подклапанное пространство с захватом уровня створок митрального клапана имплантируется специальная укрепляющая место имплантации протеза конструкция - “dock”, в которое вторым этапом устанавливается баллон-расширяемый клапан.

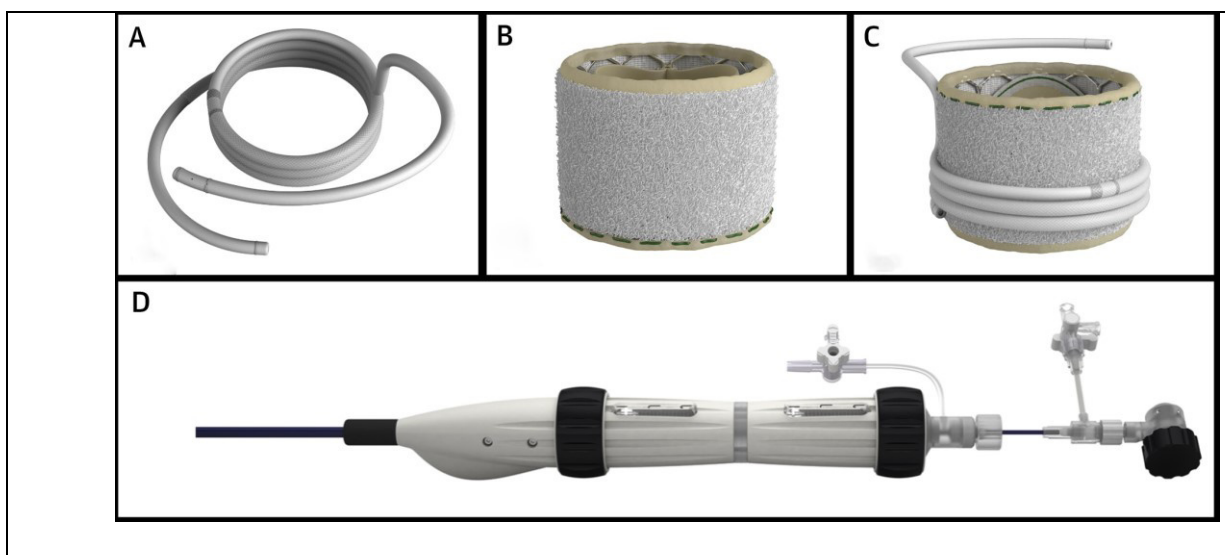


Рисунок 5. Транссептальный МК Edwards Sapien M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California). А – «dock» - специальное устройство укрепляющее место имплантации МК; В – баллонрасширяемый клапан со специальной оболочкой уменьшающей степень парапротезной регургитации; С - «dock» и клапан, макет конечной конструкции; D – система доставки. (Источник: Webb JG, Murdoch DJ, Boone R.H., et al. Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Replacement: First-in-Human Experience With a New Transseptal System. J Am Coll Cardiol. 2019 Mar 26;73(11):1239-1246.)

Рисунок 6 демонстрирует схематически процесс имплантации. Все 10 пациентов имели нативный МК, показанием к протезированию была выраженная митральная регургитация и отказ в открытом хирургическом вмешательстве. Имплантация выполнена успешно у 9 из 10 пациентов. У одного больного при имплантации “dock” произошла перфорация миокарда, потребовавшая прекращения процедуры, дренажа перикарда и последующего медикаментозного лечения. К 30 дню наблюдения все пациенты живы, без

инсульта, инфаркта миокарда, без обструкции ВОЛЖ, без миграции устройства, без конверсии в открытое кардиохирургическое вмешательство. В одном случае парапротезную регургитацию устранили эндоваскулярно при помощи плага (устройства для эндоваскулярной окклюзии). Остальные больные имели митральную регургитацию ≤ 1 степени. Авторы заключили: ТЭМК клапаном Edwards Sapien M3 возможно и безопасно для пациентов с тяжелой митральной недостаточностью, в группе крайне высокого риска открытой хирургии. Необходимы дальнейшие исследования.

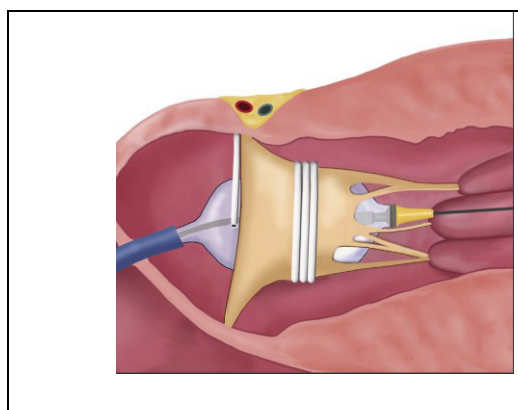


Рисунок 6. Принципиальная схема транссептальной имплантации клапана Edwards Sapien M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California). (Источник: Webb JG, Murdoch DJ, Boone R.H., et al. Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Replacement: First-in-Human Experience With a New Transseptal System. J Am Coll Cardiol. 2019 Mar 26;73(11):1239-1246.)

Modine с соавторами в 2019 г. [79] опубликовал еще один первый случай транссептальной имплантации специально разработанного клапана Cerhea Valve Technologies (Santa Clara, CA). Больная с нативным МК, тяжелой недостаточностью кровотока, выраженным кальцинозом, фракцией выброса 70%, малой полостью левого желудочка и высокой вероятностью обструкции ВОЛЖ. Процедура имплантации прошла успешно, имеется 7 месячный период наблюдения с функционированием клапана без признаков значимой регургитации. Материалы о конструкции клапана и системы доставки достаточно скудные, понятно, что клапан крепится двумя дисками в левом желудочке и предсердии, имеет малый профиль в раскрытом положении и то, что система доставки имеет конструкцию, позволяющую путем изгиба в левом предсердии располагать имплантируемый протез коаксиально нативному клапану. Авторы отмечают, что успешная имплантация у человека открывает пути для дальнейшего развития технологии через транссептальный доступ. Малоинвазивный транссептальный подход позволяет избежать

осложнений характерных для транскапикальных устройств и открытого протезирования. Малый профиль расправленного клапана Cereba Valve Technologies (Santa Clara, CA) имеет преимущества для больных с малыми размерами полости левого желудочка и соответственно способен снизить риск обструкции ВОЛЖ, который характерен для этих пациентов.

Таким образом, по вопросу ТЭМК в литературных источниках к настоящему времени можно найти результаты регистровых наблюдений, в основном построенные на off label применении клапанов SAPIEN. Использование серии конструкций SAPIEN, предназначенных для аортальных клапанов при вмешательствах на дегенеративно измененных биопротезах демонстрирует хорошие результаты, а у лиц с дисфункцией МК после аннулопластики или при выраженном кальцинозе нативного МК, ассоциируется с высокой смертностью и осложнениями. В тоже время подчеркивается возможность проведения таких процедур с хорошим клиническим результатом при скрупулезном планировании процедуры. Специально разработанные клапаны для митральной позиции, использующие транссептальный доступ находятся в стадии активных разработок. Начальные конструкции представлены в ряде первых сообщений о их применении у человека.

Показания к ТЭМК

Taramasso с соавторами в 2019 г. [82] предложили алгоритм выбора хирургического лечения митральной недостаточности отдельно для дегенеративного варианта и функционального (Рис.7).

А Дегенеративная митральная недостаточность (ДМН)		
Высокий хирургический риск?		
Нет ↓	Да ↓	
Хирургия	Транскатетерное лечение	
	Анатомия благоприятная для пластики МК	
	Нет ↓	Да ↓
	Транскатетерное протезирование МК	Имплантация хорд «край-в-край»

Б Функциональная митральная недостаточность (ФМН)				
Высокий хирургический риск?				
Нет ↓		Да ↓		
Есть показания к КШ		↓		
Да ↓	Нет →	Транскатетерное лечение		
Хирургия		↓	↓	↓
		Карпантье Шь (заболевание ЛЖ)	Карпантье I (дилатация кольца)	Неблагоприятная анатомия для пластики
		↓	↓	↓
		«Край-в- край»	Аннулопластика как первичная стратегия	Транскатетерное протезирование МК

Рисунок 7. Алгоритм выбора наиболее подходящей стратегии лечения больных дегенеративной митральной недостаточностью (А) и функциональной митральной недостаточностью (Б). (КШ – коронарное шунтирование; ЛЖ – левый желудочек; МК – митральный клапан. Источник: Taramasso M, Gavazzoni M, Nickenig G, Maisano F. Transcatheter mitral repair and replacement: which procedure for which patient? EuroIntervention. 2019 Nov 20;15(10):867-874. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00743.)

Золотой стандарт лечения ДМН - хирургическая пластика, которая обычно выполняется при помощи миниинвазивного доступа [62]. Когда хирургический риск высокий следует рассмотреть возможность транскатетерного лечения. Доступными опциями могут быть различные варианты пластики МК «край-в-край» и имплантация хорд. При неподходящей анатомии для пластики транскатетерное протезирование МК может быть альтернативным методом лечения.

Результаты хирургии при изолированной ФМН являются субоптимальными, и в настоящий момент нет доказательств более лучших результатов пластики над протезированием из-за высокого уровня рецидивов митральной недостаточности после пластики [83-85]. В связи с этим транскатетерные стратегии играют доминирующую роль при ФМН [82]. Различия, полученные в результатах MITRA-FR [86] и COAPT [87] могут говорить о влиянии факторов отбора на успех процедуры «край-в-край».

Taramasso с соавторами [82] подчеркивают, что «хорошо выполненная транскатетерная пластика лучше, чем протезирование» так как транскатетерное протезирование имеет ряд негативных факторов: 30 дневная смертность достигает 13% [29], необходимость в терапии антикоагулянтами несет за собой дополнительный риск тромботических и/или геморрагических осложнений, большинство транскатетерных протезирований на сегодняшний день выполняется более инвазивно (трансапикально), чем пластика (транссептально). Тем не менее, авторы говорят о том, что «транскатетерное протезирование лучше, чем плохо выполненная транскатетерная пластика». К факторам, повышающим шанс качественного результата транскатетерной пластики авторы относят: опыт специалистов (минимум 50 процедур в учреждении, а лучше более 200), анатомические факторы (отсутствие кальциноза, площадь митрального отверстия $> 4 \text{ см}^2$, нормальная подвижность створок и т.д. [82]).

Предоперационная оценка

МСКТ критерии для получения оптимального изображения при сайзинге пациентов, рассматриваемых на транскатетерное протезирование митрального клапана: МСКТ критерии для пациентов, рассматриваемых на процедуру транскатетерной имплантации аортального клапана, могут соблюдаться и при выполнении протокола сбора данных для транскатетерного протезирования митрального клапана. Сердце, а также места доступа должны быть сканированы. Изображение сердца должно быть выполнено с использованием ЭКГ-синхронизации, детектором, выполняющим не менее 64 срезов, при толщине среза 1 мм. Митральный клапанный комплекс представляет собой динамическую структуру, поэтому для получения изображений во время систолы и диастолы следует использовать многофазную визуализацию. С помощью ретроспективного стробирования изображение реконструируется, что особенно важно у пациентов с аритмиями. Применение бета-блокаторов обычно не требуется; при частоте сердечных сокращений выше 70 ударов в минуту следует использовать многосегментную реконструкцию. Пиковое анодное напряжение трубки должно быть выбрано как 100 кВп у пациентов с массой тела менее 90 кг или с индексом массы тела менее 30 кг/м^2 , в противном случае следует выбрать 120 кВп. Внутривенно контрастное вещество следует вводить со скоростью 3-5 мл/с для визуализации сердечных и сосудистых структур. Продолжительность инъекции должна быть такой, чтобы левое предсердие, левый желудочек и восходящая аорта были непрозрачными. Для получения изображения сердца необходимо захватить все структуры в промежутке от дуги аорты до верхушки сердца [104].

Хирургические отчеты могут содержать ценную информацию о положении (на уровне кольца или супраанулярно) и ориентации биопротеза или кольца, что может повлиять на риск обструкции ВОЛЖ. Они должны быть проанализированы на изображениях МСКТ.

Использование мобильного приложения «Valve in valve mitral» описано Varat в публикации 2014 года [105]. Приложение доступно для загрузки на смартфоны. Программа предоставляет пользователям большую часть информации, необходимой для выполнения процедуры клапан в клапан, когда известны тип и размер хирургического клапана. МСКТ и 3D чреспищеводная Эхо-КГ играют роль, когда тип клапана и размер неизвестны, но важно понимать конструктивные особенности. Транскатетерное протезирование «клапан-в-клапан» (ViV) и «клапан-в-кольцо» (ViR), где транскатетерный клапан устанавливается в дегенерированный хирургический клапан и митральное кольцо, соответственно, теперь являются признанными методами лечения. При имплантации транскатетерного клапана в митральную позицию по различным методикам, включая ViV/ViR, могут иметь место такие осложнения, как неправильное положение, эмболизация, обструкция выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) и высокий остаточный градиент. В связи с этим, чрезвычайно важно знать детали предварительно установленного хирургического клапана/кольца, а также знать его совместимость с рассматриваемым транскатетерным клапаном, чтобы достичь наилучшего результата.

Для обеспечения успеха процедуры ViV/ViR необходимо рассмотреть пять основных вопросов: 1) какая конструкция предварительно установленного клапана/кольца; 2) каков дизайн транскатетерного клапана, использовался ли такой клапан для процедуры ViV/ViR; 3) какой подходящий размер транскатетерного устройства для конкретного клапана/кольца у конкретного пациента; 4) какая идеальная позиция имплантации транскатетерного клапана в пределах ранее установленного хирургического клапана/кольца; 5) какая форма недостаточности митрального клапана (дегенеративные изменения, тромбоз, наличие паннуса).

Приложение было разработано с учетом ответов на вышеизложенные вопросы. Подробно и в правильной последовательности рассматривается каждый аспект, чтобы операторы получали всю необходимую информацию для проведения успешной процедуры.

Ключевым элементом при выполнении ViV является правильная идентификация хирургического клапана. В приложение включены важные данные, связанные с той или иной конструкцией клапана:

1. Для каркасных клапанов: а) тип створок; б) положение створок относительно рамки каркаса (внутри или снаружи); в) внутренний диаметр каркаса из таблиц производителя; г) высота каркаса; д) истинный внутренний диаметр.

2. Для бескаркасных клапанов: а) тип (корень клапана); б) диаметр кольца; в) истинный внутренний диаметр.

Конструктивные характеристики каждого хирургического клапана были задокументированы с помощью высококачественных фотографий и рентгеноскопического изображения. При процедурах ViV транскатетерного протезирования митрального клапана истинный внутренний диаметр хирургических биопротезов используется в качестве эталона в процессе калибровки транскатетерного биопротеза. Это менее полезно для вмешательств ViR. Истинный внутренний диаметр хирургического клапана отличается от внутреннего диаметра каркаса. Внутренний диаметр каркаса основан на диаметре каркаса без створок, а истинным внутренним диаметром хирургического клапана является внутренний диаметр клапана со створками. Этот диаметр варьирует в зависимости от типа и размещения створок. По сути, по сравнению с внутренним диаметром каркаса истинный внутренний диаметр каркаса меньше, по крайней мере, на 2 мм у всех свиных клапанов, меньше на 1 мм у всех перикардиальных клапанов со створками, установленными внутри каркаса, и равен истинному внутреннему диаметру при установке перикардиальных створок вне каркаса. Размер транскатетерного клапана следует выбирать в соответствии с истинным внутренним диаметром, поскольку он является наиболее релевантным измерением во время процедуры ViV. Важно исключить наличие паннуса, так как это может еще больше снизить истинный внутренний диаметр. Паннус может быть легко идентифицирован неинвазивными исследованиями, такими как чреспищеводная Эхо-КГ.

В приложении «Valve in valve mitral» кольца для аннулопластики были также получены от всех производителей. Различия были охарактеризованы в отношении процедуры ViR при использовании транскатетерного клапана SAPIEN XT: а) полное или неполное кольцо; б) жесткое, полужесткое или гибкое; в) размеры - переднезадний, боковой (от комиссуры до комиссуры); г) рентгеноскопический внешний вид. Поскольку некоторые кольца являются жесткими и не деформируемыми, влияние на форму

и, следовательно, на функцию SAPIEN XT было задокументировано, чтобы рекомендовать пригодность колец для процедуры ViR [105, 106].

Таким образом, в мобильном приложении «Valve in valve mitral» можно выбрать доступные виды установленных хирургическим путем клапанов и колец после аннулопластики, просмотреть их характеристики (самое важное: размеры, тип и характер размещения створок), выбрать необходимый размер и тип транскатетерного клапана, а также познакомиться с видеорядом примера транскатетерного эндопротезирования именно для выбранных клапанов.

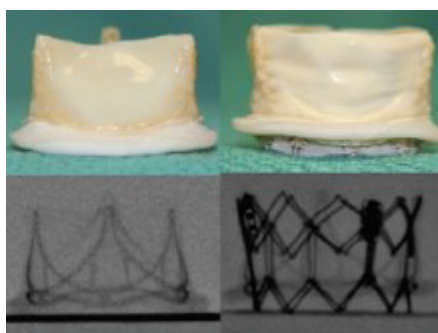


Рисунок 8. Материалы из мобильного приложения «Valve in valve mitral». Демонстрируется хирургический клапан, его рентгенконтрастная тень (первый столбец картинок) и имплантированный в него клапан Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, California) (второй столбец картинок). (Источник: Vapat V. Valve-in-valve apps: why and how they were developed and how to use them. EuroIntervention 2014;10 Suppl U:U44–51.)

Оценка кальциноза митрального клапана. Оценка кальциноза клапана крайне важна для определения вероятности закрепления транскатетерного клапана при процедурах ViR и особенно эндоваскулярного протезирования «клапан в кальциноз» (ViMAC). Анализ протяженности и толщины кальцификации и размеров кольца является обязательным. Хотя кальцификация по всей окружности кольца клапана не требуется, наличие очаговой непротяженной кальцификации является противопоказанием для транскатетерного эндопротезирования. Обширная кальцификация задней части кольца и некоторая степень кальцификации во внутренней и боковой частях кольца, по-видимому, важны для закрепления. В тоже время кальцификация передней части кольца может быть необязательной, в частности, для тех пациентов с радиационно-ассоциированным заболеванием клапана или при наличии протеза в аортальной позиции. Следует отметить, что серьезная асимметрия митрального кольца не является противопоказанием для для

транскатетерного протезирования при ViMAC, учитывая, что даже асимметричное собственное кольцо может стать круглым при имплантации протеза [103].

С учетом значимой разницы в уровне систолического давления между левыми желудочком и предсердием при ТЭМК используется большая степень превышения диаметра протеза над диаметром нативного митрального кольца, чем при эндоваскулярном протезировании аортального клапана. Такой подход уменьшает вероятность поздней миграции или эмболизации протеза. По степени выраженности кальциноза митрального кольца определяется степень превышения диаметра транскатетерного протеза. Обычно превышение диаметра клапана составляет 15-25% [103]. Превышение диаметра эндоваскулярного клапана над диаметром кольца нативного клапана тем больше, чем меньше кальциноз митрального кольца.

Оценка размера нативного кольца митрального клапана. Как и в случае транскатетерной имплантации аортального клапана, оценка кольцевых размеров клапана имеет решающее значение для определения размера клапана при ТЭМК. Однако, в отличие от аортального клапана, МК редко кальцинируется. Точный размер устройства может: 1) снизить риск чрезмерной калибровки размера клапана, что может привести к разрыву кольца или обструкции ВОЛЖ с субоптимальным сердечным выбросом; 2) уменьшить вероятность недостаточной калибровки, которые могут привести к паравальвулярной регургитации или эмболизации протеза.

Методология измерения размера нативного МК требует отдельного объемного описания и представлена в литературе [107, 108]. Коротко необходимо отметить, что при анализе МСКТ измеряются два перпендикулярных диаметра МК: аорто-муральный и межкомиссурный. Диаметр стенок аорты аналогичен переднезаднему диаметру, определенному при ЭхоКГ. Чтобы обеспечить повторяемость измерений, диаметр аортальной стенки митрального кольца измеряется вдоль линии, которая делит корень аорты на уровне митрального кольца (Рис. 9). Эта линия также пересекает геометрический центр кольца. Межкомиссурный диаметр измеряется в направлении, перпендикулярном диаметру аорты и проходящем через кольцевой геометрический центр. Необходимо помнить то, что межкомиссурный диаметр часто параллелен линии кооптации створок, он не представляет длину накладывающихся створок.

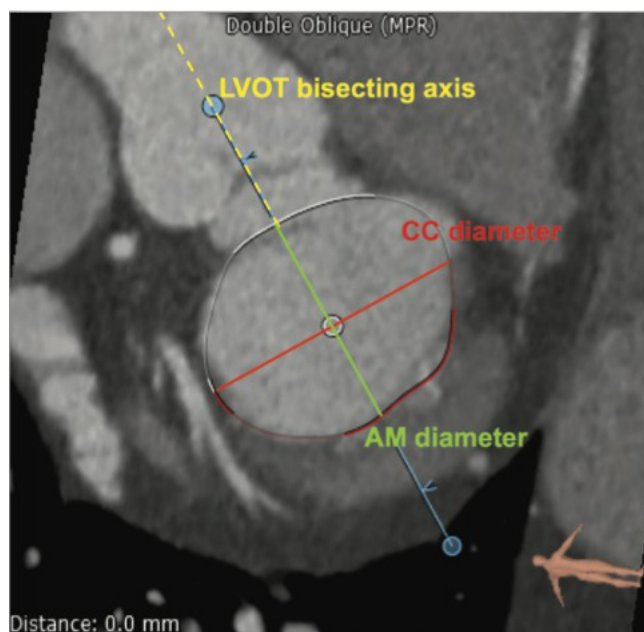


Рисунок 9. Методология измерения диаметра нативного митрального кольца по данным МСКТ. Аорто-муральный диаметр измеряется параллельно оси ВОЛЖ, межкомиссуральный диаметр перпендикулярно. AM diameter - аорто-муральный диаметр; CC - межкомиссурный диаметр; LVOT bisecting axis - ось ВОЛЖ, (Источник: Theriault-Lauzier P, Mylotte D, Dorfmeister M, et al. Quantitative multi-slice computed tomography assessment of the mitral valvular complex for transcatheter mitral valve interventions part 1: systematic measurement methodology and inter-observer variability. EuroIntervention 2015; 11:e1011–20.)

Оценка вероятности обструкции ВОЛЖ. Факторы, связанные с повышенным риском обструкции ВОЛЖ: небольшие ВОЛЖ и полость ЛЖ, острый аорто-митральный угол, удлиненная, утолщенная или сильно кальцинированная передняя створка МК и объемная кальцификация подклапанного аппарата [103].

Одним из важных, наиболее изученных предикторов обструкции ВОЛЖ является аорто-митральный угол, поскольку он определяет ориентацию митрального биопротеза в полости ЛЖ и, следовательно, также определяет, как транскатетерный биопротез станет лежать после VIV и VIR. Аорто-митральный угол - угол между кольцевыми плоскостями митрального и аортального клапанов (Рис 10) [109]. После хирургической замены МК, имеющийся аорто-митральный угол определяет, как далеко митральный хирургический биопротез выступает в ВОЛЖ, поскольку МК является динамической структурой, возможно, что в течение сердечного цикла происходит изменение аорто-митрального угла.

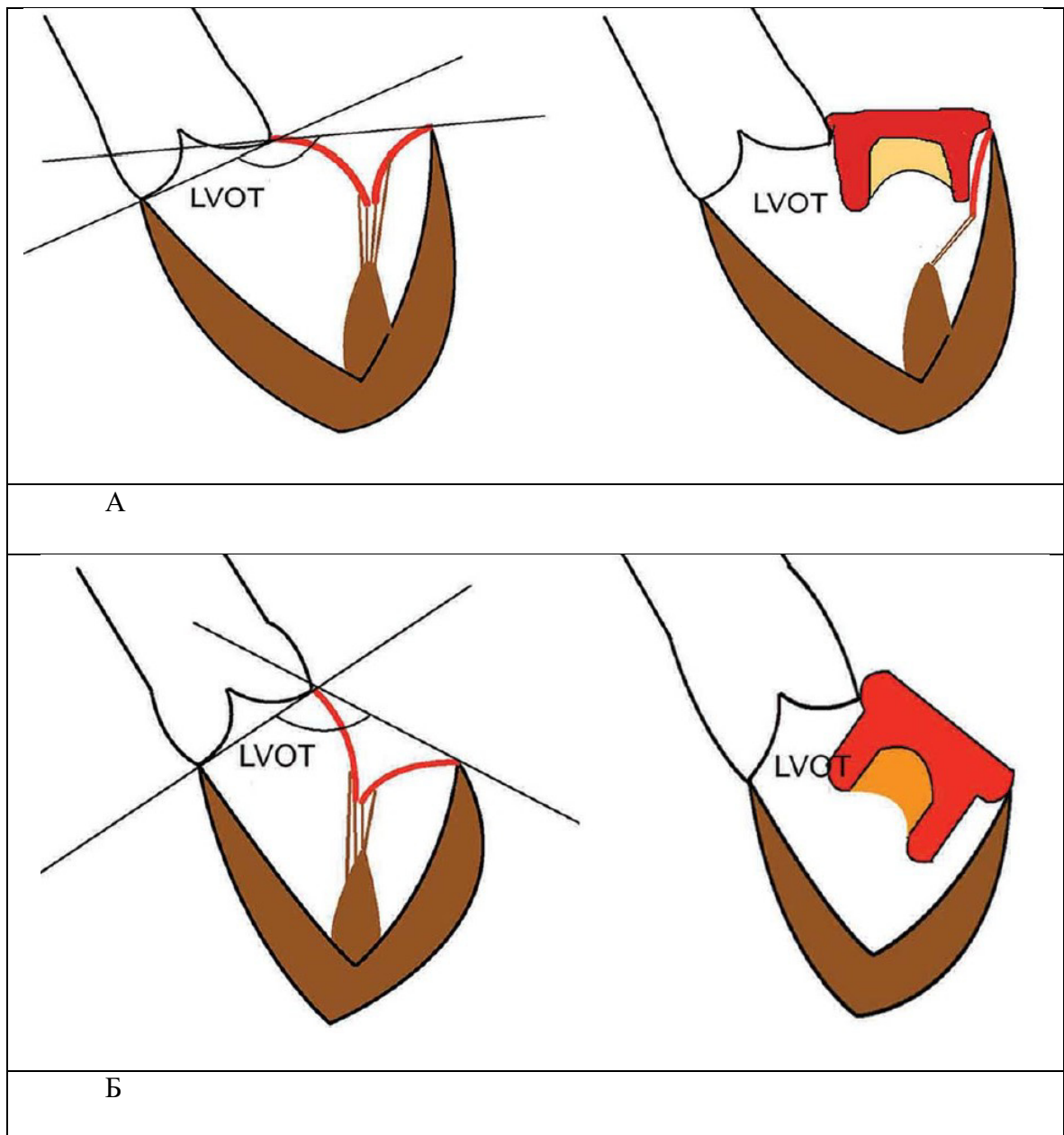


Рисунок 10. Влияние аорто-митрального угла на ориентацию клапана и риск обструкции ВОЛЖ. Схематическое изображение анатомии аорты и митрального клапана. (А) Тупой аорто-митральный угол. Меньшая вероятность обструкции ВОЛЖ, так как хирургический протез не выступает в ВОЛЖ. (Б) Менее тупой аорто-митральный угол. Более высокая степень и вероятность обструкции ВОЛЖ, поскольку хирургический протез выступает в ВОЛЖ. (LVOT - выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ)) (Источник: Barat V, Pirone F, Kapetanakis S, Rajani R, Niederer S. Factors influencing left ventricular outflow tract obstruction following a mitral valve- in-valve or valve-in-ring procedure, part 1. Cath- eter Cardiovasc Interv 2015;86:747–60.)

Рисунок 10 демонстрирует влияние аорто-митрального угла на ориентацию клапана и риск обструкции ВОЛЖ. Таким образом:

1. Если аорто-митральный угол тупой, то стойки митрального протеза будут незначительно вторгаться в ВОЛЖ. Если угол составляет 180° (по существу, прямая линия), то на ВОЛЖ не будет никакого влияния.

2. Если аорто-митральный угол менее тупой, то стойки митрального биопротеза будут больше лежать в ВОЛЖ и приведет к уменьшению площади ВОЛЖ. В экстремальной ситуации, то есть аорто-митральный угол 90° (по существу, под прямым углом друг к другу), стойки будут лежать в ВОЛЖ.

Транскатетерная имплантация МК при всех вариантах эндоваскулярных вмешательств (ViV, ViR, ViMAC) приводит в большинстве случаев к формированию дополнительного к нативному, искусственного удлинения ВОЛЖ, определяемого как нео-ВОЛЖ (Рис. 11) [110].

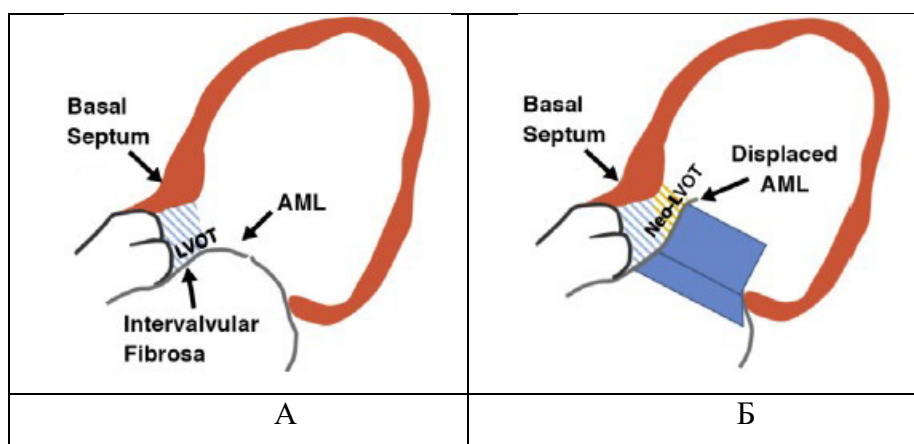
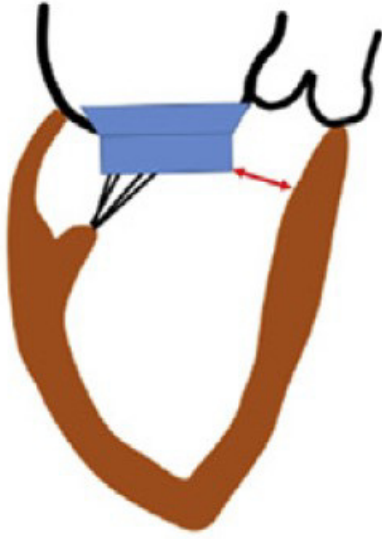
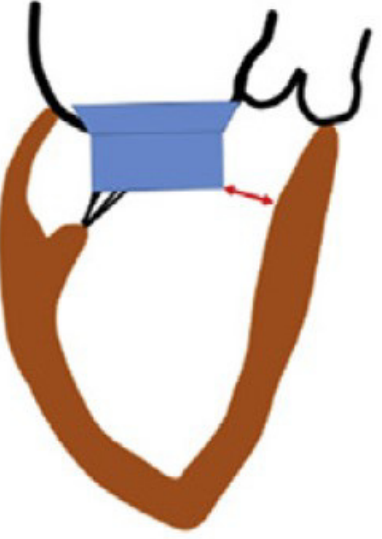
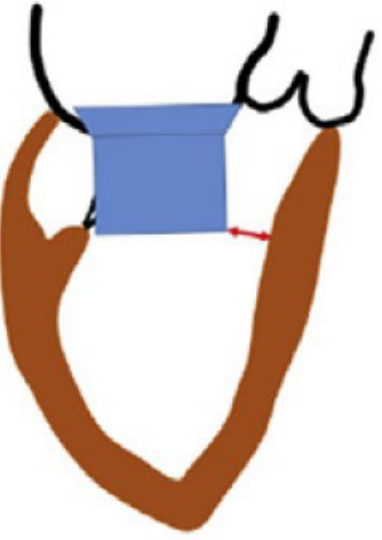





Рисунок 11. Схематическое изображение формирования нео-ВОЛЖ после процедуры транскатетерной имплантации митрального клапана. До протезирования (А) ВОЛЖ (LVOT) ограничен базальной частью межжелудочковой перегородки (Basal Septum), межклапанной фиброзной тканью (Intervallular Fibrosa) и базальной частью передней створки митрального клапана (AML) (А и D). Транскатетерный клапан (Б) отклоняет переднюю створку митрального клапана, тем самым удлиняя ВОЛЖ в направлении левого желудочка. Это удлинение называют нео-ВОЛЖ (Neo-LVOT), ограниченным базальной частью межжелудочковой перегородки и септально отклоненной передней створки митрального клапана (Источник: Blanke P, Naoum C, Dvir D, et al. Predicting LVOT obstruction in transcatheter mitral valve implantation: concept of the neo-LVOT. J Am Coll Cardiol Img 2017;10:482–5.)

Blanke с соавторами [110] выделяют анатомические факторы и факторы, связанные с устройством, предрасполагающие к сужению нео-ВОЛЖ и ведущие к увеличению риска обструкции ВОЛЖ (Рис. 12).

Риск обструкции ВОЛЖ низкий		Риск обструкции ВОЛЖ высокий
<i>Степень выстояния протеза в левый желудочек</i>		
		
<i>Конусообразная форма протеза</i>		
		

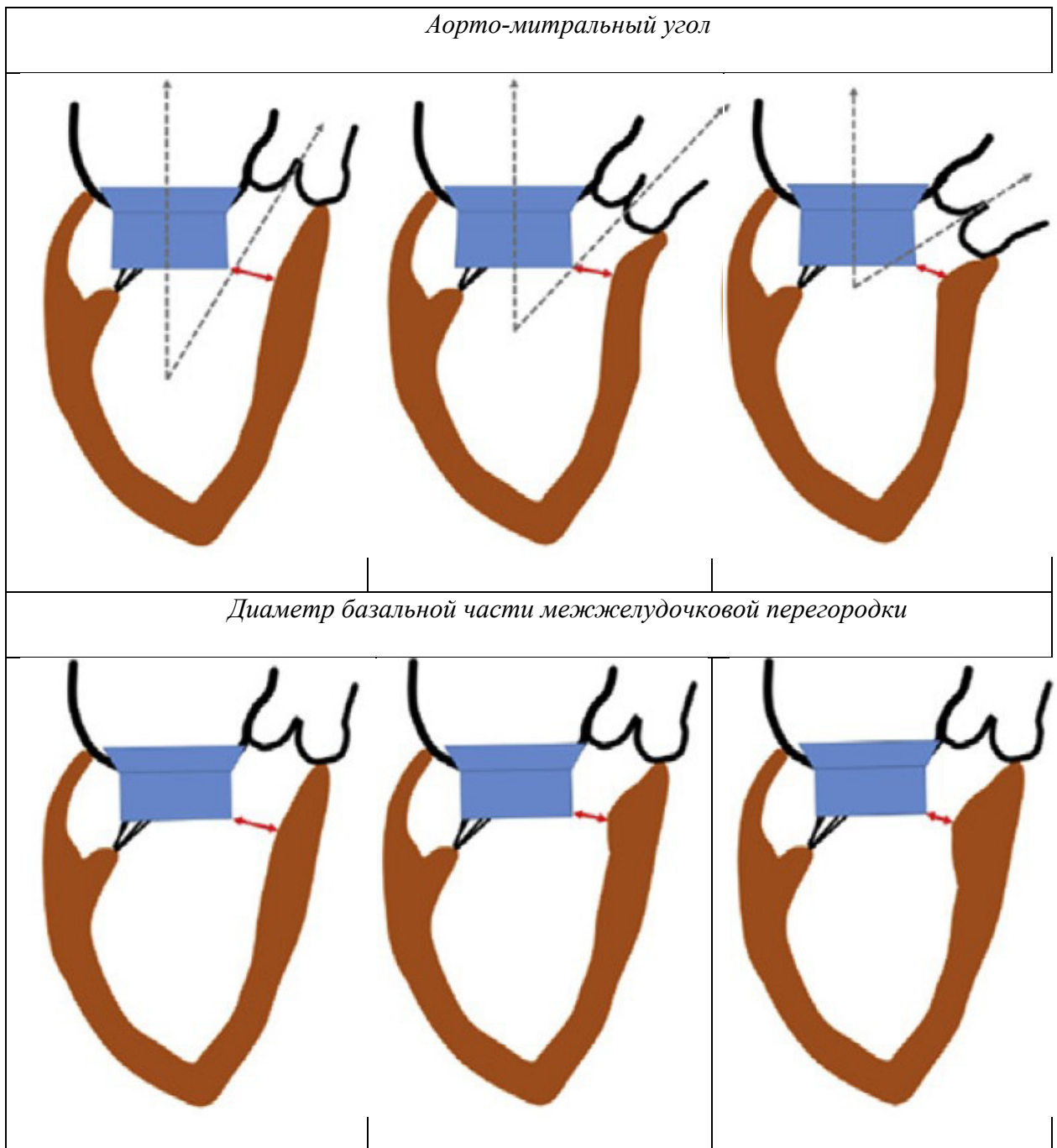


Рисунок 12. Анатомические факторы и факторы, связанные с устройством, предрасполагающие к сужению нео-ВОЛЖ и ведущие к увеличению риска обструкции ВОЛЖ (Источник: Blanke P, Naoum C, Dvir D, et al. Predicting LVOT obstruction in transcatheter mitral valve implantation: concept of the neo-LVOT. J Am Coll Cardiol Img 2017;10:482–5.)

Моделирование транскатетерной имплантации клапана на основе МСКТ в предоперационном периоде может помочь в идентификации пациентов с повышенным анатомическим риском для небольших размеров нео-ВОЛЖ и, в конечном счете, для

обструкции ВОЛЖ. Моделирование клапана выполняется путем наложения формы устройства с определенной высотой и радиусом (Рис. 13) [107, 110]. Для моделирования может использоваться специально разработанные программы (3mensio Mitral Valve (Pie Medical Imaging BV, Maastricht, the Netherlands) [107].

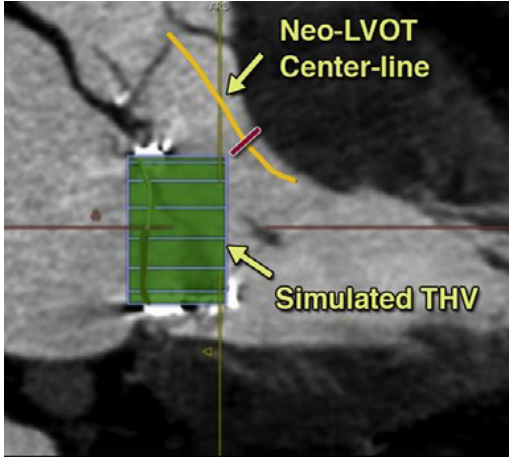
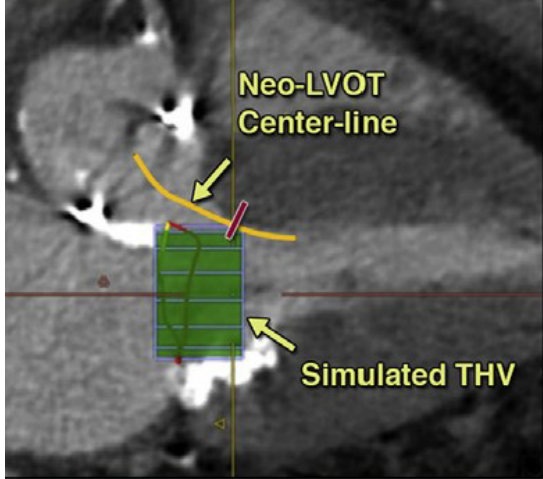
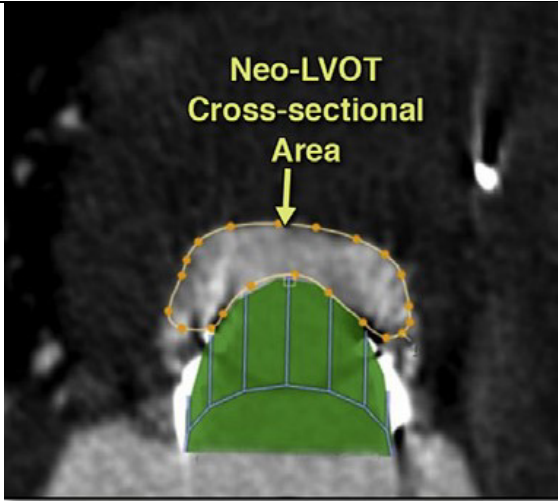
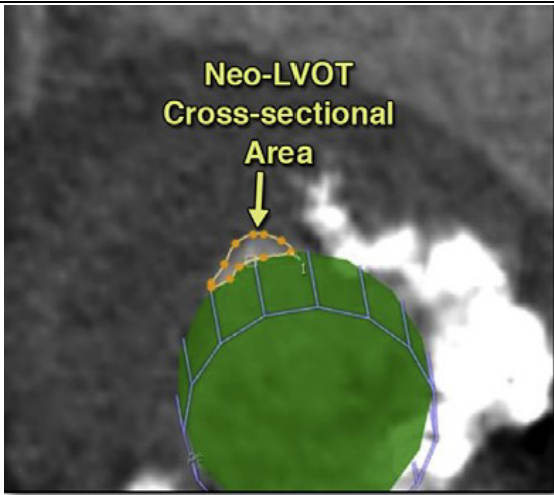
ViV	ViMAC
<i>3-х камерная проекция в конечносистолическую фазу сердечного цикла</i>	
	
<i>Поперечная проекция визуализирующая нео-ВОЛЖ в конечносистолическую фазу сердечного цикла</i>	
<p>Достаточный моделированный нео-ВОЛЖ, риск обструкции ВОЛЖ низкий</p>	<p>Не достаточный моделированный нео-ВОЛЖ, риск обструкции ВОЛЖ высокий</p>
	

Рисунок 13. Моделирование протезирования митрального клапана в дегенеративно измененный предварительно установленный клапан (процедура ViV) и в кальцинированный нативный клапан (процедура ViMAC). По площади нео-ВОЛЖ (Neo-LVOT) моделируется вероятность риска обструкции ВОЛЖ. (Источник: Blanke P, Naoum C, Dvir D, et al. Predicting LVOT obstruction in transcatheter mitral valve implantation: concept of the neo-LVOT. J Am Coll Cardiol Img 2017;10:482–5.)

Персонализация и определение возможности эндоваскулярного протезирования МК в конкретной анатомии пациента могут не учитываться, если полагаться на 2D-измерения. МСКТ и 3D-printed анализ площади нео-ВОЛЖ преодолевает ограничения традиционных плоскостей 2D-визуализации. Важность применения этой технологии заключается в способности тестировать устройства в конкретной анатомии сердца *ex vivo* на предмет риска обструкции ВОЛЖ [111, 112].

Процедура (с использованием off label методологии)

Процедура выполняется под общей анестезией, с прямым мониторингом артериального давления, с предварительным введением электрода для временной электрокардиостимуляции. Все этапы вмешательства контролируются чреспищеводной ЭхоКГ. Нет консенсуса по антитромботической терапии периоперационного сопровождения и постоперационного ведения. Наиболее часто процедура выполняется на двойной антиагрегантной терапии, до 3 месяцев назначается прием варфарина, а затем антиагреганты продолжают неопределенно долго. С учетом данных о достоверном увеличении числа случаев тромбоза в течении года после эндоваскулярного протезирования митрального клапана (6,6% против 1,6%, $p=0,019$) назначение антитромботической (варфарин) терапии после операции поддерживается большинством практикующих центров [103]. После пункции межпредсердной перегородки вводится гепарин, при этом целевой уровень активированного времени свертывания 250 секунд поддерживается в течение всей процедуры

Пункция и катетеризация межпредсердной перегородки. Трансептальная пункция выполняется в задне-нижней части межпредсердной перегородки (МПП) для достижения более легкого доступа к митральному клапану, а при регидной МПП в задне-слегка верхней части [89]. Среди пациентов, которым выполняется ТЭМК нередко встречаются пожилые больные, с рубцовыми и склеротическими изменениями МПП в результате ранее выполненных вмешательств на сердце и/или после лучевой терапии. В этой ситуации утолщенная, ригидная МПП затрудняет трансептальную пункцию, что в особых случаях приводит к необходимости применения хирургической электрокоагуляции через трансептальную иглу [90]. В случае, когда пункция МПП выполнена, а ригидность препятствует заведению катетера в левое предсердие, безопасной техникой проведения инструмента могут быть следующие: 1) проведение проводника 0,018 inch (дюйма) в легочную вену для поддержки заведения комплекса игла-катетер, или 2) выполнение дилатации МПП коронарным баллоном 2-4 мм диаметром на предварительно установленном коронарном проводнике 0,014 inch (дюйма). В нашей практике мы

использовали также заведение двух проводников в полость левого предсердия через интрадюрсер системы пункции МПП. Один мы использовали стандартно для проведения его в левый желудочек и позиционирования на нем клапана. Второй, страховочный, применялся при выходе первого в полость правого предсердия или для дополнительной дилатации МПП при неуспешной тракции всей системы доставки с клапаном через МПП (примечание авторов статьи).

Проведение проводника через МК. После транссептальной пункции по проводнику расположенному в левой верхней легочной вене вводится катетер с управляемым кончиком (например, Agilis™ NxT steerable introducer (Abbott Cardiac Arrhythmias and Heart Failure)). Выбирается проекция, перпендикулярная кольцу митрального клапана. В большинстве случаев это правая косая с краниальным или каудальным отклонением. Кончик управляемого катетера позиционируется коаксиально потоку крови в митральном клапане и через него в полость левого желудочка вводится мягкий проводник, который с использованием диагностического катетера pig tail меняется на жесткий (например: Amplatz Super Stiff (Cook Medical, Bloomington, Indiana), Safari (Boston Scientific), Confida (Medtronic, Minneapolis, Minnesota)).

Подготовка клапана Edwards. Логично, что клапан на баллоне ориентируется в противоположном направлении для off label методологии ТЭМК, по сравнению с on label применением при аортальном протезировании. Улучшенные характеристики клапана SAPIEN 3 (меньший профиль, увеличенная гибкость, более коаксиальное расположение, возможности извлечения, превосходящая радиальная устойчивость, уменьшение риска парапротезной регургитации) обеспечивают ему предпочтение для использования над клапаном SAPIEN XT. Для процедуры ViV предлагается увеличить расчетный объем наполнения баллона клапана на 2-3 см³ [103].

Дилатация МПП. На жестком проводнике, после предварительной установки интрадюрсера Edwards в нижнюю полую вену, в проекцию МПП вводится баллонный катетер 12-16 мм диаметром (для клапана SAPIEN 3 предлагается баллон 12 мм, для SAPIEN XT – 14 мм [103]) и проводится несколько дилатаций. Примерами баллонов доступных для применения в настоящее время могут быть ATLAS (Bard Peripheral Vascular, Tempe, Arizona), ИМПАКТ (Braun, Bethlehem, Pennsylvania), Mustang (Boston Scientific).

Доставка клапана в целевую позицию, позиционирование и имплантация. Проведение системы доставки со смонтированным клапаном через МПП в ряде случаев сложная задача. Способы преодоления трудностей это: повторная дилатация МПП

бо́льшим баллоном по второму проводнику, введенному предварительно в полость левого предсердия; использование более жесткого проводника (например Lunderquist® Extra-Stiff Wire Guide (Cook Medical, Bloomington, Indiana); изменение направления входа системы доставки в МПП путем различных комбинаций ротации всей системы, изменения ориентации и глубины расположения жесткого проводника в полости левого желудочка.

Проведение системы доставки со смонтированным клапаном из левого предсердия в целевую позицию нередко представляет определенные трудности в результате не коаксиального (не соосного) расположения комплекса ко входу в митральный клапан. Препятствием служит кольцо биопротеза (при процедуре ViV), опорное кольцо (при процедуре ViR), кальцинаты в проекции митрального кольца или выраженный стенотический процесс нативного клапана (при процедуре ViMAC). Опциями преодоления трудностей доставки эндоваскулярного протеза в целевую позицию могут быть все вышеперечисленные для проведения системы через МПП, в том числе дилатация биопротеза или нативного клапана баллонным катетером. Финальная позиция по отношению к кольцу биопротеза или митральному кольцу: 20-30% эндоваскулярного протеза должно располагаться в левом предсердии, 70-80% в левом желудочке (Рис 8). Если визуализация окончательного расположения клапана для процедуры ViV упрощена рентгенконтрастными структурами биопротеза, то позиционирование при процедуре ViMAC базируется исключительно на данных чреспищеводной ЭхоКГ или в некоторых случаях помогают рентгенпозитивные кальцинаты нативного клапана.

Имплантация клапана выполняется на частоте электрокардиостимуляции 180-200 в минуту. Один оператор корректирует позицию манипулируя проводником и системой доставки, дугой производит очень медленное раздувание баллона (для возможной коррекции позиции клапана).

Оценка результатов имплантации и возможная коррекция производятся при помощи чреспищеводной ЭхоКГ. Необходимо выполнить оценку: финальной позиции протеза, регургитации, градиента, подвижности створок, гемодинамических показателей дефекта МПП; и определить наличие осложнений: миграцию клапана, обструкцию ВОЛЖ, тампонаду:

Паравальвулярная регургитация по всей окружности эндопротеза может быть устранена баллонной дилатацией. Парапротезная регургитация вследствие выраженного выстояния клапана в полость левого предсердия корректируется имплантацией дополнительного клапана. Выраженная транспротезная регургитация, даже после удаления

проводника может стать причиной для рассмотрения вопроса о дополнительном эндоваскулярном протезировании.

При возникновении тяжелой гипотонии необходимо исключать тяжелую митральную регургитацию, тампонаду, обструкцию ВОЛЖ, кровотечение. В нашей практике кровотечение и нарастание митральной регургитации потребовали перевод больной на ЭКМО с положительным клиническим результатом (см. клинический случай ниже) (примечание авторов статьи).

Постдилатация может потребоваться, если причиной высокого трансмитрального градиента является неполное раскрытие протеза.

Неверное положение клапана (слишком высоко или низко) исправляется имплантацией второго протеза. При миграции устройства в полость левого желудочка оно может быть вытянуто в целевую позицию на раздутом баллоне [91] и там закреплено вторым клапаном. При миграции эндопротеза в полость левого предсердия некоторые авторы предлагают дислоцировать его в ушко [93] или закрепить в проекции МПП при помощи устройства Amplatzer [92]. В любом случае открытая хирургия является одной из корректирующих лечебных опций при диагностике дислокации клапана.

Дефект МПП устраняется по классической технологии в случае, если имеется значимый лево-правый сброс ($Q_p/Q_s \geq 1,5$). Созданный ятрогенный дефект МПП во время её пункции и преддилатации, как правило, с течением времени уменьшается в размерах, становясь гемодинамически не значимым или полностью закрывается спонтанно, не являясь поводом для установки окклюдера [94].

Обструкция ВОЛЖ устанавливается при чреспищеводной ЭхоКГ, когда на фоне гемодинамических нарушений диагностируется обструкция ВОЛЖ клапаном или передней створкой нативного МК с возрастанием градиента давления на аортальном клапане более 10 mmHg [95]. Если высокий риск обструкции ВОЛЖ прогнозируется при начальной оценке данных компьютерной томографии и ЭхоКГ возможно превентивное выполнение этаноловой септальной аблации [96] или рассечения передней створки МК [97]. В случае экстренной ситуации выполняется спасительная алкогольная септальная аблация [98], и даже имплантация эндоваскулярного клапана в аортальную позицию с выходом в ВОЛЖ [99].

Послеоперационное наблюдение

В качестве отправного исследования для сравнения с последующим периодом наблюдения рекомендуется перед выпиской выполнить трансторакальную или чреспищеводную ЭхоКГ или даже МСКТ. В последующем контрольная ЭхоКГ проводится через 3 месяца и далее каждые 6 месяцев. Оцениваются наличие тромбоза протеза, появление, усиление парапротезной регургитации, возможная незначительная дислокация клапана, особенно после процедуры ViMAC [100, 101]. При увеличении трансмитрального градиента необходимо исключать тромбоз клапана [102]. При анемии в сочетании с паравальвулярной регургитацией необходимо проводить диагностический поиск эндокардита.

Клинический пример ТЭМК

Анамнез заболевания

В 2008 году пациентке А., 1935 г.р. поставлен диагноз порока митрального клапана. От предложенного оперативного лечения воздержалась. С начала 2016 года отмечает снижение толерантности к физической нагрузке и прогрессирование недостаточности кровообращения. По результатам трансторакальной Эхо-КГ выявлено прогрессирование стеноза и недостаточности митрального клапана. Повторно рекомендована хирургическая коррекция порока. 16.11.2016 года в условиях нормотермии без сохранения подклапанных структур выполнено протезирование митрального клапана эпоксиобработанным биологическим протезом «Юнилайн» 30-го типоразмера, аннулопластика трикуспидального клапана опорным кольцом «НеоКор» (ЗАО «НеоКор», Кемерово, РФ) 34-го типоразмера, радиочастотная абляция по методике «Лабиринт» и лигирование ушка левого предсердия. Течение послеоперационного периода осложнилось сердечной недостаточностью, что потребовало пролонгированной кардиотонической поддержки, инфузии левосимендана. Проводилось дренирование плевральных полостей по поводу двустороннего гидроторакса. В качестве антикоагулянта в послеоперационном периоде был назначен дабигатрана этексилат (прадакса) 150мг 2 раза в сутки. Выписана на 23-е сутки на этап реабилитации. В последующем наблюдалась амбулаторно.

В мае 2017 году по поводу персистирующей формы фибрилляции предсердий проведена электроимпульсная терапия. В августе 2017 года в связи с развитием синдрома слабости синусового узла и приступами Морганьи-Адамса-Стокса имплантирован электрокардиостимулятор «Юниор» в режиме VVIR.

В марте 2019 года при плановом контрольном обследовании выявлено прогрессирование дисфункции биологического протеза митрального клапана (табл.1) в связи с чем был рассмотрен вопрос о проведении программной реоперации. По результатам обследования, с учетом высокого хирургического риска открытого повторного вмешательства (EuroScore II 7,46%, STS Score 7,1%) принято решение об эндоваскулярном репротезировании митрального клапана.

Подготовительный этап

11.07.2019 года пациентка А., в возрасте 83-х лет, рост 156 см, вес 60 кг поступила на этап выполнения транскатетерной замены митрального клапана с диагнозом: Ревматическая болезнь сердца. Стеноз и недостаточность митрального клапана. Протезирование митрального клапана биологическим протезом «Юнилайн» 30, аннулопластика трикуспидального клапана опорным кольцом «НеоКор» 34, РЧА, лигирования ушка ЛП (16.11.2016 г.). Постоянная форма фибрилляции-трепетания предсердий. СССУ. Эквиваленты МЭС. Имплантация ЭКС «Юниор» VVIR (21.08.2017г.). Дегенеративная дисфункция протеза в митральной позиции, транспротезная регургитация III степени. Относительная недостаточность трикуспидального клапана. Умеренная легочная гипертензия (СДЛА=37 мм рт. ст.) ХСН ПБ. III ФК. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Сопутствует: Хроническая анемия легкой степени тяжести. Базалиома кожи боковой поверхности грудной клетки (лучевая терапия 2014 год). Постхолецистэктомический синдром, холецистэктомия 2011 год. Хронический панкреатит, вне обострения. Хронический пиелонефрит, не активная фаза. Хроническая болезнь почек С3а (скорость клубочковой фильтрации 54 мл/мин/1,73м²). Варикозная болезнь. Хроническая венозная недостаточность III ст.

При записи электрокардиограммы: трепетание предсердий, нормосистолическая форма, неритмированная, с ЧСС желудочков 67-149 уд/мин, средняя 72 уд/мин; нарушение процессов реполяризации перегородки, верхушки, передне-боковой области миокарда ЛЖ, сглаженный зубец Т в отведениях V3-5; снижен вольтаж в отведениях от конечностей; эффективная работа ЭКС в режиме желудочковой стимуляции, единичные навязанные комплексы, в том числе сливные.

По результатам ЭхоКГ имели место удовлетворительная сократительная способность ЛЖ с ФВ 72%, дилатация ЛП и правого предсердия до 6,7 см и 5,2x4,9см, соответственно. Правый желудочек – 1,6 см, конечный диастолический и систолический размер левого желудочка составили 5,3 и 3,1 см. Отмечено локальное уплотнение в

основании створок биопротеза митрального клапана. Площадь открытия створок протеза МК составляла 3 см², выявлялась регургитация III степени, средняя скорость потока – 112 см/сек, средний транспротезный градиент – 6 мм рт. ст. Имелись склеротические изменения аортального клапана с I степенью регургитации и максимальным градиентом 12 мм рт. ст. Также выявлена регургитация I степени на трехстворчатом клапане. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило 43 мм рт. ст. В правых отделах электрод ЭКС. Коронароангиография: патологии коронарных артерий не выявлено.

Протокол процедуры «клапан-в-клапан»

Операция выполнена в катетеризационной лаборатории при использовании тотальной внутривенной анестезии и искусственной вентиляции легких. Был установлен электрод временной ЭКС в ПЖ через правую яремную вену. С целью визуализации при выполнении трансептальной пункции (ТСП), а также баллонной вальвулопластики (БВП), использовался датчик чреспищеводной ЭхоКГ (рис. 13А). С применением в качестве доступа общей бедренной вены (ОБВ) справа, с большими техническими сложностями (по причине ригидности МПП, утолщенной до 9 мм и рубцово-измененной после предшествующего вмешательства) была выполнена ТСП. Через ЛП и протез в митральной позиции в ЛЖ установлен один сверхжесткий проводник, второй – в ЛП. По проводнику, установленному через ОБВ справа, МПП, ЛП, ЛЖ установлен интродьюсер 9F, а по второму проводнику, установленному в ЛП, был заведен баллонный катетер диаметром 10 мм и длиной 40 мм для предилатации МПП (рис. 10Б) и биологического протеза (рис. 13В). Для заведения транскатетерного клапана была выполнена смена интродьюсера на 21 F. В качестве митрального протеза был выбран баллон-расширяемый транскатетерный клапан Edwards SAPIEN XT размером 29 мм, который с большими техническими сложностями удалось позиционировать в митральную позицию по проводнику, установленному в ЛЖ (установлен второй интродьюсер 9F в ОБВ справа для выполнения многочисленных предилатаций МПП баллонами диаметром 14 и 16 мм; так же выполнено частичное раздувание баллона системы доставки клапана и баллонная предилатация биопротеза митрального клапана) (рис. 13Г).

На фоне усугубления митральной недостаточности и кровопотери из места пункции ОБВ справа, отмечалась нестабильность гемодинамики (АД 50/30 мм рт. ст), вследствие чего было принято решение подключения вено-артериального ЭКМО. Канюли в ОБА и ОБВ (16 и 19F) установлены пункционно. На фоне ЭКМО с производительностью 4 л в мин. выполнено позиционирование и имплантация клапана в митральную позицию (рис. 10Д).

Интраоперационно выполнена трансторакальная ЭхоКГ, при которой визуализировано правильное положение клапана. Регургитация на митральном клапане снизилась до 0-I степени, также уменьшилась средняя скорость потока – 76 см/сек и средний градиент на МК – 2,3 мм рт. ст. Отмечалась диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ и умеренное снижение сократительной способности - ФВ 47%. В МПП обнаружен дефект 1,2 см со сбросом в ПП. Нарушения АВ-проводимости и компротации параклапанных структур нет. В дальнейшем интродьюсеры из ОБВ справа удалены, место доступа прошито нитками с созданием компрессии узловыми швами. Наложена давящая повязка с сохраненным кровотоком в конечности. Производительность ЭКМО снижена до 2,5 л в мин. Поскольку на левой нижней конечности с установленными канюлями ЭКМО сатурация не определялась, было принято решение об установке интродьюсера в ОБА справа для подключения его к контуру кровообращения с целью купирования ишемии. При стабильных показателях гемодинамики пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации на ИВЛ на фоне ЭКМО.

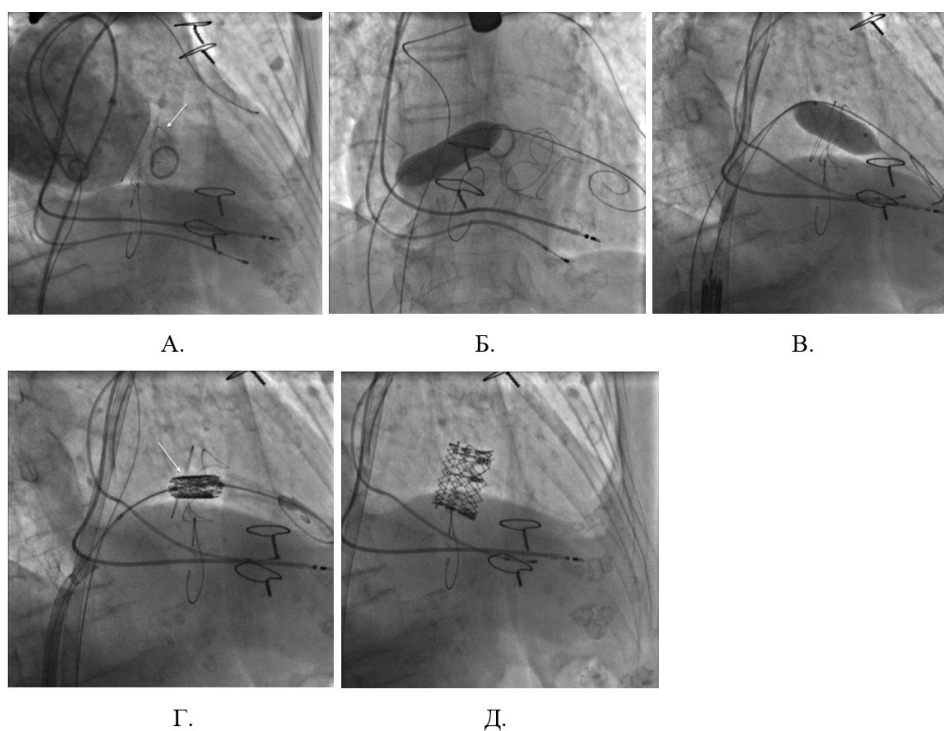


Рисунок 14. Этапы выполнения транскатетерной имплантации клапана в митральную позицию («клапан-в-клапан») трансептальным доступом: А–Ранее имплантированный биологический протез в митральной позиции (стрелка); Б–Предилатация межпредсердной перегородки баллоном (10x40 мм); В– Баллонная предилатация биологического протеза; Г– Позиционирование транскатетерного клапана Sapien XT (стрелка) в позицию митрального биопротеза; Д–Транскатетерный клапан Sapien XT имплантирован в биопротез митрального клапана.

Послеоперационный период. В послеоперационном периоде в связи с низким уровнем гемоглобина (61 г/л) проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. В последующем уровень гемоглобина составил 100 г/л. На 3-е сутки после операции состояние пациентки стабильное, произведено отключение от ИВЛ (с удовлетворительным газовым составом ($SpO_2=97\%$) и ЭКМО с удалением канюль в условиях операционной. Неврологический дефицит отсутствовал, стабильная гемодинамика сохранялась на фоне умеренной инотропной поддержки. Трансторакальное ЭхоКГ, выполненное в динамике, продемонстрировало увеличение средней скорости потока через МК с 76 до 122 см/сек, увеличение среднего градиента на МК с 2,3 до 6,7 мм рт. ст., уменьшение дефекта в МПП с 1,2 до 0,8 см (лево-правый сброс гемодинамически незначимый, соотношение Qp/Qs 1,0), диффузная гипокинезия отсутствовала, показания ФВ и регургитации на МК без изменений. На 8-е сутки после операции пациентка переведена из отделения реанимации в профильное отделение, на 22-е сутки – выписана из стационара. Результаты чреспищеводной и трансторакальной ЭхоКГ с 3D реконструкцией продемонстрировали удовлетворительные результаты (рис. 15). Коаптация створок и их открытие достаточны. Данных за наличие парапротезной фистулы нет. На амбулаторном этапе назначены: аторвастатин 40 мг, бисопролол 2,5 мг, спиронолактон 25 мг, торасемид 20 мг, апиксабан 2,5 мг 2 раза в день и пантопразол 20 мг в сутки.

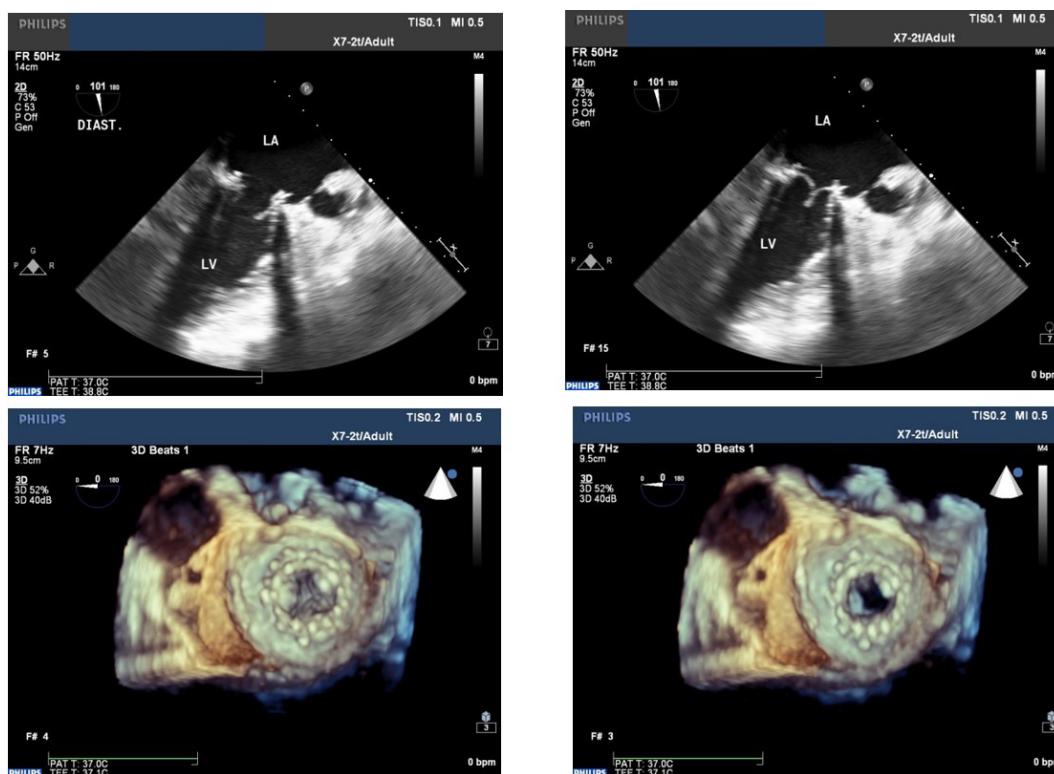


Рисунок 15. Показатели чреспищеводной ЭХОКГ (А) и Данные 3D эхокардиографии (Б) после транскатетерной процедуры «клапан-в-клапан».

Данные контрольного обследования (через 5 месяцев)

Контрольный осмотр пациентки осуществлен в конце ноября 2019 года. Жалобы на боль средней интенсивности в левом бедре при ходьбе на 70-100 метров. Передвигается с тростью. Одышки, отеков нет. Нормотермия. Объективно: в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипов нет. ЧД 16 в мин. Тоны сердца ясные, аритмичные, ЧСС 72 в мин. Шумы отсутствуют. Недостаточность кровообращения по Василенко-Стражеско – I-ой стадии и в пределах II-го функционального класса NYHA. Отеков, трофических расстройств нет. Пульс на правой нижней конечности хорошего наполнения на всех уровнях, слева – на ОБА удовлетворительный, на подколенной артерии нитевидный, на артериях стопы не определяется. ЭКГ: нормосистолическая форма трепетания предсердий с ЧСС для желудочков в среднем 82 уд/мин. Эффективная работа ЭКС.

Трансторакальная ЭХОКГ: в динамике отмечено снижение ФВ до 39%, уменьшение средней скорости потока через МК со 122 до 102 см/сек, уменьшение среднего градиента на МК с 6,7 до 5 мм рт. ст., дефект МПП прежних размеров, диффузная гипокинезия миокарда, транс- и парапротезная регургитация на протезе митрального клапана отсутствует.

Глава 5. Полная реваскуляризация миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST посредством коронарного шунтирования.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST) является одной из форм ишемической болезни сердца, субстратом которого принято считать нестабильную бляшку в коронарной артерии. Также известно, что пациенты данной группы характеризуются значимым коморбидным фоном в силу более старшего возраста в сравнении с когортой пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [113]. Крайняя клиничко-демографическая и анатомо-ангиографическая неоднородность пациентов с ОКСбпST, создает существенные трудности в вопросах выбора стратегии дальнейшего лечения пациентов. Наиболее остро это касается пациентов с ОКСбпST высокого риска, когда на выбор и реализацию дальнейшего метода реваскуляризации отводится 24 часа. В силу ограниченных 24 часами временных рамок, в большинстве случаев пациентам с ОКСбпST высокого риска выполняется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В силу своей доступности и малотравматичности оно представляется методом выбора, по сравнению с коронарным шунтированием (КШ). Однако, необходимо помнить и о недостатках ЧКВ: рестенозы стентов и повторные вмешательства в будущем, меньшие возможности по достижению полной реваскуляризации в сравнении с КШ [114]. Вместе с тем, поражение ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) встречается у 10% пациентов, а летальность через 5 лет у данных пациентов достигает 50% [115]. Несмотря на совершенствование эндоваскулярных техник на СтЛКА, оптимальная стратегия остается предметом споров, особенно учитывая большой объем и техническую сложность ЧКВ в ситуациях, когда стенозу СтЛКА сопутствует многососудистое поражение. В приведённом ниже клиническом случае продемонстрирована возможность применения баллонной ангиопластики (БА) у пациента с рестенозом стента в СтЛКА в качестве «моста» к ранней хирургической реваскуляризации при ОКСбпST высокого риска.

Клинический случай

Пациентка 71 года поступила в клинику 08.06.2021 для выполнения плановой коронароангиографии (КАГ). Из анамнеза известно о том, что 23.04.2020 г. в рамках острого коронарного синдрома выполнено стентирование СтЛКА, передней нисходящей артерии (ПНА) и огибающей артерии (ОА) стентами с лекарственным покрытием (DES). После вмешательства клиника стенокардии не прослеживалась, однако в сентябре 2021 г. отмечается возобновление стенокардии в пределах II функционального класса. Пациентка наблюдалась у кардиолога по месту жительства, направлена на плановую КАГ 08.06.2021.

При поступлении по электрокардиограмме (ЭКГ) регистрируется синусовый ритм, ишемических изменений не определяется. На момент поступления двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) не получала. По результатам проведенной плановой КАГ выявлены субтотальные рестенозы стенов в СтЛКА, ПНА и ОА, а также стенозы ПНА 70% и ОА 90% дистальнее стентов, устьевой значимый стеноз артерии острого края (АОК) (Рисунок 16).

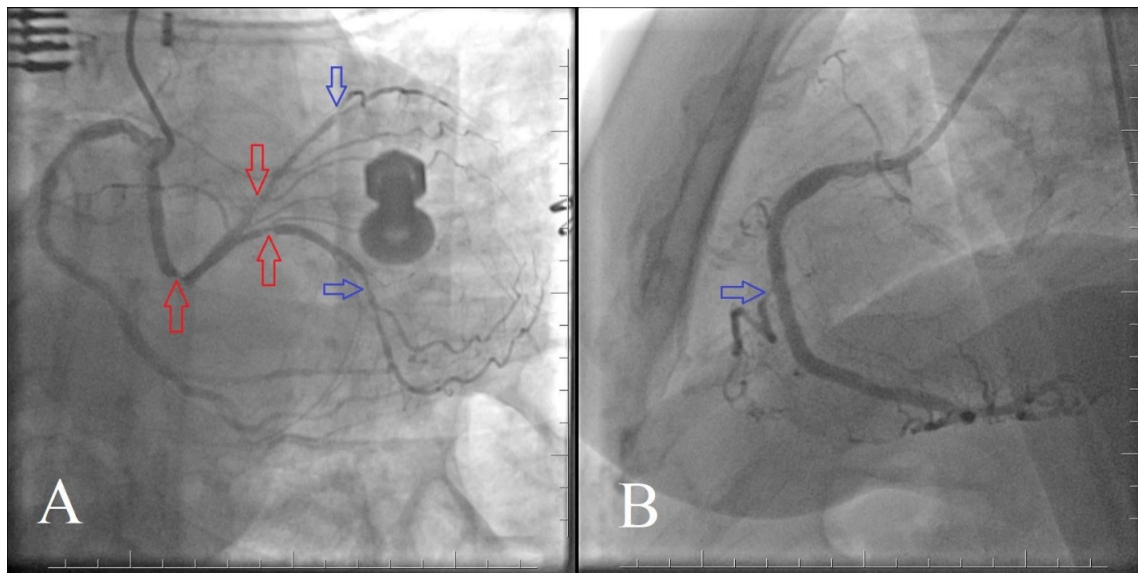


Рисунок 16. А – левая косая каудальная проекция. Красными стрелками указаны рестенозы в стентах, синим – значимые стенозы дистальнее стентов. В – правая косая каудальная проекция. Стрелкой указан устьевой стеноз артерии острого края.

Пациентка обсуждена кардиокомандой (кардиолог, рентгенэндоваскулярный хирург и сердечно-сосудистый хирург), рискметрия тяжести поражения коронарного русла по Syntax score составила 44 балла (тяжелое поражение с крайне высоким неблагоприятным риском неблагоприятных событий при выполнении ЧКВ), принято решение в пользу КШ в срочном порядке. Рекомендовано дообследование: тромбоэластография, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА), компьютерная томография (КТ) без контрастирования восходящего отдела аорты на предмет выявления кальциноза восходящей аорты. Пациентка для предоперационной подготовки переведена в отделение реанимации под мониторное наблюдение. В первый час пребывания в отделении реанимации пациентка отметила кратковременный ангинозный приступ, купируемый нитратами. Тропонин Т < 0,05 нг/мл. Однако, по данным ЭКГ отмечается депрессия ST в отведениях I, AVL, V2-V3, признаки умеренной субэндокардиальной ишемии миокарда левого желудочка (Рисунок 17).

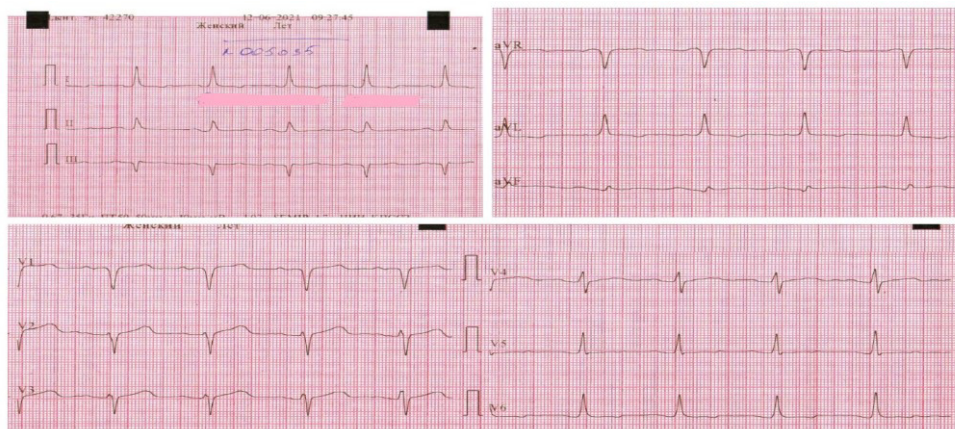


Рисунок 17. Электрокардиограмма до вмешательства. Выделены депрессия ST.

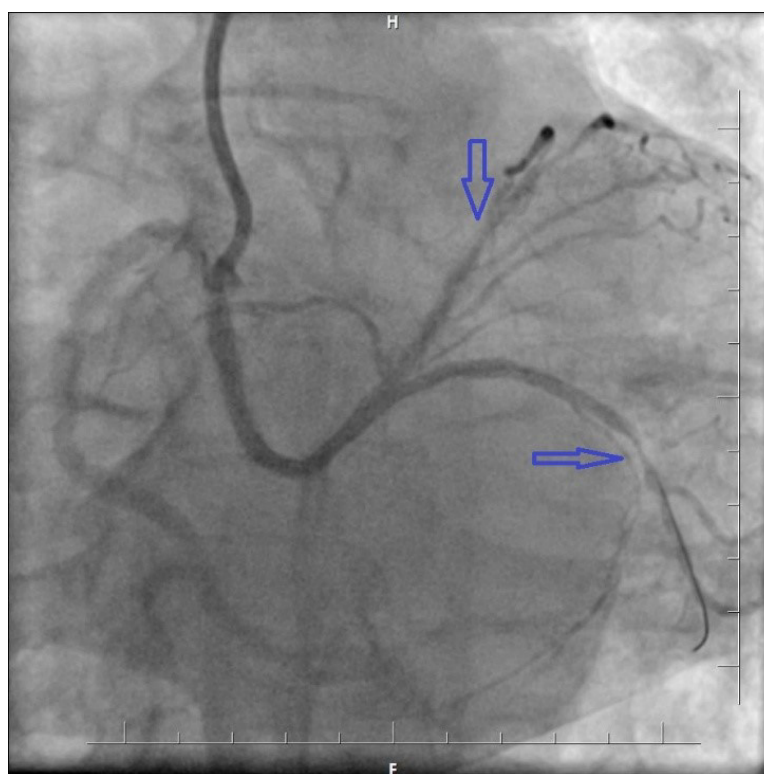


Рис. 18. Левая косая каудальная проекция. Результат баллонной ангиопластики. Остаточные стенозы указаны синей стрелкой

По данным ЭХО-кардиографии фракция выброса (ФВ) левого желудочка составила 62%, без нарушения локальной сократимости миокарда, склеротические изменения на митральном клапане, регургитация 0-I степени. Учитывая повторяющиеся ангинозные приступы в состоянии покоя, отрицательную динамику по ЭКГ в дневное время 09.06.2021, принято решение о повторной КАГ и обсуждение пациентки кардиокомандой. По данным повторной КАГ отрицательной динамики не выявлено.



Рисунок 19. Компьютерная томография восходящей аорты. Фронтальная проекция

Кардиокомандой рекомендована установка внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) с последующей БА рестенозов стентов. Через общую бедренную артерию справа установлен ВАБК, затем выполнена успешная БА рестенозов с СтЛКА, ПНА и ОА. Результат успешной БА представлен на рисунке 18. С учетом отсутствия имплантации коронарных стентов и планируемой операции КШ, ДАТ не назначалась. Продолжена предоперационная подготовка пациентки к оперативному лечению. По данным тромбэластографии значимых отклонений от референсных значений не выявлено ($R=6,8$ мин., $K=1,2$ мин., $Angle=72$ deg, $MA=69,1$ мм.), что свидетельствует о нормаагрегации тромбоцитов. По ЦДС БЦА выявлены гемодинамически незначимые стенозы внутренних сонных артерий, окклюзия левой позвоночной артерии. КТ восходящего отдела аорты позволила выявить локальные кальцинаты надклапанной части аорты, данных за кальциноз восходящего отдела аорты не выявлено (Рисунок 19). В динамике, после проведенной БА рестенозов стентов, состояние пациентки оставалось стабильным, ЭКГ картина прежняя, тропонин в пределах референсных значений. В утренние часы 10.06.2021 больная доставлена в операционную на фоне продолжающейся ВАБК. Доступ, выделение кондуитов и основной этап операции прошел без технических особенностей. В условиях искусственного кровообращения (ИК) выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование ВОК и 1 ветви тупого края, маммарокоронарное шунтирование ПНА. Время ИК составило 92 мин., пережатия аорты 64 мин. В клинике проводится рутинная флоуметрия (MEDISTIM VeriQ™) для контроля функции шунтов. Поток по маммарному шунту составил 40 мл./мин., пульсовой индекс (ПИ) 2, на аутовенозных шунтах к АОК и 1ВТК 70 мл./мин, ПИ 2,5 и 30 мл./мин., ПИ 3,

соответственно. Хирургический гемостаз, послойное ушивание раны. Отлучение от ВАБК. Пациентка доставлена в отделение реанимации.

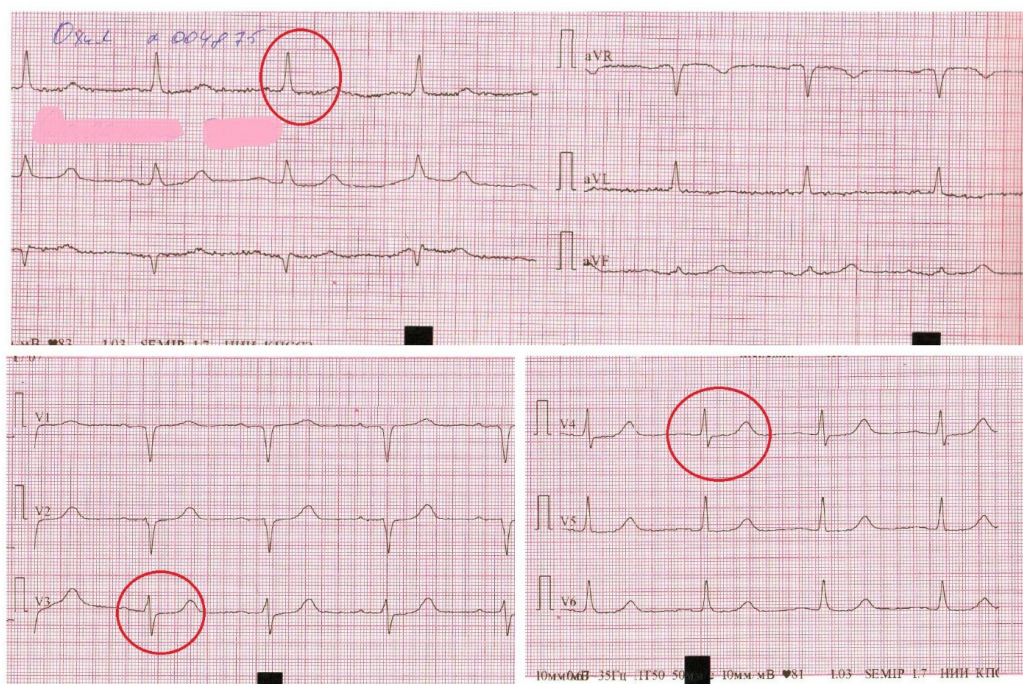


Рисунок 20. Электрокардиограмма после коронарного шунтирования

Через 4 часа плановая экстубация пациентки, стабильная гемодинамика без инотропной поддержки. За первые сутки послеоперационного периода дренажные потери по страховочным дренажам составили 250 мл., тропонин Т = 0,17 нг/мл., пациентка переведена в блок интенсивной терапии кардиохирургического отделения, где назначена ДАТ. Закономерное течение послеоперационного периода. На вторые сутки после операции по ЭКГ отмечается течение послеоперационного перикардита, очаговых изменений нет (Рисунок 20). Плановое удаление временных электродов и центрального катетера на 5 сутки. По данным ЭХО-КГ ФВ 66%, свободной жидкости в полости перикарда не отмечается. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 13 сутки послеоперационного периода. В последующем (время наблюдения 5 месяцев после операции) рецидивы ангинозных приступов пациентка не отмечает.

Обсуждение

В современной литературе не описаны случаи использования баллонной ангиопластики в качестве меры, позволяющей устранить критические рестенозы для профилактики развития сердечно-сосудистой катастрофы при подготовке пациента на экстренную хирургическую реваскуляризацию миокарда. В целом, оптимальная стратегия при

рестенозе стента в настоящее время широко обсуждается [116]. Актуальные рекомендации предписывают выполнение баллонной ангиопластики, имплантацию стентов с лекарственным покрытием (ЛП), а также выполнение БА баллоном с ЛП [117,118]. К последнему подходу в настоящее время уделяется повышенный интерес. Так, в метаанализе Mamuti W et al систематизированы исследования, посвященные проблематике лечения рестеноза стента DES простым баллоном и баллоном с ЛВ покрытием. В исследовании включено 5 рандомизированных исследований с суммарной выборкой в 964 пациентов (468 вмешательство с простым баллоном+DES, 396 с баллоном с ЛП). Показано, что частота MACE при применении баллона с ЛП существенно ниже, чем при применении простого баллона или повторной имплантации DES (19,7% против 32,5%, $p=0,012$). Другими авторами показаны сопоставимые результаты применения баллона с ЛП и повторной имплантации DES [119,120]. Тем не менее, в представленном клиническом случае предпочтение отдано КШ, учитывая рестеноз стентов с ЛП через 14 месяцев, наличие значимых стенозов ПНА и ОА дистальнее рестенозированных стентов, значимый устьевой стеноз АОК, удовлетворительное дистальное русло, а также 44 балла по Syntax score, указывающее на предпочтительность КШ.

Современные исследования показывают обнадеживающие результаты КШ по сравнению с ЧКВ. Показано, что выполнение КШ у пациентов с ОКС позволяет снизить частоту нефатальных инфарктов миокарда, а также снижает риск повторных вмешательств [121,122]. Согласно данным американских коллег (Patlolla S.H. et al) доля пациентов с ОКСбпСТ в когорте пациентов КШ в экстренном порядке с 2000 по 2017 гг. увеличилась с 56% до 80% ($p<0,001$) [123]. Тем не менее, частота экстренного КШ из всех пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда ($n=11\ 622\ 528$), составила 9,7% ($n=1\ 071\ 156$). Авторы отмечают снижение летальности в данной группе пациентов с 5,2% до 3,5% за период наблюдения. Таким образом, у пациентов с ОКСбпСТ с многососудистым поражением выполнение КШ представляется методом выбора. Применение баллонной ангиопластики и ВАБК в представленном случае позволило предупредить окклюзию стентов в области субтотальных стенозов, что, в свою очередь, сделало возможным выполнить дообследование на фоне стабилизации состояния и подготовить пациента к неотложному хирургическому вмешательству. Наличие значимых стенозов дистальнее стентов позволили избежать конкурентного кровотока по нативной артерии, что было подтверждено данными интраоперационной флоуметрии.

Глава 6. Алармины (циркулирующая ДНК, микро РНК и митохондриальная ДНК) – кандидатные маркеры прогнозирования и оценки эффективности превентивной интенсивной терапии персистирующей полиорганной недостаточности.

«Золотым стандартом» лечения ряда болезней системы кровообращения (ишемическая болезнь сердца, структурная патология клапанного аппарата) является кардиохирургическое вмешательство, чаще всего проводимое в условиях искусственного кровообращения [124]. Известно, что использование искусственного кровообращения за счет ряда факторов (нефизиологическая поверхность контура искусственного кровообращения, потребность в кардиоплегическом арресте, эпизоды ишемии и реперфузии, гемодилюция, использование донорской крови, применение ингаляционных и неингаляционных анестетиков) может приводить к развитию системной воспалительной реакции, что связано с реализацией danger-теории или danger-модели [125,126,127]. Многие исследователи в течение последней декады стали уделять особое внимание митохондриям как клеточным органеллам, отвечающим за энергетическое снабжение клетки, синтез белка и запрограммированную гибель клетки, в том числе и с позиции участия компонентов митохондрий в реализации и активации механизмов danger-модели в критических состояниях [128,129]. МтДНК состоит из 165969 пар оснований, кодирующие последовательности представлены 2 генами рибосомальной РНК, 22 генами транспортной РНК и 13 генами, детерминирующими ферменты, которые участвуют в процессе дыхания, репликации мтДНК, а также один протяженный некодирующий регион, называемый D-петлей, контролирующей процессы транскрипции и трансляции. мтДНК высвобождается из клетки под действием стресса и иных связанных с критическими состояниями событиями [130]. Митохондрии содержат несколько копий мтДНК, количество которых взаимосвязано с размером и количеством митохондрий, изменяющиеся в зависимости от потребности клетки в энергии, оксидативного стресса и от различных патологических состояний. Количество копий мтДНК отражает функциональное состояние митохондрий посредством продукции АТФ и активности ферментов [131]. Кроме того, мтДНК может повреждаться активными формами кислорода (АФК), что может приводить к дисфункции митохондрий, системному воспалению и активации запрограммированной гибели клеток [132]. Высокий уровень циркулирующей мтДНК действует подобно DAMPs, усиливая воспаление и повреждение органов [133]. Последние несколько лет активно изучаются взаимосвязи уровня циркулирующей мтДНК и различными патологиями. Так, в своем исследовании авторы отмечают увеличение содержания в плазме крови циркулирующей мтДНК и цитокинов у всех пожилых пациентов вне оценки тяжести состояния и особенностей послеоперационного течения после минимально-инвазивной имплантации

аортального клапана [134]. Еще одна группа исследователей установили, что у пациентов с остановкой сердца экспрессия генов COX III, NADH1, NADH2, Cyto B была выше по сравнению со здоровыми. Однако после применения метода целевого управления температурой на фоне гипотермии до 33С наблюдалось относительное снижение экспрессии генов COX III, NADH1, NADH2 [135]. Китайские ученые также показали, что уровень циркулирующей мтДНК выше у пациентов травмой по отношению к здоровым пациентам. Стоит отметить, что высокий уровень мтДНК в плазме сохранялся в дальнейшем и у пациентов с развившимся посттравматической системной воспалительной реакцией [136,137].

Материалы и методы исследования

В исследование включены пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению на базе НИИ КПССЗ в период с 2018 по 2020 год. Все пациенты были предварительно ознакомлены с условиями и подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 15.

Таблица 15. Клинические характеристики включенных пациентов

Показатель	Неосложненные пациенты (Группа 1, n=30)	Пациенты с осложненным течением и развитием полиорганной недостаточности (Группа 2, n=30)	p
Возраст, годы	57,2 (42,0-66,0)	59,2 (48,0-66,9)	0,1
Мужчины, абс. (%)	15 (50)	15 (41,6)	0,1
Индекс массы тела, кг/м ²	33,4 (32,1-35,2)	36,4 (32,0-36,7)	0,1
Индекс коморбидности CIRS, баллы	9,6 (8,0-11,1)	9,0 (8,9-11,5)	0,1
Операция на аортальном клапане, в том числе реоперация абс. (%)	5 (16,6)	7 (23)	0,1
Операция на митральном клапане, в том числе реоперация абс. (%)	6 (20)	3 (10)	0,1

Многочлапанная коррекция абс. (%)	19 (63,4)	20 (67)	0,1
Причины ПОН абс. (%) : -синдром малого сердечного выброса, шок -острая массивная кровопотеря, шок -сочетание	Не применимо	11 (36) 7 (23) 12 (41)	0,0001
Время ИК, мин	121 (89-167)	158 (101-201)	0,001
Время пережатия аорты, мин	98 (90-122)	108 (99-145)	0,1
Потребность в гемотрансфузионной терапии в периоперационном периоде, %	0	100%	

Примечание: ИК – искусственное кровообращение, ПОН – полиорганная недостаточность, ИМТ – индекс массы тела, шкала CIRS - Cumulative Illness Rating Scale (Кумуляционная шкала коморбидности)

Все пациенты были оперированы в условиях непульсирующего искусственного кровообращения с использованием нормотермического режима с перфузионным индексом 2,3 л/мин/м². Защита миокарда проводилась с использованием кристаллоидной кардиopleгии раствором «Кустадиол» (ДрКохлер Хеми, Германия). Доставка раствора для кардиopleгии - антеградная/ретроградная в зависимости от выраженности гипертрофии миокарда. Операции проходили в условиях эндотрахеального наркоза, вводный наркоз пропофол (3 мг/кг/час), далее ингаляционный наркоз севофлюраном 0,8-1,3 МАК до начала основного этапа, на основном этапе использовали пропофол в дозе 2 мг/кг/час, далее после снятия зажима с аорты повторно возобновляли подачу севофлюрана. Аналгезия проводилась с использованием фентанила в дозе 5-7 мкг/кг/час. Интраоперационный мониторинг системной гемодинамики включал в себя: инвазивный контроль АД, сердечного выброса (или с использованием катетера Сван-Ганца, или с использованием интраоперационного чреспищеводной эхокардиографии), BIS-мониторинг. Тяжесть полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде определяли по шкале SOFA (Vincent et al, 1996). При представлении структур органной недостаточности использовали критерии (ОРДС – «Берлинские» дефиниции, ОПП – по критериям ADQI, ЦНС – оценку по шкале ком Глазго и/или наличие делирия по шкале CAM-ICU) [135].

Забор крови

Сбор венозной крови у пациентов проводили в пробирки, содержащие КЗ-ЭДТА и активатор свертывания на следующих этапах: до начала операции, на первые, третьи и седьмые сутки после оперативного вмешательства. Далее кровь центрифугировали и аликвотировали плазму и сыворотку в пробирки типа Эппендорф. Далее пробирки с плазмой хранились в низкотемпературном холодильнике (-80С) до момента проведения исследования.

Выделение ДНК и количественный анализ мтДНК

Общую ДНК выделяли из 200 мкл плазмы при помощи набора QIAamp DNA Mini Kit (кат.номер 51306, Qiagen, Германия). Концентрацию выделенной ДНК измеряли на спектофотометре NanoDrop 2000 (Thermofisher scientific, США). Затем ДНК хранили при -80С до момента проведения исследования. Экспрессию генов мтДНК определяли методом количественной полимеразной цепной реакции с флуоресцентным красителем SYBR Green на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США). Подбор праймеров осуществляли путем анализа литературных данных, см таблицу 12 [136,138]. Праймеры синтезированы компанией ЗАО «Евроген» (Москва). Реакционная смесь в конечном объеме 10 мкл содержала 5 мкл мастер-микса PowerUp SYBRGreen Master Mix (Applied biosystems, США), по 500 нМ прямого и обратного праймеров и по 20 нг ДНК. ПЦР проводили в стандартной 96 лунном оптическом планшете, который содержал 26 анализируемых образцов, пять стандартов с двукратным разведением и один отрицательный контроль. Амплификация включала 40 циклов: денатурация – 15 сек при 95С, отжиг –15 сек при 52-56С (в зависимости от температуры плавления выбранных праймеров), элонгация – 1 мин при 72С. Нормализацию результатов ПЦР проводилась при помощи референсного гена (гена домашнего хозяйства) GAPDH. Относительный уровень экспрессии рассчитывали по методу $\Delta\Delta C_t$. Графики мтДНК показаны в виде уровней экспрессия гена в условных единицах (уровень экспрессии гена, нормированный на референсный ген).

Таблица 16. Гены, использованные для детекции мтДНК в плазме крови пациентов

Ген	Последовательность
NADH	Forward: 5'-CTACCGCATTCCTACTACTCAACTT-3 reverse: 5'-GCTTGTTCAGGTGCGAGAT-3'
NADH 1	Forward: 5'-ATACCCATGGCCAACCTCCT-3 reverse: 5'-GGGCCTTTGCGTAGTTGTAT-3'

NADH 2	forward:5'-CTCACATGACAAAACTAGCCCCCA-3' reverse:5'-TCCACCTCAACTGCCTGCTATGA-3'
COX II (Цитохром С оксидаза 2)	forward 5'-CAAACATCACTTTGGCTTCG-3' reverse 5'-AGTCAAACCACATCTACAAAATGC-3'
COX III (Цитохром С оксидаза 3)	forward:5'-ATGACCCACCAATCACATGC-3' reverse:5'-ATCACATGGCTAGGCCGGAG-3'
Cytochrome b	forward:5'-ATGACCCCAATACGCAAAAAT-3' reverse:5'-CGAAGTTTCATCATGCGGAG-3'
GAPDH	forward:5'AGGGCCCTGACAACTCTTTT-3' reverse:5'-TТАCTCCTTGGAGGCCATGT-3'

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы GraphPad Prism 8.0. Нормальность распределения проверяли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для межгруппового сравнения использовали U- критерий Манна-Уитни (для сравнения двух групп) и критерий Краскелл-Уоллиса (для сравнения нескольких групп). Поиск прогностических предикторов проводили при помощи ROC-анализа, площадь под кривой (AUC) использовали для оценки точности прогнозирования. Корреляцию между показателями для случая непараметрических данных рассчитывали с использованием линейной регрессии.

Результаты исследования

Уровень мтДНК у пациентов

В группе с неосложненным и осложненным периодом уровень экспрессии генов мтДНК был исходно сопоставим и не имел различий на этапе до операции. Сразу же после операции экспрессия генов цитохрома В достоверно отличались, экспрессия была выше в группе с наличием ПОН и сохранялась таковой в течение всего периода наблюдения, достоверного повышения экспрессии гена в группа без ПОН не наблюдали (рис. 21). Аналогичная динамика наблюдалась в отношении экспрессии генов цитохромоксидаз (рис. 22 и 23). В отношении экспрессии генов NADH повышение уровня экспрессии на первые сутки не имело достоверных отличий по показателям экспрессии в обеих группах, тенденция к росту – только на третьи сутки (рис. 24 и 25). Отметим, что уровень экспрессии генов мтДНК практически для всех групп генов сохранялся на более высоком уровне в группе «ПОН есть» по сравнению с группой без осложненного течения послеоперационного периода.

Далее мы провели регрессионный анализ между показателями оценки тяжести ПОН по SOFA и уровнем мтДНК в плазме пациентов на дооперационном этапе и на первые, третьи и седьмые сутки после операции для группы с осложнённым течением. Для точки «Первые сутки» получена средняя положительная корреляционная связь ($r = 0,45$; $p=0,028$) (рис. 26).

Структура ПОН у пациентов с осложненным течением

При рассмотрении структуры послеоперационной полиорганной недостаточности установили явное превалирование острого повреждения почек среди вероятных проявлений ПОН (более 80% против ОРДС 38 %, острого интестинального дистресс синдрома у 13% пациентов и острой церебральной недостаточности в виде угнетения сознания и/или развития делирия в 40%) (рис. 27).

Обсуждение

Критических пациентов с развитием ПОН после операций на сердце, выполненных в условиях искусственного кровообращения мы определили достоверное повышение уровня циркулирующей мтДНК, прежде всего на первые сутки с момента поступления в отделение реанимации, наряду с рядом клинических факторов, способных прогнозировать формирование ПОН у данной когорты больных, что было ранее отмечено нами в публикациях [139]. Проведение операций в условиях искусственного кровообращения, как правило, всегда сопряжено с развитием системной воспалительной реакции вследствие ишемического/реперфузионного повреждения органов (прежде всего миокарда), контакта компонентов крови с контуром ИК, высвобождения эндотоксинов. СВР характеризуется «цитокиновым выбросом», в случае своей избыточности (дезадаптации) способный приводить к необратимой дисфункции органов [140]. При инициировании СВР молекулами DAMP говорят о неинфекционном системном воспалительном ответе [141]. DAMP способны активировать эпителиальные, эндотелиальные клетки и фибробласты, а также нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки [142]. Активация данных клеток способствует высвобождению цитокинов и хемокинов в кровотоки, что очередь приводит к развитию воспалительных реакций и активации иммунного ответа [143]. Важное значение на сегодняшний день уделяют внеклеточной мтДНК как молекуле DAMP [144,145]. Высвобождение мтДНК связано с увеличением активных форм кислорода и снижением проницаемости мембраны. В литературе приводится 2 механизма, которые свидетельствуют о том, что мтДНК способствует развитию воспалительной реакции. Первый связан с активацией NLRP3, что в свою очередь приводит к активации каспазы-1, в результате чего провоспалительные цитокины (IL-1b, IL-18) переходят в активную форму. Второй механизм основан на активации TLR-9, который связывается с метилированными

СpG-мотивами в структуре бактериальной и вирусной ДНК [146]. Оба механизма приводят в конечном итоге к одному результату – СВР. Проведенное нами исследование подтверждает гипотезу о том, что мтДНК может выступать в качестве вероятного инициатора и биологического маркера для прогнозирования развития СВР у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. Более ранние исследования, проведенные учеными из разных стран, доказывают, что повышенный уровень мтДНК может наблюдаться при различных состояниях, таких как рак молочной железы, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, а также системном воспалительном ответе [146]. Так, например, коллектив китайских исследователей показал, что уровень мтДНК в плазме крови пациентов с травмой выше по сравнению со здоровыми донорами, кроме того, плазменный уровень мтДНК также был выше и в группе пациентов, у которых развился посттравматический СВО [147]. В нашем исследовании наблюдается небольшое отличие (в 1,25 раза) по уровню мтДНК в группе пациентов с СВР, что можно объяснить небольшим количеством наблюдений. В исследованиях [147] отмечается положительная корреляционная связь между показателем SOFA и уровнем мтДНК в плазме крови пациентов на 1-е сутки после оперативного вмешательства, что также отражено в нашем исследовании. Группа исследователей показала, что уровень мтДНК в плазме пациентов, позволяет прогнозировать выживаемость пациента, находящегося в отделении интенсивной терапии. Так, у пациентов, умерших на 28 день с момента поступления в стационар, количество копий мтДНК было в несколько раз выше, по сравнению с выжившими пациентами [148].

Связь между экспрессией геном мтДНК и тяжестью ПОН ранее обсуждалась в работах, посвященных прежде всего сепсису и травме [149,150]. В исследованиях отмечается, что СВР как проявление критического состояния сопровождается развитием ОПШ не менее, чем в 35%, что может быть проявлением активности мтДНК как алармина даже при отсутствии первичного очага инфекции и неинфекционным характере СВР. Собственно именно это и наблюдается у кардиохирургических пациентов, имеющих осложненный послеоперационный период. Авторы подчеркивают, что уровень сывороточного мтДНК не имеет столь большого диагностического значения в отношении ОПШ по сравнению с уровнем мтДНК в моче.

Мы получили сходные с авторами результаты, которые связывают увеличение уровня мтДНК и развития ПОН и неблагоприятный исход (оценку связи между уровнями мтДНК и исходом мы не проводили). Авторы отмечают, что мтДНК превосходил по своей диагностической значимости такие «классические» параметры прогноза ПОН как объем гемотрансфузий, объем тканевого повреждения (речь идет о травме как причине

критического состояния и ПОН), тяжести повреждений. Аналогично авторы установили прямую связь с выраженностью СВР и уровнем мтДНК (прямая сильная связь). Мы также получили сопоставимые данные о том, что при неблагоприятном течении ПОН и ее персистенции уровень мтДНК сохранялся на стабильно высоком уровне, что может быть связано с формированием индуцированной иммунной супрессии и вкладом мтДНК в поддержание данного явления (ранее роль и вклад индуцированной иммуносупрессии был также рассмотрен и доказан нашими исследованиями на модели кардиохирургического пациента) [151]. Связь между уровнем мтДНК у пациентов с травмой и сепсисом (то есть при наличии СВР неинфекционного и инфекционного генеза) и проявлением ПОН может подтвердить теорию о развитии дистантных органных повреждений, способных замкнуть патофизиологическую цепочку ПОН при повреждении одного органа. Авторы, равно как и наши результаты, позволяют прийти к выводу, что мтДНК как алармин и кандидатный прогностический маркер может реализовать свою прогностическую роль весьма рано, в первые 8 часов [152].

В нашем исследовании отмечен ряд серьезных ограничений, в частности одноцентровый характер, что способствовало небольшому числу включенных в исследование пациентов с учетом планового характера оперативных вмешательств. Дальнейшее исследование по включению большего числа наблюдений, а также использование мтДНК в качестве маркера оценки эффективности терапевтических вмешательств, в частности методов экстракорпорального очищения крови на основании выделения эндотипа пациента или использования вариантов антиоксидантной защиты (было ранее продемонстрировано на экспериментальных моделях при травме, ожоговой травме и сепсисе), у которого на основании измеренных аларминов эффективность терапевтических методик и выбор конкретных методов очищения крови (например превентивная цитокиновая сорбция, способная также сорбировать и алармины) будет наибольшей [153,154].

ИЛЛЮСТРАЦИИ

MT CYB

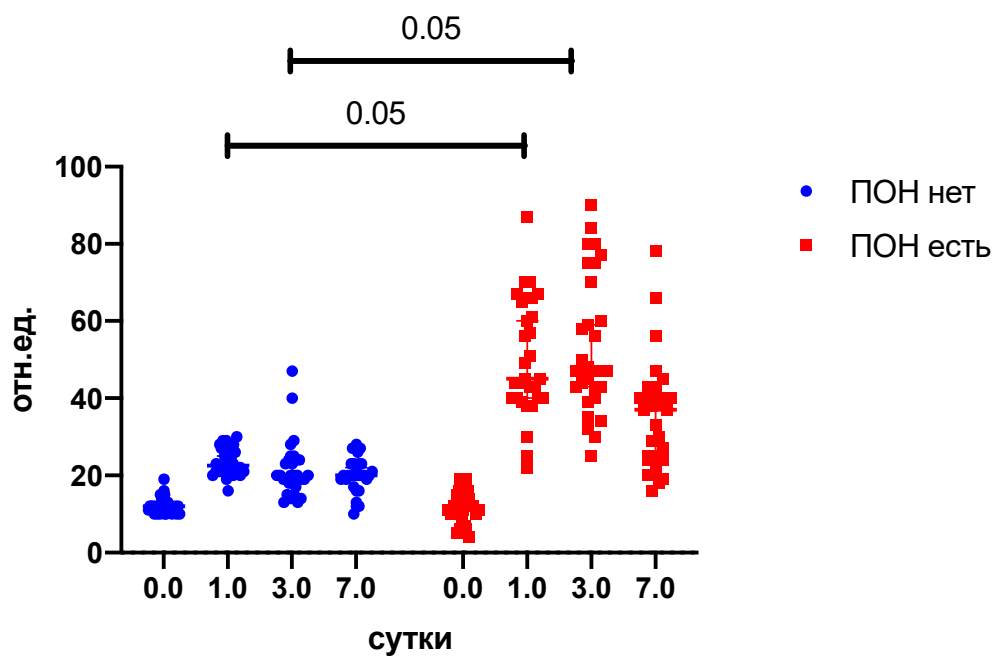


Рисунок 21. Экспрессия гена цитохрома В

MT CO2

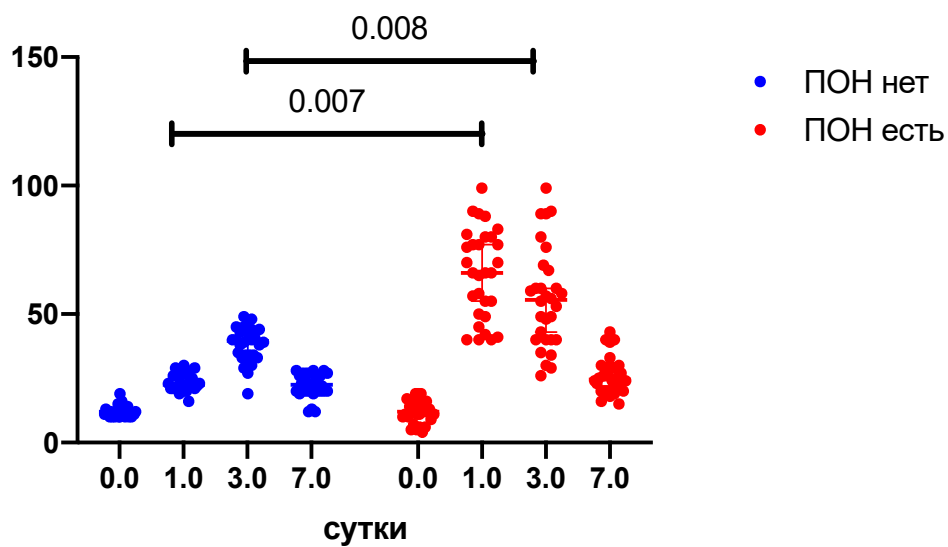


Рисунок 22. Экспрессия гена цитохромоксидазы 2

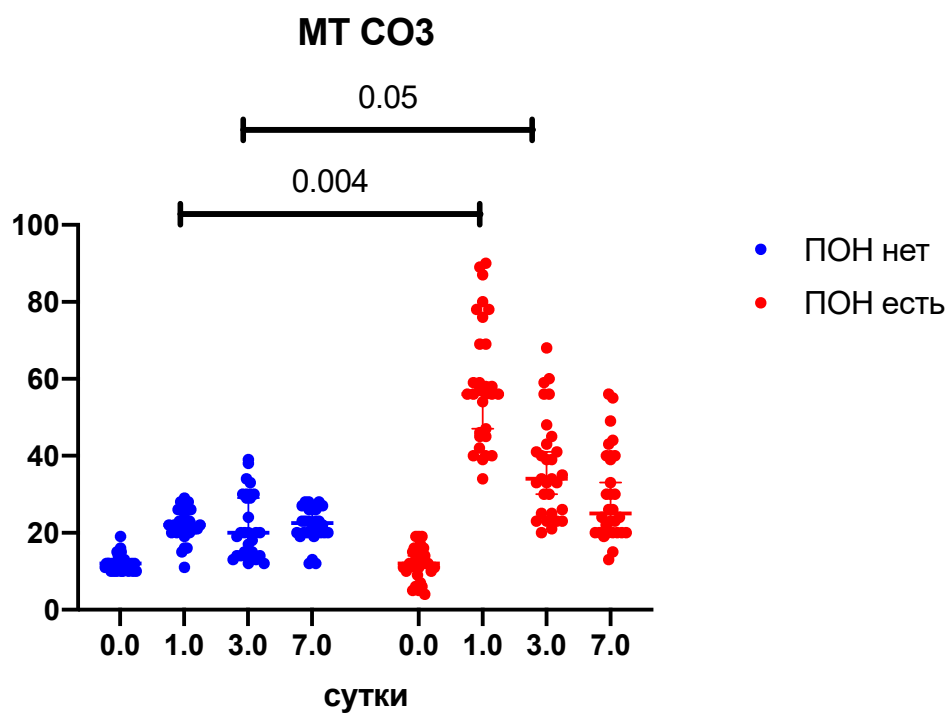


Рисунок 23. Экспрессия гена цитохромоксидазы 3

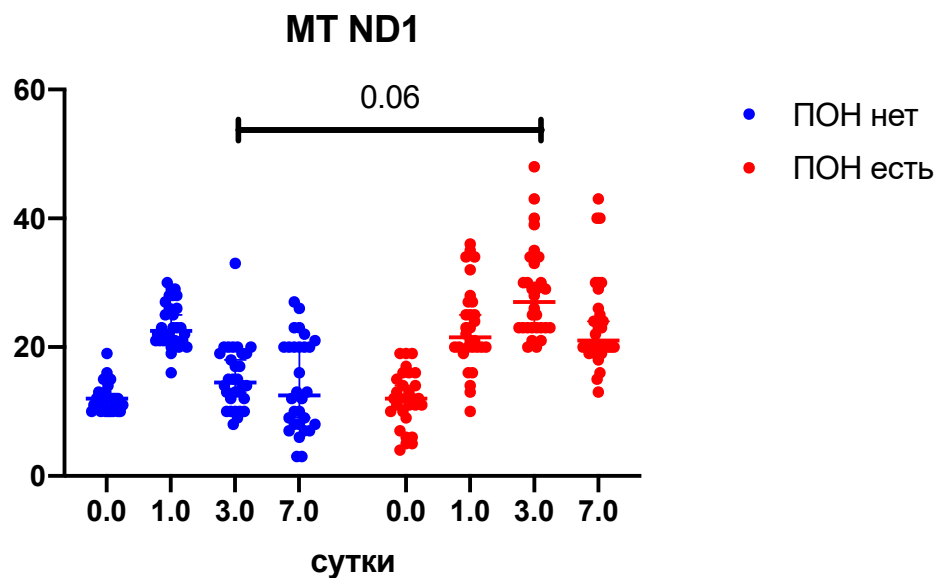


Рисунок 24. Экспрессия гена NAD H 1

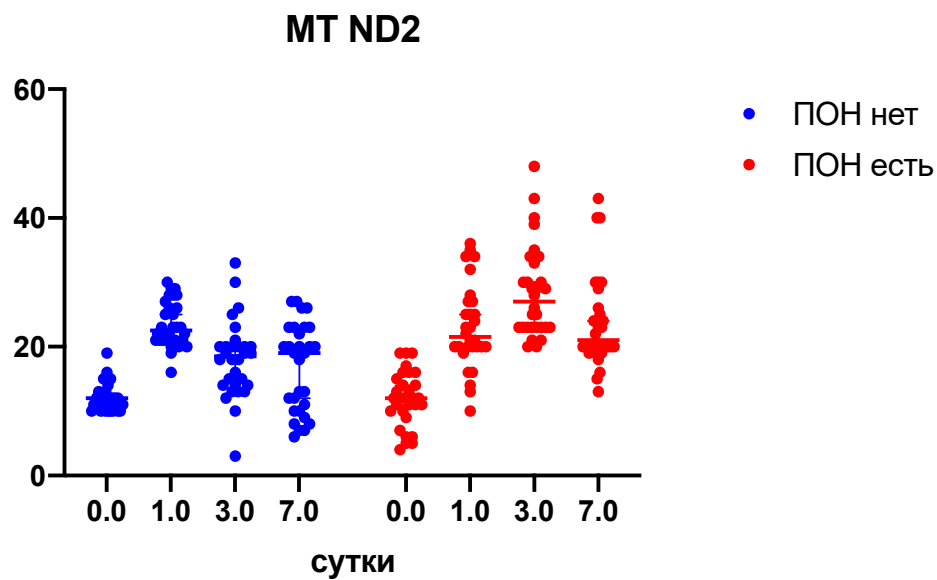


Рисунок 25. Экспрессия гена NAD H 2

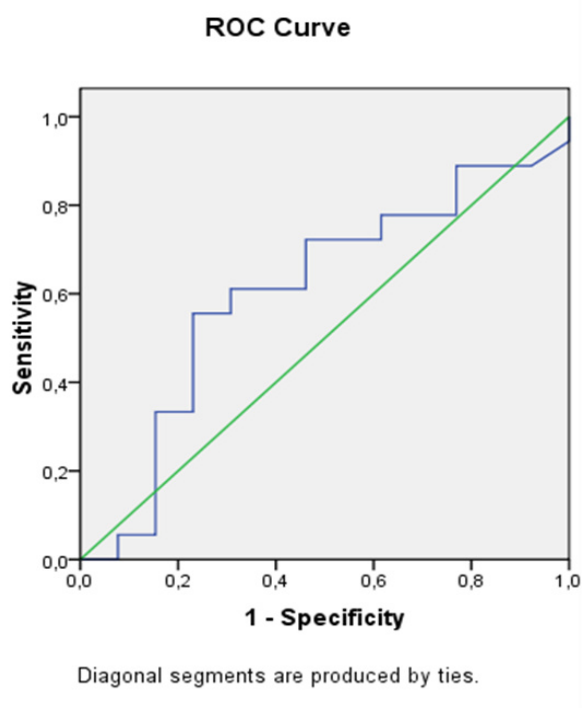


Рисунок 26. ROC кривая в отношении мт ДНК

Частота органических нарушений в структуре ПОН

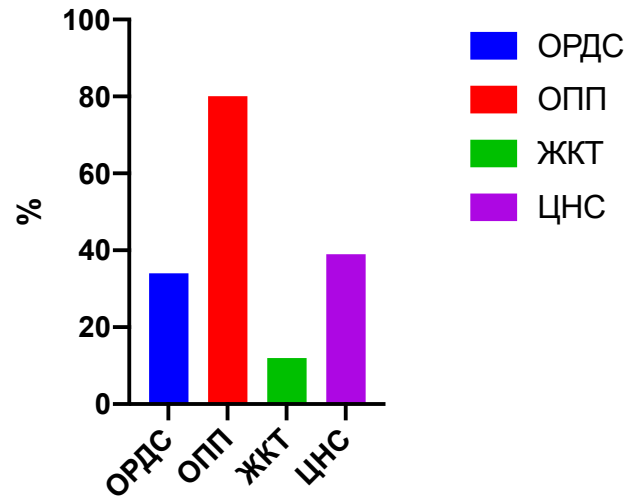


Рисунок 27. Частота органических нарушений в структуре ПОН

Глава 7. Защита головного мозга в кардиохирургии – стратегия профилактики

Количество проводимых в мире операций по коррекции врожденных пороков сердца у детей ежегодно растёт. Большая часть из них выполняются с использованием искусственного кровообращения и все они в той или иной степени оказывают патологическое влияние на различные органы и системы, в особенности на такую тонко организованную структуру, как головной мозг. Структурной единицей головного мозга является нейроваскулярная единица (НВЕ) и индуцированный во время операции системный воспалительный ответ (СВО) проявляется здесь как нейровоспаление [155,156]. При этом факторы, интраоперационно инициирующие СВО, разнообразны: нестабильность гемодинамики, ионные и кислотнo-основные нарушения, нарушения газового состава крови, длительность и объём операции, влияние анестетиков и применение симпатомиметических препаратов [157,158,159]. Таки факторы могут встречаться при операции любого профиля, характерны они и для кардиохирургии, однако отличает ее наличие искусственного кровообращения, включающего наибольшее количество патологических факторов. Среди них можно выделить непосредственно повреждающие головной мозг, например микроэмболия, гипоксия, ламинарный ток крови [160,161,162]. Вторую группу составляют факторы, способные инициировать СВО: контакт крови с поверхностью контура ИК, контакт крови с воздушной средой, гемолиз, гемодилюция, гипотермия. СВО, реализуемый как нейровоспаление в головном мозге, оказывает на него деструктивное воздействие с нарушением работы НВЕ и ее повреждением [163,164].

Присутствует на многих операциях по коррекции врожденных пороков сердца еще один фактор, угрожающий головному мозгу. При операциях у детей, особенно первого года, неизбежна критическая гемодилюция, обусловленная несоответствием объема заполнения контура ИК и объема циркулирующей крови ребенка, что может привести к гемической гипоксии. С целью профилактики такого осложнения применяются компоненты донорской крови, однако, по данным исследований, трансфузия, также, как и гипоксия, способна представлять угрозу для головного мозга. Так в недавно проведенном исследовании было установлено, что каждые 10 мл на кг интраоперационной трансфузии эритроцитарной массы увеличивало вероятность частоту развития послеоперационного делирия на 90% [165]. Патофизиологический механизм такого явления заключается в том, что компоненты донорской крови, являясь чужеродными для реципиента инициируют и усиливают СВО, реализуемое через нейровоспаление и повреждение НВЕ. Таким образом, потенциально опасным для пациента являются как трансфузия, так и возможная гипоксия при отказе от нее. В мировой литературе пока нет достаточного количества работ для ответа на данный вопрос.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель данного подисследования – установить роль ограничения трансфузии в интраоперационном периоде у детей, оперированных по поводу врожденных септальных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения с позиции профилактики церебрального повреждения.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии и реанимации ФГБНУ НИИ КПССЗ. Обследовано 40 детей в возрасте от 6 до 36 месяцев и массой тела от 7,5 до 15 кг, которым проводилась плановая радикальная коррекция врожденного порока сердца – дефекта межжелудочковой или межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения. Исследование являлось проспективным рандомизированным. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

При включении в исследование пациент проходил рандомизацию и распределялся в одну из двух групп для выполнения основной цели исследования:

Исследуемая группа: первичный объем заполнения аппарата для проведения искусственного кровообращения на основе коллоидно-кристаллоидных растворов без использования эритроцитарной массы и СЗП (20 пациентов);

Контрольная группа первичный объем заполнения аппарата для проведения искусственного кровообращения на основе коллоидно-кристаллоидных растворов с использованием эритроцитарной массы и СЗП для каждого пациента (20 пациентов).

Характеристика пациентов по группам представлена в таблице 17.

С целью установления наличия повреждения головного мозга проводилось измерение в сыворотке крови трех специфических маркёров: белка s100B, нейронспецифической енолазы и глиального фибриллярного кислого белка. В исследовании применён ряд специфических маркёров – интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 10 (IL-10) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) по уровню которых в сыворотке крови, согласно данным многочисленных исследований, объективно можно оценить степень выраженности СВО. Забор крови для измерений проводился в трех контрольных точках: 1-я: при поступлении пациента в операционную, после установки центрального венозного катетера, до индукции анестезии; 2-я: сразу же после окончания ИК; 3-я: в реанимации, через 16-18 часов после операции. Забор крови проводился только через центральный венозный катетер во внутренней яремной вене.

Для выявления делирия в послеоперационном периоде использовалась валидизированная для этого шкала The Cornell Assessment for Pediatric Delirium (CAPD) [166]. Тестирование

проводилось в первые сутки после операции, в отделении анестезиологии-реанимации. Обязательным условием было самостоятельное дыхание ребенка через естественные дыхательные пути. С целью исключения ошибок в тестировании по причине ажитации ребенка оно проводилось не ранее, чем через 2 часа после экстубации. Кроме того, обязательным условием была предварительная оценка ребенка по шкалам анальгезии для исключения влияния болевого компонента на результат тестирования по CAPD.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программы BioStat Pro 5.9.8. Ввиду дискретного характера большинства данных и неправильного характера распределения количественных параметров (критерий Шапиро-Уилка, $p < 0,05$) применялся непараметрический статистический анализ. Описание параметров осуществлялось с использованием медианы, верхнего и нижнего квартилей, в виде $Me (Q1; Q3)$. Сравнительный статистический анализ количественных данных был основан на применении критерия Манна-Уитни, учитывая его наибольшую чувствительность среди всех непараметрических методов анализа [167]. Сравнительный анализ качественных данных проводился с применением таблицы сопряжения 2×2 для абсолютных показателей. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 17. Характеристика исследуемых групп

Признак	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Количество пациентов	20 (50%)	20 (50%)	1
Мужской пол	7 (35%)	9 (45%)	0,52
Женский пол	13 (65%)	11 (55%)	0,52
Возраст (мес.)	15 [12 – 23,3]	13 [11 – 21,3]	0,27
Рост (см)	81 [76 – 86]	75 [71,3 – 84,3]	0,14
Масса тела (кг)	10,5 [9,2 – 11,3]	9,2 [8,7 – 11,8]	0,15
Лабораторные показатели до операции			
Уровень лейкоцитов (*10 ⁹ /л)	7,4 [6,6 – 7,9]	7,5 [7 – 9]	0,17

Уровень эритроцитов (*10 ¹² /л)		4,6 [4,5 – 4,75]	4,6 [3,9 – 5]	0,7
Уровень гемоглобина (г/л)		118,5 [115 – 121,3]	117 [112,8 – 119]	0,29
Уровень гематокрита (%)		36 [34 – 38]	35 [33 – 37]	0,34
Уровень прямого билирубина (мкмоль/л)		2,4 [2,1 – 3,3]	2,9 [2,1 – 3,7]	0,54
Уровень непрямого билирубина (мкмоль/л)		4,3 [2,5 – 5,5]	4,5 [2,4 – 6,7]	0,68
Уровень креатинина (мкмоль/л)		38,5 [30,5 – 44,3]	31 [24,3 – 43,3]	0,23
Уровень мочевины (ммоль/л)		3,8 [3,4 – 4,3]	4 [3 – 5]	0,98
Хирургическое вмешательство				
Диагнозы	ДМПП	15 (75%)	15 (75%)	1
	ДМЖП	5 (25%)	5 (25%)	1
Хирургический доступ	Срединная стернотомия	14 (70%)	15 (75%)	0,85
	Боковой доступ	6 (30%)	5 (25%)	0,85
Время ИК (мин.)		40,5 [33 – 47]	45 [35 – 49,5]	0,5
Время пережатия аорты (мин.)		27,5 [20,3 – 33]	29 [22,3 – 36,3]	0,59

Результаты и обсуждение

В таблицах 18-20 продемонстрированы все проанализированные факторы интра- и послеоперационного периодов.

Таблица 18. Характеристика факторов интраоперационного периода

Фактор	ИГ N=20	КГ N=20	p
Лабораторные показатели			
Нв во время ИК операции (г/л) #	87 [81 – 91,3]	92 [87,3 – 97,3]	0,008
Нст во время ИК (%) #	25,5 [24 – 27]	29 [27,8 – 31]	<0,001
Нв в конце операции (г/л) #	106 [101,8 – 110,3]	130,5 [104 – 125,5]	<0,001
Нст в конце операции (%) #	31,5 [30 – 33,3]	40 [38,8 – 41,5]	<0,001
Венозная сатурация крови во время ИК (%)	85 [83,8 – 89]	88,5 [86 – 90]	0,26
Венозная сатурация крови в конце операции (%) #	71 [69,8 – 73]	73 [71,8 – 77]	0,01
Лактат крови во время ИК (ммоль/л)	1,5 [1,3 – 1,8]	1,5 [1,2 – 1,9]	0,87
Лактат крови в конце операции (ммоль/л)	1,5 [1,3 – 1,7]	1,5 [1,2 – 1,7]	0,46
Показатели мониторинга			
Показатели SpO2 перед операцией (%)	97 [90,5 – 98]	98 [95,5 – 98,5]	0,33
Показатели SpO2 во время ИК (%)	100 [99 – 100]	100 [99 – 100]	0,75
Показатели SpO2 в конце операции (%) #	99 [98 – 99]	99 [98 – 99]	0,79
Показатели rSO2 перед операцией (%)	65 [61,5 – 73,5]	67 [61,5 – 70,5]	0,77

Показатели rSO ₂ во время ИК (%)	83 [80,5 – 86,5]	85 [81,5 – 87]	0,4
Показатели rSO ₂ в конце операции (%) #	70,5 [69,8 – 75]	77 [74,5 – 78]	0,008
Инотропные препараты			
Пациенты с применением инотропных препаратов	4 (20%)	5 (25%)	0,7

Таблица 19. Характеристика факторов послеоперационного периода

Фактор	ИГ N=20	КГ N=20	p
Уровень гемоглобина в 1 сутки (г/л) #	101 [98,8 – 107]	124 [113 – 127]	<0,001
Уровень гематокрита в 1 сутки (%)	30 [29 – 32]	34 [33 – 36]	<0,001
Венозная сатурация в 1 сутки (%) #	70 [68,8 – 73,3]	76,5 [73 – 80]	<0,001
Лактат крови в 1 сутки (ммоль/л)	1,2 [1,1 – 1,35]	1,2 [1,08 – 1,3]	0,67
Уровень эритроцитов (*10 ¹²) #	3,8 [3,6 – 4,1]	4,8 [4,5 – 5]	<0,001
Уровень лейкоцитов (*10 ⁹) #	8,5 [7,9 – 11,1]	10,8 [9,3 – 12,8]	0,013
Уровень прямого билирубина в 1 сутки после операции (мкмоль/л)	2,9 [2,2 – 3,2]	3,3 [2,3 – 4,4]	0,29
Уровень непрямого билирубина в 1 сутки после операции (мкмоль/л) #	3,8 [2,7 – 4,9]	9,5 [4,9 – 13]	<0,001
Уровень креатинина в 1 сутки после операции (мкмоль/л) #	26,5 [19,8 – 31]	32,5 [26 – 40]	0,015

Уровень мочевины в 1 сутки после операции (ммоль/л) #	3,7 [3,1 – 4,9]	4,5 [4 – 5,5]	0,032
Дренажные потери за первые сутки после операции (мл/кг)	6 [4,8 – 7,3]	7 [5 – 9]	0,17
Длительность нахождения в отделении реанимации (час.)	23,5 [21 – 29]	23 [21,8 – 41,5]	0,97
Длительность ИВЛ (час.)	7 [6 – 8]	8 [6,8 – 9]	0,34
Пациенты с применением инотропных препаратов*	4 (20%)	5 (25%)	0,7

Таблица 20. Динамика специфических маркёров повреждения головного мозга

Маркёр	Группа	Этапы исследования		
		До операции	Конец ИК	16 часов после операции
S-100-β	ИГ	185,3 [147,05 – 230,1]	522,1#* [386,65 – 702,9]	167* [95,7 – 204,8]
	КГ	244,2 [165,93 – 360,18]	947,7#* [696,93–1378,25]	207,7* [125,23 – 291,25]
NSE	ИГ	16,57 [13,39 – 19,58]	30,51#* [22,8 – 36,99]	19,85* [17,04 – 24,4]
	КГ	14,51 [12,34 – 18,47]	44,92#* [34,1 – 55,06]	24,15* [16,67– 29,29]
GFAP	ИГ	0,1094 [0,1035 – 0,1115]	0,1172#* [0,1093 – 0,1198]	0,11# [0,105 – 0,1197]
	КГ	0,1137 [0,1079 – 0,1242]	0,1238#* [0,1195 – 0,1348]	0,1212 #* [0,1177– 0,1404]

Согласно этим данным, группы статистически значимо отличались между собой по уровню гемоглобина и гематокрита с преобладанием их в контрольной группе (КГ), что объясняется использованием в ней эритроцитарной массы при ИК. Учитывая, что в исследуемой группе был риск возникновения гемической гипоксии по причине более низкого уровня гемоглобина, крайне важен вопрос безопасности такой стратегии для пациента. С целью его разрешения был применен контроль ряда лабораторных и инструментальных показателей. Оценка соответствия доставки и потребления кислорода тканям проводилась с помощью сатурации венозной крови, которая не отличалась в группах на этапе ИК и была ниже только в конце операции, однако, не выходила за пределы референсных значений. По уровню лактата отличий не выявлено. Системная оксигенация согласно пульсоксиметрии на всех этапах операции не отличалась.

Церебральная оксигенация, измеренная посредством NIRS-мониторинга, отличалась только в конце операции, с большими значениями в КГ, что объясняется более высоким там уровнем гемоглобина. При этом абсолютные значения NIRS не столь важны. Согласно литературным данным ключевую роль играет снижение показателей относительно дооперационного уровня. Когнитивная дисфункция имеет риск возникновения при снижении на 20% [168], а по некоторым данным, даже на 10% от начального уровня [169]. При этом необходимо отметить тот факт, что у всех исследуемых пациентов на всех этапах оперативного вмешательства фиксировалось только повышение церебральной оксигенации. Показатели гемодинамики были схожими у обеих групп, исходя из отсутствия эпизодов гипотензии и разницы в инотропной поддержке.

В послеоперационном периоде соотношение по уровню гемоглобина, гематокрита, а следовательно, и по сатурации венозной крови и уровню лактата осталось неизменным относительно операционного этапа. По причине применения трансфузии в КГ уровень эритроцитов, как и гемоглобин статистически значимо выше у пациентов в КГ. Учитывая, что уровень лейкоцитов является показателем степени выраженности СВО, лежащего в основе нейровоспаления и повреждения головного мозга [170,171], то можно говорить о более высоком его уровне воспаления в КГ. Зеркалом органного повреждения для нас стали биохимические показатели. Так уровень прямого билирубина в группах не отличался, в то время как уровень непрямого его фракции был достоверно выше в КГ. При этом он не превышал нормативные показатели и нельзя говорить о каком-либо почечном повреждении, однако стоит отметить, что более высокий его уровень в группе, где была использована донорская кровь может говорить о активном процессе гемолиза донорских эритроцитов [172]. Почечная функция оценена по уровню мочевины и креатинина. Оба показателя статистически значимо выше среди пациентов КГ, но, как и в случае с

предыдущими показателями, референсные значения ими не превышены, из чего можно сделать вывод об отсутствии нарушений ренальной функции. По применению инотропных препаратов, длительности искусственной вентиляции легких, а также нахождения в отделении реанимации пациенты в группах не отличались. Интересно также и то, что статистически значимая разница не найдена по дренажным потерям за первые сутки, даже несмотря на то, что в КГ использовалась свежемороженая плазма с целью профилактики послеоперационного кровотечения, а в ИГ – нет.

В качестве сывороточных маркеров повреждения НВЕ выбор был сделан в пользу наиболее изученных в детской популяции белка S100-β, нейроспецифической енолазы и глиального фибриллярного кислого белка. Белок S100-β физиологически находится в астроцитах глии и определяется в крови только при нарушении целостности ГЭБ, также его концентрация хорошо коррелирует с объемом пораженной мозговой ткани, что дает нам возможность соответствующие выводы [173,174]. Анализ данного маркера в различных этапах исследования для каждой из групп выявил, что пик его концентрации приходится на точку после завершения ИК. Учитывая, что период его полужизни составляет около 1 часа [175], можно прийти к выводу, что такое повышение его концентрации обусловлено воздействием ИК, что является весьма логичным, учитывая широкий спектр его воздействий на НВЕ [176,177]. При этом концентрация белка S100-β через 16 часов после оперативного вмешательства достоверно ниже, чем перед началом операции. Вероятно, это объясняется наличием перед индукцией анестезии различных факторов, провоцирующих развитие СВО, таких как интубация трахеи и катетеризация сосудов. Статистическое сравнение значений концентрации маркера в ИГ и КГ не выявило различий в первой и третьей контрольной точках, но оно наблюдалось во второй – после завершения ИК. Если учесть, что группы изначально и на этапе операции не отличались между собой ничем, кроме использования компонентов донорской крови в КГ, можно прийти к выводу, что именно это повлияло на более высокий уровень белка S100-β у этих пациентов. Механизм такого воздействия был упомянут выше и вкратце состоит из инициации СВО действием трансфузии и последующей нейровоспалительной реакции.

Вторым маркером, вошедшим в исследование, стала нейронспецифическая енолаза (NSE). Данный маркер представляет интерес прежде всего тем, что является внутриклеточным тканеспецифичным ферментом нейронов [178]. Его определение в сыворотке крови говорит о нарушении их целостности и, по данным литературы, повышенный его уровень ассоциирован с различными неврологическими осложнениями, в том числе, с когнитивной дисфункцией [179]. Согласно нашему анализу, в обеих группах наиболее высокий уровень концентрации NSE зафиксирован сразу же после завершения ИК, что объясняется

воздействием его факторов на прямую и опосредованную через СВО деструкцию нейронов. Через 16 часов концентрация маркёра снижается, но остается повышенной относительно начального уровня. Вероятно, это может говорить о продолжающемся процессе деструкции нейронов. Статистический анализ между группами дает разницу только во второй контрольной точке с большими значениями маркёра в группе с трансфузией, что, по всей вероятности, можно объяснить только влиянием там компонентов донорской крови по аналогичному белку S100-β механизму.

Относительно GFAP можно сказать, что его динамика по контрольным точкам сходна с предыдущими маркёрами. Так после завершения ИК в обеих группах его концентрация была максимальной, однако осталась повышенной относительно начального уровня через 16 часов после вмешательства только в группе с трансфузией. Межгрупповое сравнение демонстрирует большие значения в КГ во второй и третьей контрольной точке.

Клиническим отражением повреждения НВЕ в нашем исследовании стало наличие и степень выраженности послеоперационного делирия (ПОД) с помощью шкалы CAPD. Согласно ей результат от 9 баллов и более свидетельствует о наличии делирия. При оценке всех пациентов ПОД выявлен у 9 из них (22,5%), средний балл при этом был 5 [3 – 8]. При анализе в ИГ установлен делирий у 2 детей (10%), средний балл составлял 3,5 [2,5 – 5]., в КГ – у 7 пациентов или 35%, наблюдался средний балл 7 [3 – 9,25]. Диаграмма с наглядным представлением балльной оценки представлена ниже на рис. 28. Исходя из того, что все маркёры церебрального повреждения показали более высокие концентрации в группе с применением препаратов крови, результаты оценки делирия являются закономерными.

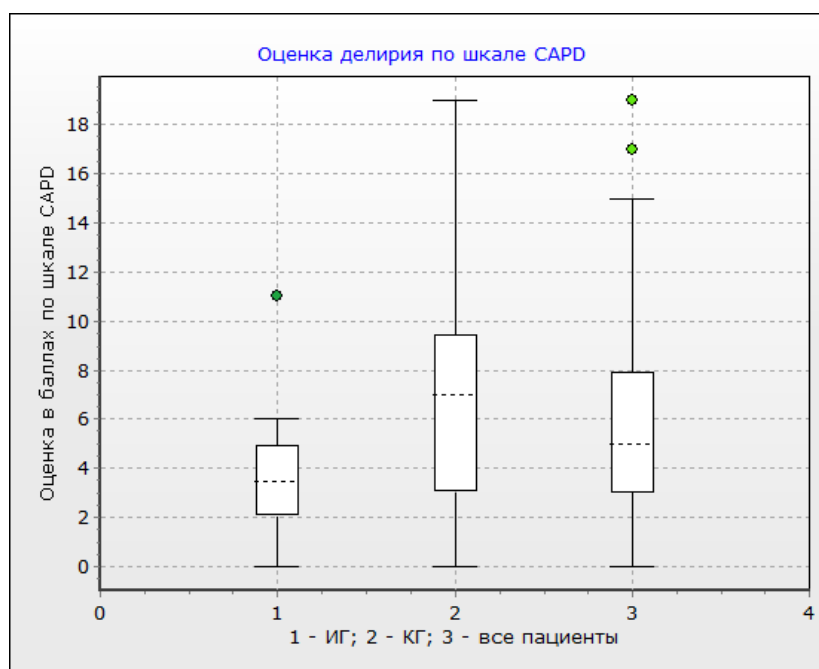


Рисунок 28. Оценка выраженности делирия по шкале CAPD.

Динамика маркеров СВО представлена в таблице 21.

Таблица 21. Динамика маркеров СВО

Исследуемый маркер	Группа исследования	Контрольная группа	p
IL-1b, начало операции, pg/ml	2,57 [2,18 – 2,8]	2,58 [2,5 – 3]	0,16
IL-1b, конец операции, pg/ml	2,86 [2,7 – 3,11] #	3,3 [3,2 – 3,48] #	0,003
IL-1b, 16ч. после операции, pg/ml	2,72 [2,6 – 3,1] *	2,82 [2,65 – 3,12]	0,46
IL-6, начало операции, pg/ml	2,47 [2,4 – 2,68]	2,64 [2,39 – 5,9]	0,21
IL-6, конец операции, pg/ml	29,1 [15,46 – 0,59]	27,58 [16,85 – 48,47]	0,18
IL-6, 16ч. после операции, pg/ml	31,56 [26,83 – 8,89]	48,91 [33,89 – 57,6]	0,087
IL-10, начало операции, pg/ml	0,62[0,59 – 0,65]	0,62 [0,57 – 0,86]	0,39
IL-10, конец операции, pg/ml	7,92 [4,53 – 12,06]	8,78 [5,6 – 38,5]	0,07
IL-10, 16ч. после операции, pg/ml	0,69 [0,6 – 0,83] #	0,8 [0,76 – 1,43] #	0,005
TNF- α , начало операции, pg/ml	1,29[1,14 – 1,46]	1,21 [1,16 – 1,28]	0,19
TNF- α , конец операции, pg/ml	1,33 [1,26 – 1,76] #	1,81 [1,37 – 3,3] #	0,034
TNF- α , 16ч. после операции, pg/ml	1,21 [1,09 – 1,6]	1,34 [1,18 – 1,87]	0,1

Анализ концентрации ИЛ-1 выявил, что её максимум во 2 контрольной точке, то есть после завершения ИК (ИГ – 2,86 пг/мл; КГ – 3,3 пг/мл) и для обеих групп, она была значимо выше ($p < 0,001$) относительно начального уровня (ИГ – 2,57 пг/мл; КГ – 2,58 пг/мл). Через 16 часов после операции концентрация маркера снизилась, оставаясь при этом значимо выше начальной ($p < 0,001$) (ИГ – 2,72 пг/мл; КГ – 2,82 пг/мл). Межгрупповое сравнение выявило статистически значимую разницу только 2 контрольной точке ($p=0,003$) с более высокими значениями ИЛ-1 в группе с использованием трансфузии.

В отличие от предыдущего маркера, пиковая концентрация ИЛ-6 определялась в 3 контрольной точке для обеих групп. Динамика ИЛ-6 была такова, что его содержание в крови была значимо выше для ИГ и КГ по сравнению с базовыми значениями (ИГ – 2,47 пг/мл; КГ – 2,64 пг/мл), как после завершения ИК (ИГ – 29,1 пг/мл; КГ – 27,58 пг/мл), так и

на утро после операции (ИГ – 31,56 пг/мл; КГ – 48,91 пг/мл) ($p < 0,001$). Разница пациентов в группах с должным уровнем статистической значимости найдена не была, однако, стоит отметить наличие тенденции к ней в 3 контрольной точке ($p=0,087$).

ИЛ-10 показал значимое увеличение концентрации от исходных значений (ИГ – 0,62 пг/мл; КГ – 0,62 пг/мл) в точке после завершения ИК (ИГ – 7,92 пг/мл; КГ – 8,78 пг/мл) ($p < 0,001$). Однако, на следующие сутки в ИГ его уровень (0,69 пг/мл) уже значимо не отличался от начального ($p=0,49$), в отличие от КГ (0,8 пг/мл), где он был значимо выше ($p=0,006$). Межгрупповая разница была выявлена через 16 часов после операции – уровень ИЛ-10 статистически значимо выше в группе с трансфузией ($p=0,005$). В точке после завершения ИК имеется тенденция ($p=0,07$) к более высокому уровню маркера в ИГ без значимой разницы.

Маркер TNF- α не имел отличий между группами пациентов при начальном измерении (ИГ – 1,29 пг/мл; КГ – 1,21 пг/мл) ($p=0,19$) и в обеих группах максимальная концентрация отмечалась во 2 контрольной точке (ИГ – 1,33 пг/мл; КГ – 1,81 пг/мл), тем не менее, в ИГ он не отличался значимо от исходного уровня ($p=0,21$), в отличие от КГ ($p=0,006$). Далее, в 3 контрольной точке, для ИГ значения TNF- α не отличались от исходного. При рассмотрении пациентов в группах сравнения, можно отметить более высокий уровень TNF- α после завершения ИК в группе с использованием эритроцитарной массы с должным уровнем статистической значимости ($p=0,034$).

С точки зрения развития СВО представляет интерес то, что в группе с применением трансфузии количество лейкоцитов в крови, как одного из показателей воспаления, на первые послеоперационные сутки было значимо выше. В дальнейшем, при изучении специфических маркеров СВО, такая тенденция становится понятной – 3 из 4 использованных нами маркеров (IL-1,10 и TNF- α) показали более высокую концентрацию в группе с применением эритроцитарной массы сразу же после завершения ИК. Такая взаимосвязь с трансфузией имеет свое объяснение: любой компонент донорской крови является чужеродным агентом для иммунной системы пациента и повышенный уровень воспалительной реакции на него вполне логичен, что показано во многих современных работах [180,181, 182].

В нашем исследовании не было установлено каких-либо других, кроме более высокого уровня СВО, негативных последствий трансфузии. При этом многие научные работы свидетельствуют о ряде факторов ее патологического влияния на пациента, как то увеличение летальности, риска инфицирования, повреждения лёгких [182, 183] и даже роли эритроцитарной массы, как фактора развития послеоперационного делирия [184, 185]. Все это говорит об актуальности продолжения исследований по данной тематике и проведения

дополнительного анализа наших данных после увеличения выборки пациентов. Однако, уже сейчас можно однозначно утверждать, что перспективной является разработка методик, которые позволят сократить периоперационное применение компонентов донорской крови и в современной кардиоанестезиологии это стало одним из значимых трендов [186].

Глава 8. Сравнительный анализ безопасности и эффективности имплантации митральных биопротезов и реконструкции митрального клапана у пациентов старшей возрастной группы

Митральная недостаточность (МН) является распространенным и значимым приобретенным нарушением внутрисердечной гемодинамики, ассоциированным с поражением как структур самого клапана (первичная МН), так и прилежащих отделов миокарда левого желудочка (вторичная МН).

Выбор тактики лечения – протезирования и реконструктивного вмешательства, направленного на восстановление работы створчатого аппарата, во многом определены этиологией и тяжестью состояния пациента. Тем не менее, существуют клинические случаи, выбор тактики при которых остается на усмотрение хирурга и heart team. По мнению большинства авторов, реконструкция митрального клапана имеет доказанные преимущества в отдаленные сроки после вмешательства по сравнению с протезированием, однако, технически более сложна и требует большего времени ишемии миокарда для осуществления. В связи с этим закономерным становится вопрос её применения у пациентов старшей возрастной группы, которая отличается коморбидностью и меньшим ожидаемым периодом дожития после операции. В изученной нами литературе нет однозначного ответа на этот вопрос, который приобретает все большую актуальность с внедрением в клинику систем эндоваскулярной имплантации биопротезов. Сравнение клинических результатов в ближайшем и отдаленном периоде (до 3 лет) применения двух подходов – протезирования и реконструкции митральной недостаточности позволит разработать прогностическую модель выбора оптимального вмешательства лечения коррекции митральной недостаточности. Кроме того, исследование внутрисердечной гемодинамики и биомеханики клапанных и параклапанных структур при имплантации биопротезов (которые отличаются практически физиологическим кровотоком) и колец-протезов (со схожими гемодинамическими характеристиками трансмитрального потока) неинвазивными функциональными методами (ЭхоКГ, мультифазная МСКТ) вкуче с математическим и *in vitro* анализом, с перспективой дальнейшей оптимизации, позволят приступить к разработке собственного медицинского изделия для восстановления трехмерной архитектоники и подвижности митрального кольца с возможностью естественных деформаций в процессе сердечного цикла. Вместе с тем, необходимо принимать во внимание дегенеративные процессы структур клапана у лиц старшей возрастной группы, которые могут влиять на отдаленные результаты клапаносохраняющих операций. Flameng с соавторами докладывают о рецидиве митральной регургитации у 35% прооперированных в сроки до 10 лет со средним приростом до 3,9% в год. В

противоположность этому, потребность в реоперациях по поводу дисфункций биопротезов у пациентов старше 70 лет не превышает 7,9% в течение 15 лет наблюдения [Beute с соавт., 2020]. Bourguignon с соавторами (2014), анализируя очень отдаленные (25 лет) результаты применения биопротезов Carpentier-Edwards Perimount в митральной позиции, приходят к выводу, что свобода от реопераций к этому сроку во всей когорте составила 25,5%, однако у лиц старше 65 лет этот показатель составил 76,8% к 15 годам наблюдения и далее (к 25 годам) не изменился. Хорошо известно, что многокомпонентная реконструкция митрального клапана технически более сложны и времезатратна, чем протезирование. Очевидно, что пролонгирование времени ишемии миокарда и искусственного кровообращения небезразлично для данной категории пациентов, что может сказаться не только на отдаленных, но и на непосредственных результатах операций. Таким образом, вопрос выбора хирургической тактики при коррекции пороков митрального клапана у лиц старшей возрастной группы до настоящего времени является актуальным.

Клинический материал и методы исследования

Проведен проспективный рандомизированный анализ непосредственных результатов хирургического лечения 26 пациентов с пороками митрального клапана, оперированных в кардиохирургическом отделении №1 с июня 2020г по сентябрь 2021г. Пациенты слепым методом (конвертами) распределяются по группам в зависимости от метода хирургической коррекции митрального порока: 14 пациентам выполнена многокомпонентная реконструкция митрального клапана с применением опорных колец, а 12 пациентам – протезирование митрального клапан ксеноперикардальными биопротезами Юнилайн. Клиническая характеристика пациентов приведена в (Таблице 22).

Таблица 22. Общая характеристика пациентов

Показатель	Реконструкция митрального клапана (N=14)	Протезирование митрального клапана (N=12)	p
Возраст, лет	68 [49; 72]	70 [67; 72]	н.д.
Мужчины/Женщины, n	16/10	7/5	н.д.
BSA, м2	1,95 [1,81;2,16]	1,9 [1,8;2,0]	н.д.
ФК по NYHA	2 [2;3]	3 [2;3]	н.д.

Примечание: BSA – площадь поверхности тела; ФК – функциональный класс, н.д. – различие статистически незначимо

Как видно из таблицы 1, исследуемые группы пациентов сопоставимы по всем параметрам. Показания к операции устанавливались на основании существующих рекомендаций МЗ РФ.

Все вмешательства проводились в условиях ИК, стандартно для профилактики эмболических осложнений в рану производилась инсуффляция CO₂, защита миокарда осуществлялась раствором Кустодиол «Kohler Chemie, Германия». После ревизии створок и подклапанного аппарата митрального клапана были использованы следующие техники реконструкции: протезирование хорд - в 2 случаях, транслокация хорд второго порядка - в 8 случаях, резекционные методики - применены в 12 случаях, пликация межсегментарных щелей – у всех пациентов. Более одной техники реконструкции было выполнено всем пациентам. Во всех случаях пластика митрального клапана завершилась имплантацией опорного кольца с использованием П-образных швов на прокладках.

Типоразмеры колец коррелировали с площадью поверхности тела пациентов. Технология индивидуального подбора размера опорного кольца не отличалась от общепринятой. Контроль состоятельности реконструктивной процедуры осуществлялся с помощью интраоперационной визуализации ЧП-ЭХОКГ. В пяти случаях, одновременно с вмешательством на митральном клапане, были выполнены - радиочастотная биатриальная абляция по методике MAZE 4 по поводу фибрилляции предсердий, в 2 случаях коррекция вторичной трикуспидальной недостаточности биологическим трикуспидальным опорным кольцом и в 1 случае коронарное шунтирование.

Протезирование митрального клапана осуществлялось по общепринятой методике с частичным сохранением задней створки и её подклапанных структур на П-образных полиэфирных швах с прокладками из политетрафторэтилена. Во всех случаях были применены ксеноперикардальные биопротезы «Юнилайн» производства ЗАО «Неокор» (г. Кемерово). У трех пациентов была выполнена радиочастотная абляция по схеме MAZE IV по поводу ФП, у трех пациентов – коррекция вторичной недостаточности ТК.

Статистический анализ

Проверка типа распределения была проведена с использованием критерия Колмогоров-Смирнова. Тип распределения ненормальный. Использовались методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде Me, квартили. Анализ независимых переменных осуществлялся при помощи U-теста Манн-Уитни. Сравнение относительных величин проводилось при помощи критерия хи-квадрат (Пирсона). Вероятность ошибки первого рода принята за 5% (0,05).

Таблица 23. Характеристика госпитального периода Me[Q1;Q3].

Показатель			
Время ИК, мин	114[98;128]	116[95;130]	н.д.
Время окклюзии аорты, мин	75 [68;93]	80 [71;96]	н.д.
Размер имплантированного опорного кольца или клапана, n(%):	4 (29%)		Принимая во внимание абсолютные различия определяя типоразмеров опорных колец и биопротезов, сранение по этому параметру не проводилось
- 28 мм	8 (57%)	3 (25%)	
- 30 мм	2 (14%)	9(75%)	
- 32 мм			
Длительность ИВЛ, ч	7 [7;8]	7 [7;7]	н.д.
Потребность в инотропной поддержке, n(%):			н.д.
- Моно	8 (61.5%)	3 (37,5%)	
- Двойная	2 (15.4%)	5 (62,5%)	
Длительность инотропной поддержки, ч.	12 [7;18]	24 [12;54]	н.д.

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; н.д. – различие статистически незначимо

Результаты

Госпитальной летальности в группе с биопротезами не было, в группе с реконструкцией митрального клапана умерло 2 пациента ($p=0,048$): в одном случае произошел рецидив митральной недостаточности на 2-е сутки после операции, связанный с отрывом протезированной хорды из ПТФЕ, в другом – массивное забрюшинное кровотечение через 3 недели после операции, источник которого установлен не был. В двух случаях имплантирован постоянный водитель ритма по причине исходного синдрома слабости синусового узла (СССУ). Время искусственного кровообращения (ИК) и аноксии сердца разнилось в зависимости от проводимого объема вмешательства (Таблица 23).

Средняя длительность ИВЛ была сопоставима в обеих группах. Все пациенты были переведены из реанимации на следующие сутки после операции. Обращает на себя внимание различие в инотропной терапии, которое, однако, не подтвердилось статистически, вероятно, ввиду ограниченного количества наблюдений. В двух случаях (по одному в каждой группе) имели место проявления экссудативного перикардита,

потребовавшие субкисфоидального дренирования перикарда [Евтушенко А.В. с соавт., 2021]

К моменту выписки из клиники у всех пациентов существенно уменьшились явления недостаточности кровообращения и повысилась толерантность к физическим нагрузкам, после операции все пациенты были отнесены к I функциональному классу сердечной недостаточности по NYHA (по результатам теста шестиминутной ходьбы). На момент выписки у всех пациентов регургитация отсутствовала. Средний трансклапанный градиент 4,0 [3,0; 5,3] мм рт.ст. Отмечена положительная динамика ремоделирования камер сердца и снижение давления в малом круге кровообращения(Таблица 24).

Таблица 24. Показатели ЭхоКГ в группах Me[Q1;Q3]

Показатель	Реконструкция МК		Протезирование МК		P 1-2	P 1-3	P 3-4	P 2-4
	до операции 1	при выписке 2	до операции 3	при выписке 4				
КДР, см	6,2 [5,8;6,5]	5,6 [5,0;6,0]	5,55 [4,6;6,13]	5,2 [5,0;5,3]	0,003	0,046	н.д.	н.д.
КДО, мл	194 [167;216]	142 [116;177]	127 [97;189]	128 [116;136]	0,003	0,003.	н.д.	0,04
ФВ ЛЖ, %	64 [61;69]	53 [52;61]	60 [53;63]	53 [50;59]	0,050	н.д.	0,04	н.д.
СистДЛА, мм рт. ст	40 [33;50]	27 [23;36]	46 [35;55]	38 [23;42]	0,016	н.д.	0,049	н.д.

Примечания: Me - медиана, Q25- нижний квартиль; Q75- верхний квартиль; КДР – конечно диастолический размер; КСР – конечно систолический размер; КДО – конечно диастолический объем; КСО – конечно систолический объем; ФВ – фракция выброса; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; н.д. – различие статистически незначимо

Обсуждение

Пороки митрального клапана – второе по частоте поражение клапанного аппарата сердца приобретенного генеза. При этом митральная регургитация (МР) - является вторым по частоте диагностируемым пороком клапанов сердца после стеноза аортального клапана и чаще всего встречается в общей популяции [Hendrix R.J. 2019]. В развитых страны, наиболее распространенной причиной МР являются дегенеративные заболевания

митрального клапана (МК), выделяют два ведущих типа дегенерации соединительной ткани: болезнь Барлоу и фиброэластический дефицит которые ассоциируются с I и II типами митральной недостаточности по классификации A. Carpentier [Богачев-Прокофьев А. В., 2016, Enriquez-Sarano M, 2018].

Прогноз тяжелой диспластической митральной недостаточности (ДМН) неблагоприятен. После первоначального, длительного бессимптомного периода, тяжелая ДМН переходит в симптоматическую фазу, сопровождающуюся дилатацией левого желудочка с последующей левожелудочковой недостаточностью, дилатацией левого предсердия, высокой легочной гипертензией. Своевременная коррекция МН способствует возвращению ожидаемой продолжительности жизни, аналогичной со здоровым население [Michele D. 2017]. К настоящему времени разработан ряд хорошо зарекомендовавших себя технологий реконструкции МК: «French correction» [A. Carpentier 1983], «Respect Rather Than Resect» [P. Perier 2008], «American correction» [M. Lawrie 2009]. Одним из важнейших и обязательным этапом данных технологий является фиксация скомпрометированного нативного фиброзного кольца митрального клапана специальной анатомически выверенной конструкцией, получившей название «опорное кольцо» для аннулопластики клапана. Применение опорных колец должно преследовать 2 основные цели: Resizing (восстановление размера ФК) и Reshaping (придание деформированному фиброзному кольцу физиологической формы), однако не все кольца способны восстановить уникальную 3D конфигурацию фиброзного кольца митрального клапана даже при сохранении его подвижности (Duran An Core (Medtronic, США))

Установлено, что частота встречаемости дегенеративного поражения митрального клапана критически возрастает в популяции от 70 лет и старше, приобретая характер неинфекционной эпидемии (до 25% всего населения) [Enriquez-Sarano M. et al. Lancet 2018; 391: 960–69]. При этом следует читать, что проявления дегенерации волокон коллагена и эластина в у этих пациентов выражены гораздо выраженнее, чем в более молодых когортах, в связи с чем ожидаемый процент реопераций по поводу рецидива порока у них может достигать 6% в год [Flaming с соавт., 2008]. При этом свобода от реопераций после замещения митрального клапана биопротезом у лиц старше 70 лет существенно выше (более 75% в сроки до 25 лет)[Bourguignon с соавт., 2014].

Возникает закономерный вопрос о том, что безопаснее для пациента: сложная многокомпонентная реконструкция клапана или его замещение биопротезом?

В нашей серии пациентов для обеих групп были получены сопоставимые результаты по непосредственным результатам операций (время искусственного кровообращения, аноксии миокарда, длительность искусственно вентиляции легких, пребывание в палате

интенсивной терапии, инотропная поддержка). Однако, госпитальная летальность в группе пожилых пациентов после реконструкции клапана оказалась значимо выше, чем среди пациентов, которым было выполнено замещение митрального клапана биопротезом. При этом в одном случае смерть пациентки было обусловлена ранним рецидивом митральной недостаточности, потребовавшей реоперацию (то есть была клапанзависимой), а в другом случае была вызвана массивным забрюшинным кровотечением, источник которого не был установлен (отнесено к большим сердечным и церебрососудистым ухудшающим эффектам - МАССЕ). Таким образом, анализируя непосредственные результаты этих операций, следует признать, что ко всем рискам послеоперационного периода в случаях с пластикой митрального клапана следует добавить вероятность раннего рецидива митральной недостаточности, что в когорте возрастных пациентов может иметь фатальные последствия.

Глава 9. Комплексное лечение пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена с применением ЛНП-афереза и медикаментозной терапии

На сегодняшний день холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) признан основным предиктором развития и прогрессирования атеросклеротических заболеваний, в связи с этим главной целью липидснижающей терапии является снижение его уровня до целевых значений [187]. Многочисленные данные генетических и клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют о прямой зависимости между уровнем ХС-ЛПНП и сердечно-сосудистыми событиями, а также о связи их развития с длительностью нахождения пациента вне референсного диапазона ХС-ЛПНП [188]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по изучению атеросклероза целевым уровнем ХС-ЛПНП для пациентов очень высокого риска является показатель менее 1,4 ммоль/л и/или его снижение на 50% от исходного значения, а его достижение целесообразно осуществлять за счет лечения статинами в максимально переносимых дозах [187, 189]. Однако по данным EUROASPIRE V в реальной клинической практике целевые уровни ХС-ЛПНП на высокоинтенсивной монотерапии статинами достигаются лишь 32% пациентов, что связывают с настороженностью врачей в отношении усиления гиполипидемической терапии или добавления второго компонента (эзетимиба 10 мг/сутки - ингибитора абсорбции холестерина в кишечнике), недостаточной приверженностью пациентов к лечению, наличием тяжело корригируемой генетически обусловленной семейной гиперхолестеринемии (СГХС), а также непереносимостью статинов, требующей снижения доз или отмены препарата [190]. В связи с этим крайне актуален поиск новых возможностей для снижения уровня ХС-ЛПНП, особенно для пациентов из группы очень высокого сердечно-сосудистого риска. Прорывным моментом в решении данного вопроса стала разработка новой группы лекарственных препаратов – моноклональных антител к ферменту пропротеиновой конвертазе субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), ингибирующих белок PCSK9, основная функция которого заключается в регуляции экспрессии рецепторов к ХС-ЛПНП, дополнительно снижая уровни аполипопротеина В, холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности, триглицеридов (ТГ), липопротеина (а) [191].

Среди двух зарегистрированных в мире препаратов данной группы алирокумаб с дозировкой раствора для подкожного введения 75 или 150 мг/мл является полностью человеческим моноклональным антителом с высокой селективностью к PCSK9, эффективность и безопасность которого установлена крупной программой клинических исследований ODYSSEY [192]. На сегодняшний день при неэффективности двойной схемы липидснижающей терапии (высокоинтенсивный статин+эзетимиб) в течение 4-6 недель

приема целесообразно инициировать лечение ингибиторами PCSK9 (доказательность I B). У пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с исходно тяжелыми нарушениями липидного обмена (ХС-ЛПНП > 4,9 ммоль/л) необходимо обсуждать более ранние сроки старта двойной и тройной комбинированной терапии [187, 189]. Такой подход к лечению позволит суммарно снизить исходный уровень ХС-ЛПНП (как маркера и значимого фактора сердечно-сосудистого риска при дислипидемиях) на 85%, однако его внедрение в практическое здравоохранение имеет ограничение из-за сопряженности с высокими финансовыми затратами и опасениями врачей о безопасности и об эффективности длительной высокоинтенсивной комбинированной липидснижающей терапии [193, 194]. Оценке этих параметров на протяжении полугода от момента инициации комбинированной терапии с ингибитором PCSK9 (алирокумабом) в составе и будет посвящено настоящее поисковое научное исследование (ПНИ).

Материал и методы. Настоящее исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол ПНИ был разработан научными сотрудниками отдела клинической кардиологии НИИ КПССЗ и одобрен Локальным этическим комитетом учреждения.

Критериями включения пациентов в работу были: 1) наличие подписанного информированного добровольного согласия для участия в ПНИ; 2) возраст пациента старше 18 лет; 3) документированные тяжелые нарушения липидного обмена (ХС-ЛПНП >3,5 ммоль/л) на фоне длительной (более года) высокоинтенсивной статинотерапии (аторвастатин 40-80 мг/сутки, розувастатин 20-40 мг/сутки, питавастатин 2-4 мг/сутки или комбинации статина и эзетимиба 10 мг/сутки, статитна и фенофибрата 145мг/сутки), ранее не лечившиеся ингибиторами PCSK9; 5) наличие у пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска; 6) отсутствие индивидуальной непереносимости и/или противопоказаний к применению ингибиторов PCSK9.

В исследование не включались пациенты: 1) не подписавшие информированное добровольное согласие для участия в ПНИ, 2) дети и подростки до 18 лет, 3) пациенты без тяжелых нарушений липидного обмена, а также пациенты с целевыми показателями липидограммы на фоне высокоинтенсивной статинотерапии или комбинированной терапии с эзетимибом и ингибиторами PCSK9, 4) пациенты с «низкой» ожидаемой продолжительностью жизни (до 1 года) в виду наличия тяжелой сопутствующей соматической патологии без возможности компенсации, 5) наличие у пациента низкого, умеренного и высокого риска, 6) при индивидуальной непереносимости и/или противопоказаниях к применению препаратов ингибиторов PCSK9.

Исследование проспективное, с активным лечением, одноцентровое, разослепленное, без группы плацебо. Всего в рамках исследования включены 9 пациентов. Пациенты, включенные в исследование, характеризовались очень высоким сердечно-сосудистым риском и большой частотой факторов риска (таблица 25).

Таблица 25. Характеристика пациентов исследования (n=9)

Показатель	Значение
Возраст в годах, Me (25%LQ-75%UQ)	69 (58-72)
Пол мужской, n (%)	1 (20)
Пол женский, n (%)	4 (80)
Проживание в Кемерово, n (%)	5 (100)
Артериальная гипертензия, n (%)	5 (100)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	4 (80)
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (60)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	5 (100)
Инсульт или транзиторная ишемическая атака, n (%)	2 (40)
Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (20)
Коронарное шунтирование, n (%)	1 (20)
Атеросклероз церебральных артерий, n (%)	1 (20)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	1 (20)
Новая коронавирусная инфекция, n (%)	1 (20)
Вакцинация против новой коронавирусной инфекции, n (%)	5 (100)
Лекарственная непереносимость, n (%)	2 (40)
Ожирение, n (%)	2 (40)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	2 (40)
Бронхиальная астма, n (%)	2 (40)
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	4 (80)
Хроническая болезнь почек, n (%)	3 (60)
Прием аспирина, n (%)	4 (80)
Прием бета-блокаторов, n (%)	4 (80)
Прием блокаторов РААС, n (%)	5 (100)
Прием диуретиков, n (%)	3 (60)
Прием блокаторов кальциевых каналов, n (%)	3 (60)
Прием статинов, n (%)	5 (100)
Прием аторвастатина, n (%)	2 (40)

Прием розувастатина, n (%)	2 (40)
Прием питавастатина, n (%)	1 (20)
Прием эзетемиба, n (%)	3 (60)
Прием фибратов, n (%)	1 (20)
Получение ингибитора PCSK9 после ПНИ по квоте, n (%)	2 (40)
Примечание: ПНИ - поисковое научное исследования, РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система	

Дизайн исследования подразумевал выполнение подкожных инъекций препарата алирокумаб (Пралуэнта) в дозе 150 мг/мл 2 раза в месяц на протяжении полугода. На каждом визите врачом-исследователем акцентировалось внимание пациента на основных аспектах немедикаментозной коррекции дислипидемий и необходимости приверженности лечению. На визите включения до введения препарата оценивались клинико-anamnestические характеристики пациентов, забиралась образцы крови для выполнения развернутой липидограммы [общего холестерина (ОХС), ХС-ЛПНП, липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), ТГ, индекса атерогенности (ИА)], после чего препарат вводился пациентам. На последующих визитах с временным интервалом через 2 недели в течение 6 месяцев до проведения инъекции пациенту выполнялась динамическая оценка нежелательных явлений и повторный забор липидограммы на фоне лечения.

Статистическая обработка всех данных, получаемых в исследовании производилась с помощью программы STATISTICA версии 10.0 компании StatSoft Inc (США). При создании первичной базы данных применялась программа Microsoft Office Excel 2007 корпорации Майкрософт (США). Характер распределения выборки проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Качественные признаки в исследовании представлены в виде абсолютных значений (n) и относительных частот (%), для количественных признаков указывались медианы (Me) и нижняя и верхняя квартили [25%LQ-75%UQ]. Уровнем статистической значимости считали значения p менее 0,05.

Результаты. Исходные значения липидограммы крови, а также ее динамика через 2 недели после инъекции алирокумаба представлены в таблице 2. Развития нежелательных явлений на фоне терапии за период 6 месяцев не зарегистрировано.

Таблица 26. Динамика липидограммы у пациентов исследования (n=5)

Показатель	Значения							p 1-12
	визит 1	визит 2	визит 4	визит 6	визит 8	визит 10	визит 12	
ОХС в ммоль\л, Ме (25%LQ- 75%UQ)	6,1 (4,0- 7,4)	4,3 (2,0- 6,9)	3,8 (3,3- 6,3)	3,4 (2,5- 5,6)	3,7 (2,7- 5,2)	3,7 (2,8- 5,1)	3,7 (2,3- 4,3)	0,001
ХС-ЛПНП в ммоль\л, Ме (25%LQ-75%UQ)	3,8 (2,4- 4,8)	2,1 (0,3- 3,7)	1,7 (1,1- 4,1)	1,4 (0,7- 3,2)	1,4 (0,8- 2,5)	1,1 (0,6- 3,0)	1,3 (0,6- 1,9)	0,001
ТГ в ммоль\л, Ме (25%LQ-75%UQ)	1,2 (0,7- 3,4)	1,2 (0,7- 3,9)	1,2 (0,7- 3,6)	1,4 (0,6- 3,5)	1,4 (0,7- 4,0)	1,2 (0,7- 3,9)	0,8 (0,7- 3,7)	0,920
ХС-ЛПВП в ммоль\л, Ме (25%LQ-75%UQ)	1,7 (1,1- 2,1)	1,7 (1,1- 1,9)	1,8 (1,4- 2,1)	1,7 (1,4- 2,0)	1,6 (1,4- 2,0)	1,8 (1,4- 1,9)	1,8 (1,4- 2,2)	0,590
ИА в %, Ме (25%LQ-75%UQ)	2,7 (1,9- 3,9)	1,3 (0,8- 4,1)	1,2 (0,6- 2,4)	0,9 (0,7- 3,0)	1,1 (0,7- 2,0)	1,1 (0,7- 2,2)	1,0 (0,7- 1,5)	0,001

В ходе проведения ПНИ продемонстрировано достоверное снижение ОХС, ХС-ЛПНП, ИА без статистически значимых изменений уровней ТГ и ХС-ЛПВП. Максимально низкие уровни ХС-ЛПНП были достигнуты к 5 месяцу комбинированной терапии (10 визиту), тогда как уровни ОХС и ИА к 3 месяцу (6 визиту). Максимальное снижение ХС-ЛПНП составило в среднем в группе исследования 74%, снижение ОХС - 47,5%, ИА - 70,7%.

Таким образом, максимальное снижение уровня ХС-ЛПНП у пациентов очень высокого риска с нарушениями липидного обмена составило 74%. В соответствии с актуальными рекомендациями всем пациентам удалось достичь целевого уровня ХС-ЛПНП (<1,4 ммоль/л). Результаты ПНИ подтверждают высокую эффективность и безопасность введения алирокумаба на протяжении 6 месяцев, помимо приема высокоинтенсивной

терапии статинами или двойной их комбинации с эзетимибом. Все участники исследования в последующем направлены на консультацию в региональный липидный центр Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша, где им определены показания для продолжения приема алирокумаба, оформлены документы для адресной помощи, 4 пациентов после окончания ПНИ сразу же получили квоту на ингибиторы PCSK9.

Опубликованы работы, в которых показано, что длительная терапия алирокумабом снижает смертность от развития острого коронарного синдрома, в частности инфаркта миокарда при высоком исходном уровне ХС-ЛПНП [195]. В настоящей работе, несмотря на имевшее место длительное анамнестическое употребление высоких доз статинов или их комбинации с другими липидснижающими агентами в отсутствие достижения целевых липидов, эффективность снижения ХС-ЛПНП превысила порог в 62,7%, продемонстрированный в многоцентровом исследовании ODYSSEY через 4 месяца [192]. Кумулятивный анализ 14 исследований выявил аналогичную представленной в ПНИ безопасность алирокумаба, независимо от наличия или отсутствия у пациентов коморбидных состояний [196]. В исследовании ODYSSEY LONG TERM 78 недельная терапия алирокумабом также не сопровождалась увеличением частоты нежелательных явлений и ухудшением показателей безопасности [197].

Таким образом, у российских пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с тяжелыми нарушениями липидного обмена на фоне ранее назначенной терапии статинами или двойной липидснижающей терапией, следует инициировать долгосрочное дополнительное применение ингибиторов PCSK9 под наблюдением врача-липидолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ЭКМО при КШ у больных ОКС - это перспективное направление в лечении данной тяжелой группы больных. Современной доказательной базы пока недостаточно, чтобы четко обозначить показания для применения полной кардиопульмональной поддержки при КШ. Одноцентровый анализ ФГБНУ НИИ КПССЗ привел к формированию гипотезы эффективности превентивного использования ЭКМО у больных ОКС при ЧКВ высокого риска. Профилактика гемодинамического коллапса во время процедуры ЧКВ высокого риска предотвращает КШ или профилактирует ухудшение состояния у больных с наличием КШ. Если процедура реваскуляризации не планируется больному с КШ, то применение ЭКМО необходимо резервировать для ситуаций согласно современным рекомендациям и применять кратковременно устройства МЦП, у пациентов с КШ при отсутствии эффекта от традиционной терапии;

Применение ЭКМО в качестве поддержки при ЧКВ высокого риска у пациентов со стабильной ИБС с МП КА, способствовала выполнению максимально полной реваскуляризацию миокарда за счет гемодинамической поддержки и органопротекции при выполнении ЧКВ на фоне низкой фракции выброса ЛЖ. Тем не менее, отдаленные (12 мес.) результаты показывают высокий процент повторного инфаркта миокарда с последующим летальным исходом, что возможно связано с высоким остаточным баллом по шкале Syntax. Необходимы рандомизированные исследования для определения целесообразности и эффективности ЧКВ при поддержке ЭКМО у пациентов со стабильной ИБС с МП КА на фоне низкой фракции выброса ЛЖ;

Не только дислипидемия влияет на структуру атеросклеротической бляшки, но также гипергликемия после перорального глюкозотолерантного теста независимо от наличия сахарного диабета ассоциируются с наличием нестабильных бляшек в коронарном русле. Полученные результаты свидетельствуют об относительно высокой частоте (20,7%) встречаемости нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях у больных хронической ишемической болезнью сердца. Модификация выявленных предикторов уязвимости коронарных бляшек позволяет профилактировать неблагоприятные коронарные события у больных ишемической болезнью сердца. ОКТ представляется эффективным и безопасным внутрисосудистым методом оценки не только коронарных артерий, но и системы кондуит-анастомоз-артерия. ОКТ позволяет выявить морфологические изменения коронарных шунтов, которые ассоциируются с их ранней дисфункцией. Комбинация факторов отношение диаметров кондуит/артерия более 2 и диаметр целевой коронарной артерии менее 2,5 мм ассоциируется с дисфункцией шунтов в течение 12 месяцев после АКШ.

Транссептальное эндоваскулярное протезирование митрального клапана - технология будущего в лечении больных митральным пороком сердца, которая имеет преимущество над транскапсальным подходом за счет меньшей инвазивности. Если методология off label применения клапанов SAPIEN в митральную позицию детально описана и широко обсуждаются результаты ее применения, то использование специально разработанных клапанов для транссептальной технологии проходит только этап первого применения у человека. Применение конструкций SAPIEN, предназначенных для аортальных клапанов при вмешательствах ViV, демонстрирует хорошие результаты, а при процедурах ViR и ViMAC ассоциируется с высокой смертностью и осложнениями. ТЭМК – технически сложное для исполнения вмешательство. К этапам особой сложности в выполнении метода можно отнести пункцию МПП, проведение инструментария содержащего клапан через МПП и заведение всей конструкции в целевую позицию. Тщательное планирование процедуры, включающее детальную предоперационную инструментальную оценку, педантичное выполнение всех этапов вмешательства, знание возможных осложнений и путей их коррекции являются залогом успешного ТЭМК.

Применение баллонной ангиопластики у пациентов с субтотальным рестенозом стентов при ОКСбпST высокого риска и многососудистом поражении позволяет снизить риск окклюзии рестенозированных стентов и подготовить пациента к экстренной хирургической реваскуляризации миокарда, не назначая ДАТ.

На небольшой когорте кардиохирургических пациентов было показано, что уровень мтДНК достоверно повышается при условии формирования ПОН вне зависимости от причины возникновения критического состояния (геморрагический шок, кардиогенный шок, сочетанные причины). мтДНК коррелирует с уровнем оценки тяжести ПОН по шкале SOFA и может быть кандидатным маркером тяжести состояния пациента.

Стратегия отказа от использования компонентов донорской крови при операциях по коррекции врожденных септальных пороков является безопасной для пациента в интра- и послеоперационном периоде. Кроме того, обоснована и доказано, что данный подход является эффективным по отношению к профилактике церебрального повреждения, что подтверждается более низкими показателями специфических маркёров повреждения НВЕ (белка S-100-β, нейроспецифической енолазы и глиального фибриллярного кислого белка) и меньшей выраженностью послеоперационного делирия по шкале CAPD у пациентов без интраоперационной трансфузии. Кроме того, посредством специфических маркёров, доказана эффективность предложенной стратегии с позиции редукции СВО. Все это подтверждает негативные последствия трансфузии и говорит в пользу актуальности

проведения новых исследований по различным кровосберегающим технологиям у детей, особенно первого года жизни, с различными ВПС.

Данные предварительного рандомизированного анализа старшей возрастной группы пациентов после пластики и протезирования митрального клапана указывают на то, что риски рецидивов митральной регургитации выше после реконструкции митрального клапана, что необходимо учитывать при планировании операций.

Применение алирокумаба 150 мг подкожно 2 раза в неделю в течение 6 месяцев у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений ХС-ЛПНП на фоне ранее назначенной терапии статинами в максимально переносимых дозах или их комбинации с эзетимибом или фенофибратом, проявляется снижением ХС-ЛПНП, ОХС и ИА от исходных значений и является безопасной. Изученная комбинация липидснижающих препаратов может быть рекомендована для внедрения в реальную клиническую практику медицинских учреждений, оказывающих стационарную и амбулаторную медицинскую помощь пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска с тяжелыми нарушениями липидного обмена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. Rihal C.S., Naidu S.S., Givertz M.M., et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care (endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista; affirmation of value by the Canadian Association of Interventional Cardiology — Association Canadienne de Cardiologie d'intervention). *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(19):2140-2141. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.036>
3. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [published correction appears in *Eur Heart J.* 2019 Oct 1;40(37):3096]. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
4. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [published online ahead of print, 2020 Aug 29]. *Eur Heart J.* 2020;ehaa575. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
5. Takayama H., Truby L., Koekort M., et al. Clinical outcome of mechanical circulatory support for refractory cardiogenic shock in the current era. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(1):106-111. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.10.005>
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J.* 2016 Dec 30;:]. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
7. Schmidt M., Burrell A., Roberts L., et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J.* 2015;36(33):2246-2256. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv194>
8. Thiele H., Jobs A., Ouweneel D.M., et al. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative metaanalysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2017;38:3523-3531. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx363>

9. Schrage B., Ibrahim K., Loehn T., et al. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2019;139:1249-1258. <https://doi.org/10.1161/Circulationaha.118.036614>
10. Dhruva S.S., Ross J.S., Mortazavi B.J., et al. Association of use of an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2020;323:734-745. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0254>
11. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Верещагин И.Е., и др. Первичное чрескожное коронарное вмешательство у пациента с кардиогенным шоком при поддержке экстракорпоральной мембранной оксигенации. *Эндоваскулярная хирургия.* 2017;4(3):225–231. [Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Vereshchagin I.E., et al. Primary percutaneous coronary intervention in a patient with cardiogenic shock supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Endovascular surgery.* 2017;4(3):225–231. (in Russ).] <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2017-4-3-225-231>
12. Корнелюк Р.А., Верещагин И.Е., Шукевич Д.Л., и др. Механическая поддержка кровообращения при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(4): 54–65. [Kornelyuk R.A., Vereshchagin I.E., Shukevich D.L., et al. Mechanical circulatory support for high-risk percutaneous coronary intervention. *Complex problems of cardiovascular diseases.* 2018;7(4):54-65 (in Russ).] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4S-54-65>
13. Корнелюк Р.А., Шукевич Д.Л., Верещагин И.Е., и др. Органопротективные эффекты экстракорпоральной мембранной оксигенации и внутриаортальной баллонной контрпульсации при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска у пациентов с острым коронарным синдромом. *Общая реаниматология.* 2020;16(1):16-26. [Kornelyuk R.A, Shukevich DL, Vereshchagin IE, et al. Organoprotective effects of extracorporeal membrane oxygenation and intra-aortic balloon pump in high-risk percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *General Reanimatology.* 2020;16(1):16-26. (in Russ).] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-1-16-26>
14. Верещагин И.Е., Ганюков В.И., Кочергин Н.А., и др. Результаты чрескожного вмешательства при остром коронарном синдроме в зависимости от вида механической гемодинамической поддержки кровообращения. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2019;23(1):34-43. [Vereshchagin I.E., Ganyukov V.I., Kochergin N.A., et al. Results of percutaneous intervention in acute coronary syndrome depending on the type of mechanical hemodynamic support of blood circulation *Patologiya krovoobrashcheniya i*

kardiohirurgiya. 2019;23(1):34-43 (in Russ).] <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-1S-S34-S43>

15. Tomasello S.D., Boukhris M., Galassi A.R., et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation support for complex high-risk elective percutaneous coronary interventions: a single-center experience. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2015;44(4):309-313. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2015.03.005>.

16. Galassi A.R., Tomasello S.D., Ganyukov V., et al. Successful antegrade revascularization by the innovation of composite core dual coil in a three-vessel total occlusive disease for cardiac arrest patient using extracorporeal membrane oxygenation. *European Heart Journal*. 2014;35(30):2009-2031. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu070>

17. Верецагин И.Е., Ганюков В.И., Тарасов Р.С., и др. Чрескожное коронарное вмешательство с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации у больных с острым коронарным синдромом. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018. 2018;24(4):151-157. [Vereshchagin I.E., Ganyukov V.I., Tarasov R.S., et al. Percutaneous coronary intervention using extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute coronary syndrome. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2018;24(4):151-157. (in Russ).] eLibrary id: 36449374

18. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Шукевич Д.Л. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиологический вестник*. 2016;11(2):68-79. [Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Shukevich D.L. Extracorporeal membrane oxygenation support for complex PCI in patients without cardiogenic shock. 2016;11(2):68-79 (in Russ).] eLibrary id: 26151563

19. Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Shukevich D.L. Extracorporeal membrane oxygenation support for complex PCI in patients without cardiogenic shock. In book: *Extracorporeal membrane oxygenation. Advances in therapy*, edited by Michael S. Fistenberg. Croatia: InTech; 2016: 127. <https://doi.org/10.5772/63089>

20. Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Vereshchagin I.E., et al. Long-Term Outcome of High-Risk Percutaneous Coronary Interventions with Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Patients Without Cardiogenic shock edited by Michael S. Fistenberg. Croatia: InTech; 2019:127. <https://doi.org/10.5772/intechopen.75881>

21. Califf R.M., Phillips H.R., Hindman M.C., et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;5:1055-1063 [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(85\)80005-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(85)80005-x)

22. Барбараш Л.С., Ганюков В.И., Попов В.А., и др. Госпитальные результаты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарных артерий в зависимости от метода и стратегии реваскуляризации. Кардиологический вестник. 2013. 2013;8(2):17-22. [Barbarash L.S., Ganyukov V.I., Popov V.A., et al. Hospital results of treatment of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in multivessel coronary artery disease, depending on the method and strategies of revascularization. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2013;8(2):17-22. (in Russ)] elibrary id: [20799358](#)
23. Baran D.A., Grines C.L., Bailey S., et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 94: 29–37. <https://doi.org/10.1002/ccd.28329>
24. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. 2-е изд, перераб. и доп. - Москва, Медицинское информационное агентство, 2012. - 271. [Карпов Ю.А., Sorokin E.V. "Stabil'naja ishemicheskaja bolezn' serdca: strategija i taktika lechenija". 2-e izd, pererab. i dop. - Moskva, Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2012. - 271. (In Russ)].
25. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., и соавт. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца (Практические рекомендации). Кардиологический вестник 2015; № 3: 3-33. [Karpov Ju.A., Kuharchuk V.V., Ljakishev A.A., i soavt. Diagnostika i lechenie hronicheskoy ishemicheskoy boleznj serdca (Prakticheskie rekomendacii). *Kardiologicheskij vestnik* 2015; № 3: 3-33. (In Russ)].
26. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Shewan CM, Garratt KN, Moussa ID, Dangas GD, Edwards FH. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1467-76. doi: 10.1056/NEJMoa1110717. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22452338; PMCID: PMC4671393.
27. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):629-38. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
28. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific

Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

29. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, Kern M, Garratt KN, Goldstein JA, Dimas V, Tu T; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI); Heart Failure Society of America (HFSA); Society of Thoracic Surgeons (STS); American Heart Association (AHA), and American College of Cardiology (ACC). 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19;65(19):e7-e26. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.036.

30. Верещагин И.Е Чрескожные коронарные вмешательства высокого риска в условиях механической циркуляторной поддержки у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. К; 2020. [Vereshhagin I.E Chreskoznyye koronarnye vmeshatel'stva vysokogo riska v usloviyah mehanicheskoy cirkuljatornoj podderzhki u bol'nyh ostrym koronarnym sindromom bez pod'ema segmenta ST. [dissertation] Kemerovo; 2021. (In Russ)].

31. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engström AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, de Mol BAJM, Henriques JPS. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):1922-1934. doi: 10.1007/s00134-016-4536-8.

32. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Fröhlich G, Bott-Flügel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schömig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1584-8. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.065.

33. Гречишкин А.А., Майнгатт С.В., Некрасов А.С., Федорченко А.Н., Порханов В.А. Механическая поддержка кровообращения при чрескожном коронарном вмешательстве. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):100-111. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-100-111> [Grechishkin A.A., Mayngart S.V., Nekrasov A.S., Fedorchenko A.N., Porhanov V.A. Mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1):100-111. (In Russ.)]

34. Califf RM, Phillips HR 3rd, Hindman MC, Mark DB, Lee KL, Behar VS, Johnson RA, Pryor DB, Rosati RA, Wagner GS, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol.* 1985 May;5(5):1055-63. doi: 10.1016/s0735-1097(85)80005-x.
35. Ammirati E, Rimoldi OE, Camici PG. Is there evidence supporting coronary revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction? *Circ J.* 2011;75(1):3-10. doi: 10.1253/circj.cj-10-1164.
36. Lee JM, Park J, Kang J, Jeon KH, Jung JH, Lee SE, Han JK, Kim HL, Yang HM, Park KW, Kang HJ, Koo BK, Kim SH, Kim HS. The efficacy and safety of mechanical hemodynamic support in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention with or without cardiogenic shock: Bayesian approach network meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:36-46. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.081.
37. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JP, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dzavík V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation.* 2012 Oct 2;126(14):1717-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098194.
38. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Шукевич Д.Л. ЭКМО при ЧКВ высокого риска у больных ОКСбпСТ. *Кардиологический вестник.* 2016. Т. XI. № 2. С. 68-79. [Ganjukov V.I., Tarasov R.S., Shukevich D.L. EKMO pri CHKV vysokogo riska u bol'nyh OKSbpST. *Kardiologicheskij vestnik.* 2016. Т. XI. № 2. С. 68-79. (In Russ)].
39. Верецагин И.Е., Ганюков В.И., Тарасов Р.С и соавт. Чрескожное коронарное вмешательство с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации у больных с острым коронарным синдромом. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2018. № 4. С. 151-157. [Vereshhagin I.E., Ganjukov V.I., Tarasov R.S i soavt. Chreskozhnoe koronarnoe vmeshatel'stvo s primeneniem jekstrakorporal'noj membrannoj oksigenacii u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom. *Angiologija i sosudistaja hirurgija.* 2018. № 4. С. 151-157 (In Russ)].
40. Magovern GJ Jr, Simpson KA. Extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiac support: the Allegheny experience. *Ann Thorac Surg.* 1999 Aug;68(2):655-61. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00581-0.
41. Dardas P, Mezilis N, Ninios V, Theofilogiannakos EK, Tsikaderis D, Tsotsolis N, Kolettas A, Nikoloudakis N, Pitsis AA. ECMO as a bridge to high-risk rotablation of heavily calcified coronary arteries. *Herz.* 2012 Mar;37(2):225-30. doi: 10.1007/s00059-011-3489-5.
42. Liu S, Ravandi A, Kass M, Elbarouni B. A Case Of Awake Percutaneous Extracorporeal Membrane Oxygenation For High-risk Percutaneous Coronary Intervention. *Cureus.* 2017 Apr 25;9(4):e1191. doi: 10.7759/cureus.1191.

43. Wrobel K, Stevens SR, Jones RH, Selzman CH, Lamy A, Beaver TM, Djokovic LT, Wang N, Velazquez EJ, Sopko G, Kron IL, DiMaio JM, Michler RE, Lee KL, Yii M, Leng CY, Zembala M, Rouleau JL, Daly RC, Al-Khalidi HR. Influence of Baseline Characteristics, Operative Conduct, and Postoperative Course on 30-Day Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Among Patients With Left Ventricular Dysfunction: Results From the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) Trial. *Circulation*. 2015 Aug 25;132(8):720-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014932.
44. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016 Apr 21;374(16):1511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1602001.
45. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease and Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction: Everolimus-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 2016 May 31;133(22):2132-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021168.
46. Roth G.A.; Johnson C.; Abajobi, A., et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017, 70, 1–25. doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.052
47. Yonetsu, T.; Jang, I.-K. Advances in Intravascular Imaging: New Insights into the Vulnerable Plaque from Imaging Studies. *Korean Circ. J*. 2018, 48, 1–15. doi.org/10.4070/kcj.2017.0182
48. G. W. Stone, A. Maehara, A. J. Lansky et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Jan 20;364(3):226-35. doi.org/10.1056/NEJMoa1002358
49. Kedhi E, Berta B, Roleder T, Hermanides RS, Fabris E, IJsselmuiden AJJ, Kauer F, Alfonso F, von Birgelen C, Escaned J, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT–FFR trial. *Eur Heart J* 2021; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab433>
50. Kini AS, Vengrenyuk Y, Yoshimura T, Matsumura M, Pena J, Baber U, Moreno P, Mehran R, Maehara A, Sharma S, et al. Fibrous Cap Thickness by Optical Coherence Tomography In Vivo. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(6): 644–657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.028>
51. Mohamed Laimoud , Farouk Faris, Helmy Elghawaby. Coronary Atherosclerotic Plaque Vulnerability Rather than Stenosis Predisposes to Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes. *Cardiology Research and Practice*. 2019, Article ID 2642740, 7 pages. doi.org/10.1155/2019/2642740

52. Theodorou, K.; Boon, R.A. Endothelial Cell Metabolism in Atherosclerosis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018, 6, 82. doi.org/10.3389/fcell.2018.00082
53. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J* 2014; 35: 639-47. doi: 10.1093/eurheartj/eh484
54. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imag* 2011; 4: 894-901. doi:10.1016/j.jcmg.2011.05.005
55. Stefanadis, C.; Antoniou, C.K.; Tsiachris, D.; Pietri, P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J. Am. Heart Assoc.* 2017, 6, e005543. doi.org/10.1161/JAHA.117.005543
56. Feuchtner GM, Smekal A, Friedrich GJ, Schachner T, Bonatti J, Dichtl W, Deutschmann M, Zur Nedden D. High-resolution 16-MDCT evaluation of radial artery for potential use as coronary artery bypass graft: a feasibility study. *Am J Roentgenol* 2005; 185:1289–1293. <https://doi.org/10.2214/AJR.04.0945>
57. Oshima A, Takeshita S, Kozuma K, Yokoyama N, Motoyoshi K, Ishikawa S, Honda M, Oga K, Ochiai M, Isshiki T. Intravascular ultrasound analysis of the radial artery for coronary artery by-pass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:99–103. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.084>
58. Raˆber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, Onuma Y, Radu MD, Joner M, Yu B, Jia H, Meneveau N, de la Torre Hernandez JM, Escaned J, Hill J, Prati F, Colombo A, di Mario C, Regar E, Capodanno D, Wijns W, Byrne RA, Guagliumi G; ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J* 2018; 39:3281–3300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285.
59. Shiono Y, Kubo T, Honda K, Katayama Y, Aoki H, Satogami K, Kashiyama K, Taruya A, Nishiguchi T, Kuroi A, Orii M, Kameyama T, Yamano T, Yamaguchi T, Matsuo Y, Ino Y, Tanaka A, Hozumi T, Nishimura Y, Okamura Y, Akasaka T. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. *Int J Cardiol.* 2016; 222:16–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.052>
60. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005–11.
61. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart.* 2016;102:75-85. doi:10.1136/heartjnl-2014-307020.

62. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
63. Шарифулин Р. М., Богачев-Прокофьев А. В., Журавлева И. Ю., и др. Результаты транскатетерного протезирования митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(11):137–144.
64. Paradis J.M., Del Trigo M., Puri R., Rodés-Cabau J. Transcatheter Valve-in-Valve and Valve-in-Ring for Treating Aortic and Mitral Surgical Prosthetic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):2019-2037.
65. Vohra H.A., Whistance R.N., Roubelakis A, et al. Outcome after redo-mitral valve replacement in adult patients: a 10-year single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:575–9.
66. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Loardi C, et al. Very late outcomes for mitral valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: 25-year follow-up of 450 implantations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148: 2004–11.e1.
67. Papadopoulos N, Dietrich M, Christodoulou T, Moritz A, Doss M. Midterm survival after decalcification of the mitral annulus. *Ann Thorac Surg* 2009;87: 1143–1147.
68. Eleid MF, Cabalka AK, Williams MR, et al. Percutaneous Transvenous Transseptal Transcatheter Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Mitral Valves, Ring Annuloplasty, and Severe Mitral Annular Calcification. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Jun 13;9(11):1161-74. doi: 10.1016/j.jcin.2016.02.041.
69. Eleid MF, Whisenant BK, Cabalka AK, et al. Early Outcomes of Percutaneous Transvenous Transseptal Transcatheter Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Mitral Valves, Ring Annuloplasty, and Severe Mitral Annular Calcification. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Oct 9;10(19):1932-1942.
70. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, et al. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):441-451
71. Overtchouk P, Piazza N, Granada J, et al. Advances in transcatheter mitral and tricuspid therapies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jan 7;20(1):1. doi: 10.1186/s12872-019-01312-3.
72. Webb JG, Murdoch DJ, Boone RH, et al. Transcatheter Mitral Valve Replacement: First-in-Human Experience With a New Transseptal System. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 26;73(11):1239-1246. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.065.
73. Thomas M, et al. First-in-Human Implant of the Cephea Transseptal Mitral Valve Replacement System. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(9):e008003.

74. Søndergaard L, et al. First-in-Human Case of Transfemoral CardiAQ Mitral Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(7):e002135.
75. Cullen MW, Cabalka AK, Alli OO, et al. Transvenous, antegrade Melody valve-in-valve implantation for bioprosthetic mitral and tricuspid valve dysfunction: a case series in children and adults. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6:598–605.
76. Fassa AA, Himbert D, Brochet E, et al. Transseptal transcatheter mitral valve implantation for severely calcified mitral stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:696-7.
77. Søndergaard L, De Backer O, Franzen OW, Holme SJ, Ihlemann N, Vejstrup NG, et al. First-in-Human Case of Transfemoral CardiAQ Mitral Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(7):e002135.
78. Webb JG, Murdoch DJ, Boone R.H., et al. Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Replacement: First-in-Human Experience With a New Transseptal System. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 26;73(11):1239-1246.
79. Modine T, Vahl TP, Khaliq O.K., et al. First-in-Human Implant of the Cephea Transseptal Mitral Valve Replacement System. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(9):e008003.
80. Søndergaard L, Brooks M, Ihlemann N, Jonsson A, Holme S, Tang M, Terp K, Quadri A. Transcatheter mitral valve implantation via transapical approach: an early experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Feb 3.
81. Ussia GP, Quadri A, Cammalleri V, De Vico P, Muscoli S, Marchei M, Ruvolo G, Søndergaard L, Romeo F. Percutaneous transfemoral-transseptal implantation of a second-generation CardiAQ mitral valve bioprosthesis: first procedure description and 30-day follow-up. *EuroIntervention.* 2016;11:1126–1131. doi: 10.4244/EIJY15M09_01
82. Taramasso M1, Gavazzoni M, Nickenig G, Maisano F. Transcatheter mitral repair and replacement: which procedure for which patient? *EuroIntervention.* 2019 Nov 20;15(10):867-874. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00743.
83. De Bonis M, Ferrara D, Taramasso M, et al. Mitral replacement or repair for functional mitral regurgitation in dilated and ischemic cardiomyopathy: is it really the same? *Ann Thorac Surg.* 2012;94:44-51.
84. Dayan V, Soca G, Cura L, Mestres CA. Similar survival after mitral valve replacement or repair for ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:758-65.
85. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2016;374:344-53.
86. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379:2297-306.

87. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et. al.; COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379:2307-18.
88. Baldetti L, Melillo F, Beneduce A, et. al. Transcatheter Mitral Valve Implantation: Who are we Treating and What may we Expect? *Am J Cardiol.* 2019;123:1884-5.
89. Vahanian A, Himbert D, Brochet E. Transseptal puncture. In: Di Mario C, Dangas GD, Barlis P, editors. *Interventional Cardiology: Principles and Practice.* London: Wiley-Blackwell 2011:383–93.
90. Maisano F, La Canna G, Latib A, et al. Transseptal access for MitraClip procedures using surgical diathermy under echocardiographic guidance. *EuroIntervention* 2012;8:579–86.
91. Fassa A-A, Himbert D, Vahanian A. Mechanisms and management of TAVR-related complications. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:685–95.
92. Guerrero M, Wang DD, O’Neill W. Percutaneous rescue of an embolized valve after transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:627–9.
93. Fassa AA, Himbert D, Brochet E, et al. Emergency transseptal transcatheter mitral valve-invalve implantation. *EuroIntervention* 2013;9: 636–42.
94. Naksuk N, Asirvatham SJ. Iatrogenic atrial septal defect: reassurance or inquisitiveness. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018;52(2):137-140. DOI: 10.1007/s10840-018-0369-4.
95. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 1: clinical trial design principles: a consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:278–307.
96. Wang DD, Guerrero M, Eng MH, et al. Alcohol Septal Ablation to Prevent Left Ventricular Outflow Tract Obstruction During Transcatheter Mitral Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019;12:1268–79
97. Khan JM, Bch BM, Babaliaros VC, et al. Anterior Leaflet Laceration to Prevent Ventricular Outflow Tract Obstruction During Transcatheter Mitral Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2521–34.
98. Guerrero M, Wang DD, Himbert D, et al. Short-term results of alcohol septal ablation as a bail-out strategy to treat severe left ventricular outflow tract obstruction after transcatheter mitral valve replacement in patients with severe mitral annular calcification. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2017;90(7):1220–6.
99. Taramasso M, Nietlispach F, Schmid M, Maisano F. Corevalve Evolut R implantation to treat severe left ventricle outflow tract obstruction following mitral valve-in-ring: first-in-man report. *Eur Heart J* 2016;37:317.

100. Nguyen A, Urena M, Himbert D, et al. Late displacement after transcatheter mitral valve replacement for degenerative mitral valve disease with massive annular calcification. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016;9:1633–4.
101. Bapat VV, Khaliel F, Ihleberg L. Delayed migration of Sapien valve following a transcatheter mitral valve-in-valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:E150–4.
102. Capretti G, Urena M, Himbert D, et al. Valve thrombosis after transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1814–5.
103. Urena M, Himbert D, Brochet E, et al. Transseptal Transcatheter Mitral Valve Replacement Using Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valves A Step-by-Step Approach. *J Am Coll Cardiol Interv* 2017;10:1905–19.
104. Theriault-Lauzier P, Mylotte D, Dorfmeister M, et al. Quantitative multi-slice computed tomography assessment of the mitral valvular complex for transcatheter mitral valve interventions part 1: systematic measurement methodology and inter-observer variability. *EuroIntervention* 2015; 11:e1011–20.
105. Bapat V. Valve-in-valve apps: why and how they were developed and how to use them. *EuroIntervention* 2014;10 Suppl U:U44–51.
106. Bapat VN, Attia R, Thomas M. Effect of valve design on the stent internal diameter of a bio-prosthetic valve: a concept of true internal diameter and its implications for the valve-in-valve procedure. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:115–27.
107. Theriault-Lauzier P, Mylotte D, Dorfmeister M, et al. Quantitative multi-slice computed tomography assessment of the mitral valvular complex for transcatheter mitral valve interventions part 1: systematic measurement methodology and inter-observer variability. *EuroIntervention* 2015; 11:e1011–20.
108. Blanke P, Dvir D, Cheung A, et al. Mitral annular evaluation with CT in the context of transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:612–5.
109. Bapat V, Pirone F, Kapetanakis S, Rajani R, Niederer S. Factors influencing left ventricular outflow tract obstruction following a mitral valve-in-valve or valve-in-ring procedure, part 1. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;86:747–60.
110. Blanke P, Naoum C, Dvir D, et al. Predicting LVOT obstruction in transcatheter mitral valve implantation: concept of the neo-LVOT. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:482–5.
111. Wang DD, Eng M, Greenbaum A, et al. Predicting LVOT obstruction after TMVR. *J Am Coll Cardiol Img* 2016;9:1349–52.
112. Ren B, Rahhab Z, von der Thusen J, et al. Transcatheter Lotus valve implantation in a stenotic mitral valve. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016;9: e215–7

113. Lemor A, Hernandez GA, Patel N, Blumer V, Sud K, Cohen MG, De Marchena E, Kini AS, Sharma SK, Alfonso CE. Predictors and etiologies of 30-day readmissions in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Feb 15;93(3):373-379. doi: 10.1002/ccd.27838
114. Ram E, Sternik L, Klempfner R, Iakobishvili Z, Peled Y, Shlomo N, Raanani E. Outcomes of different revascularization strategies among patients presenting with acute coronary syndromes without ST elevation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Oct;160(4):926-935.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.08.130>
115. Tam DY, Bakaeen F, Feldman DN, Kolh P, Lanza GA, Ruel M, Piccolo R, Fremes SE, Gaudino M. Modality Selection for the Revascularization of Left Main Disease. *Can J Cardiol.* 2019 Aug;35(8):983-992. doi: 10.1016/j.cjca.2018.12.017
116. В.И. Стельмашок, О.Л. Полонецкий, О.В. Зотова, Н.П. Стриго, А.О. Зацепин, А.Н. Захаревич, А.А. Борисевич, Е.В. Ковш, И.В. Лазарева. Эффективность рентгеноэндоваскулярной коррекции внутривенных рестенозов после успешно выполненной реканализации хронических тотальных окклюзий коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019; 8 (2): 37-48. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-37-48
117. Sousa-Uva M., Neumann F., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A., Benedetto U., Byrne R., Collet J., Falk V., Head S., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S., Niebauer J., Richter D., Seferovic P., Sibbing D., Stefanini G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019. 55(1):4-90. doi: 10.1093/ejcts/ezy289
118. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B., Chambers C.E., Ellis S.G., Guyton R.A., Hollenberg S.M., Khot U.N., Lange R.A., Mauri L., Mehran R., Moussa I.D., Mukherjee D., Nallamothu B.K., Ting H.H. 2011 ACCF/AHA/ SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011. 124(23):e574-651. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ba622
119. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen BEPM, Adriaenssens T, Jensen C, Pérez-Vizcaino MJ, Kang DY, Degenhardt R, Pleva L, Baan J, Cuesta J, Park DW, Kukla P, Jiménez-Quevedo P, Unverdorben M, Gao R, Naber CK, Park SJ, Henriques JPS, Kastrati A, Byrne RA. Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Coronary Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 2;75(21):2664-2678. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.006

120. Lin Y, Sun X, Liu H, Pang X, Dong S. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for treating de novo coronary lesions in large vessels: a meta-analysis of clinical trials. *Herz*. 2021 Jun;46(3):269-276. English. doi: 10.1007/s00059-020-04938-8
121. Neumann A, Vöhringer L, Fischer J, Mustafi M, Schneider W, Krüger T, Schlensak C. Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Coronary Syndrome: Focus on Safety and Completeness of Revascularization. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Dec;68(8):679-686. doi: 10.1055/s-0039-1677834
122. Huckaby LV, Sultan I, Mulukutla S, Kliner D, Gleason TG, Wang Y, Thoma F, Kilic A. Revascularization following non-ST elevation myocardial 34 infarction in multivessel coronary disease. *J Card Surg*. 2020 Jun;35(6):1195- 1201. <https://doi.org/10.1111/jocs.14539>
123. Patlolla SH, Kanwar A, Cheungpasitporn W, Doshi RP, Stulak JM, Holmes DR Jr, Bell MR, Singh M, Vallabhajosyula S. Temporal Trends, Clinical Characteristics, and Outcomes of Emergent Coronary Artery Bypass Grafting for Acute Myocardial Infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2021 Aug 3;10(15):e020517. doi: 10.1161/JAHA.120.020517
124. Bowdish ME, D'Agostino RS, Thourani VH, Desai N, Shahian DM, Fernandez FG, Badhwar V. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2020 Update on Outcomes and Research. *The annals of thoracic surgery* 2020; 109 (6): 1646-1655. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.003>
125. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Цитокины и воспаление*, 2015; 2: 48-55 [Golovkin A.S., Matveeva V.G., Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Shukevich D.L., Grigoryev E.V. The role of serum cytokines in the pathogenesis of the systemic inflammatory response after coronary artery bypass grafting under extracorporeal circulation. *Czitokiny` i vospalenie*, 2015; 2: 48-55. (in Russ)].
126. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Григорьев Е.В., Понасенко А.В. Роль триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, в активации врожденного иммунитета. *Общая реаниматология* 2011; 3 (7): 70-74 [Matveeva V.G., Golovkin A.S., Grigoryev E.V., Ponasenko A.V. The role of a trigger receptor expressed on myeloid cells in the activation of innate immunity. *General reanimatology* 2011; 3 (7): 70-74 (in Russ)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-3-70>
127. Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е., Пасюга В.В. Влияние компонентов общей анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4):145-152 [Adzhigaliev R.R., Bautin A.E., Pasyuga V.V. Influence of the components of general anesthesia on the

systemic inflammatory response during cardiac surgery. *Kompleksny`e problemy` serdechno-sosudisty`kh zabolevanij*. 2019;8(4):145-152. (in Russ)]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-145-152>

128. Riley JS, Tait SWG. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity. *EMBO Reports* 2020, 21: e49799. <https://doi.org/10.15252/embr.201949799>

129. Nakahira K, Hisata S, Choi AM. The roles of mitochondrial damage-associated molecular patterns in diseases. *Antioxid Redox Signal* 2015; 23:1329–1350. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6407>

130. Knez J., Cauwenberghs N., Thijs L., Winckelmans E., Brguljan-Hitij J., Yang W.Y., Staessen J.A., Nawrot T.S., Kuznetsova T. Association of left ventricular structure and function with peripheral blood mitochondrial DNA content in a general population. *Int. J. Cardiol.* 2016;214:180–188. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.090>

131. Ashar F.N., Zhang Y., Longchamps R.J., Lane J., Moes A., Grove M.L., Mychaleckyj J.C., Taylor K.D., Coresh J., Rotter J.I., et al. Association of Mitochondrial DNA Copy Number With Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1247–1255. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3683>

132. Bayeva M., Gheorghiade M., Ardehali H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:599–610. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1021>

133. Bliksøen M., Mariero L.H., Ohm I.K., Haugen F., Yndestad A., Solheim S., Seljeflot I., Ranheim T., Andersen G.Ø., Aukrust P., et al. Increased circulating mitochondrial DNA after myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2012;158:132–134. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.047>

134. Estevez-Cid F, Serrano-Teruel ME, Fernandez-Rodriguez F, Bouzas-Mosquera A, Fernandez-Moreno M, Dieguez-Garcia P, Cuenca-Castillo JJ, Bautista-Hernandez V. Postoperative Plasma Mitochondrial DNA and Cytokine Profiles of Elderly Patients Undergoing Minimally Invasive Aortic Valve Replacement. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683427>

135. Ward NS, Levy MM eds. *Sepsis*. Springer, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-48470-9>

136. Aslami, H., Beurskens, C. J., Tuip, A. M., Horn, J., & Juffermans, N. P. Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal. 2018; 29(4): 525-528. <https://doi.org/10.1080/24701394.2017.1315568>

137. Gu X, Yao Y, Wu G, Lv T, Luo L, Song Y. The plasma mitochondrial DNA is an independent predictor for post-traumatic systemic inflammatory response syndrome. *PLoS ONE* 8(8): e72834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072834>

138. Jansen MP, Pulskens WP, Butter LM, Florquin S, Juffermans NP, Roelofs JJ, Leemans JC. Mitochondrial DNA is released in urine of SIRS patients with acute kidney injury and correlates with severity of renal dysfunction. *Shock*, 2018, 49 (3): 301-310. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000967>
139. Барбараш Л.С., Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Хаес Б.Л., Моисеенков Г.В., Шукевич Д.Л., Иванов С.В., Одаренко Ю.Н. Полиорганная недостаточность после кардиохирургических вмешательств. *Общая реаниматология*. 2010; 6(5): 31 [Barbarash L.S., Grigoryev E.V., Plotnikov G.P., Khaes B.L., Moiseenkov G.V., Shukevich D.L., Ivanov S.V., Odarenko Yu.N. Multiple organ failure after cardiac surgery. *General reanimatology* 2010; 6(5): 31 (in Russ)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-5-31>
140. Squicciarino E, Labriola C, Malvindi PG et al. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019, 33(6): 1682-1690. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.01.043>
141. Ханова М. Ю., Григорьев Е. В. Роль рецепторов PD-1 и PD-L1 в развитии системного воспалительного ответа и методы иммуноадьювантной терапии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(3):76-83 [Khanova M. Yu., Grigoryev EV Role of PD-1 and PD-L1 receptors in the development of systemic inflammatory response and methods of immunoadjuvant therapy. *Circulatory pathology and cardiac surgery* 2019;23(3):76-83 (in Russ)]. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-76-83>
142. Qin C, Liu R, Gu J, Li Y, Qian H, Shi Y, Meng W. Variation of perioperative plasma mitochondrial DNA correlate with peak inflammatory cytokines caused by cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg* 2015, 10. <https://doi.org/10.1186/s13019-015-0298-6>
143. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2020 Feb;20(2):95-112. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>
144. Хубутя М.Ш., Шабанов А.К., Скулачев М.В., Булава Г.В., Савченко И.М., Гребенников О.А., Сергеев А.А., Зоров Д.Б., Зиновкин Р.А. Митохондриальная и ядерная ДНК у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2013; 9(6): 24 [Khubutiya M.Sh., Shabanov A.K., Skulachev M.V., Bulava G.V., Savchenko I.M., Grebennikov O.A., Sergeev A.A., Zorov D.B., Zinovkin R.A. Mitochondrial and nuclear DNA in patients with severe concomitant injury. *General reanimatology*. 2013; 9(6): 24. (in Russ)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-24>
145. Simmons JD, Lee YL, Mulekar S, Kuck JL, Brevard SB, Gonzalez RP, Gillespie MN, Richards WO. Elevated levels of plasma mitochondrial DNA DAMPs are linked to clinical

- outcome in severely injured human subjects. *Ann Surg* 2013, 4:591–596. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a4ea46>
146. Supinski GS, Schroder EA, Callahan LA. Mitochondria and Critical Illness. *Chest*. 2020 Feb;157(2):310-322. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.2182>
147. Wang L, Zhou W, Wang K, He S, Chen Y. Predictive value of circulating plasma mitochondrial DNA for Sepsis in the emergency department: observational study based on the Sepsis-3 definition. *BMC Emerg Med* 2020, 20: 25. <https://doi.org/10.1186/s12873-020-00320-3>
148. Nakahira K, Kyung SY, Rogers AJ, Gazourian L, Youn S, Massaro AF, Quintana C, Osorio JC, Wang Z, Zhao Y, Lawler LA, Christie JD, Meyer NJ, Mc Causland FR, Waikar SS, Waxman AB, Chung RT, Bueno R, Rosas IO, Fredenburgh LE., Baron RM, Christiani D.C., Hunninghake GM, Choi AM. Circulating mitochondrial DNA in patients in the ICU as a marker of mortality: derivation and validation. *PLoS Med*. 2013; 10 (12): e1001577. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001577>
149. Yan HP, Li M, Lu X-l, Ou-yang W-x, Xiao Z-h, Qiu J, Li S-jie. Use of plasma mitochondrial DNA levels for determining disease severity and prognosis in pediatric sepsis: a case control study. *BMC Pediatr* 2018, 18: 267. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1239-z>
150. Schneck E, Edinger F, Hecker M, Sommer N, Pak O, Weissmann N, Hecker A, Reichert M, Markmann M, Sander M, Koch C. Blood Levels of Free-Circulating Mitochondrial DNA in Septic Shock and Postsurgical Systemic Inflammation and Its Influence on Coagulation: A Secondary Analysis of a Prospective Observational Study. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 2056. <https://doi.org/10.3390/jcm9072056>
151. Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Ивкин А.А., Корнелюк Р.А., Григорьев Е.В.. Иммуносупрессорный профиль пациентов, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;3:74–87 [Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Ivkin A.A., Kornelyuk R.A., Grigoryev E.V.. Immunosuppressive profile of patients operated on for acquired heart defects under cardiopulmonary bypass. *Annal of critical care*. 2020;3:74–87. (in Russ)]. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-3-74-87>
152. Pfeifer R, Kobbe P, Darwiche SS, et al. Role of hemorrhage in the induction of systemic inflammation and remote organ damage: analysis of combined pseudo-fracture and hemorrhagic shock. *J Orthop Res*. 2011; 29:270–274. <https://doi.org/10.1002/jor.21214>
153. Friesecke, S., Träger, K., Schitteck, G.A. et al. International registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2019: 114, 699–707. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0342-5>

154. Esteban E, Ferrer R, Alsina L, Artigas A. immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. *Mediators Inflamm* 2013:507539. <https://doi.org/10.1155/2013/507539>
155. Kaushal V, Schlichter LC. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. *Journal of Neuroscience*. 2008; 28 (9): 2221-2230. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5643-07.2008>
156. Torb. ett BE, Baird A, Eliceiri BP.. Understanding the rules of the road: proteomic approaches to interrogate the blood brain barrier. *Frontiers in Neuroscience*. 2015; 4; (9): 70. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00070>
157. Шрадер Н.И., Шайбакова В.Л., Лихванцев В.В., Левиков Д.И., Левин О.С. Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования. *Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова*. 2012; 3: 76–81. [Shrader N.I., Shaybakova V.L., Likhvantsev V.V., Levikov D.I., Levin O.S. Neurological complications of coronary artery bypass grafting. *Nevrologiya i psichiatriya im. S.S. Korsakova*. 2012; 3: 76–81 (in Russ).] <https://doi.org/10.1007/s11055-013-9796-y>
158. Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, Brimmers K, Malik R, Stori S, Scheidemann M., Putensen C., Popp J.. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery. A prospective observational cohort study. *Annals of Surgery*. 2013; 257: 1160–1167. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e318281b01c>
159. Ramlawi B., Rudolph J.L., Mieno S., Khabbaz K., Sodha N.R., Boodh- vani M., Levkoff, S.E. Marcantonio E.R., Sellke F.W.. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Annals of Surgery*. 2006; 244 (4): 593–601. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000239087.00826.b>
160. Stehouwer M.C., Boers C., Vroege R., Kelder J.C., Yilmaz A., Bruins P. Clinical evaluation of the air removal characteristics of an oxygenator with integrated arterial filter in a minimized extracorporeal circuit. *The International Journal of Artificial Organs*. 2011; 34 (4): 374–382. <https://doi.org/10.5301/ijao.2011.7749>
161. Grigore AM, Murray CF, Ramakrishna H, Djaiani G. A core review of temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter? *Anesthesia and analgesia*. 2009; 109(6): 1741-1751. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c04fe>
162. Bakker E.W.M., Visser K. An in vivo comparison of bubble elimination in Quadrox and Capiox oxygenators. *Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care*. 2011; (1): 20–27.

163. Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, Brimmers K, Malik R, Stori S, Scheidemann M., Putensen C., Popp J.. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery. A prospective observational cohort study. *Annals of Surgery*. 2013; 257: 1160–1167. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e318281b01c>
164. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018; 66 (2): 65-70. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0870-1>
165. Nellis ME, Goel R, Feinstein S, Shahbaz S, Kaur S, Traube C. Association between transfusion of RBCs and subsequent development of delirium in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018;19:925–9. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001675>
166. Silver, Gabrielle & Kearney, Julia & Traube, Chani & Hertzig, Margaret. (2014). Delirium screening anchored in child development: The Cornell Assessment for Pediatric Delirium. *Palliative & supportive care*. 13. 1-7. [10.1017/S1478951514000947](https://doi.org/10.1017/S1478951514000947)
167. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica /. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 379 с. : ил., табл.; 21 см.; ISBN 978-5-9704-2567-1
168. Clark R. K., Lee E. V., Fish C. J. et al. // *Brain Res. Bull.* — 1993. — Vol. 118. — P. 106—109
169. Yao FSF, Tseng CCA, Ho CYA, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early post- operative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2004; 18: 552-558.
170. Pozhilenkova EA, Lopatina OL, Komleva YK, Salmin VV, Salmina AB. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Reviews in the Neurosciences*. 2017; 28 (4):3 97–415. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0071>
171. Delaney M, Stark PC, Suh M, Triulzi DJ, Hess JR, Steiner ME, Stowell CP, Sloan SR The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesthesia and Analgesia*. 2017; 124(6): 1777-1782. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001926>
172. Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):150-162. doi: 10.1056/NEJMra1802338. PMID: 31291517.
173. Rotherl R. D., Brawanski A., Woertgen C. S100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir. (Wien)* 2001; 142 (2): 199—203.
174. Beer C., Blacker D., Bynevelt M. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. *J. Neuroinflammation* 2010; 7: 71
175. Jonsson H., Johnsson P., Høglund P. et al. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2000; 14 (6): 698—701

176. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018; 66 (2): 65-70. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0870-1>
177. Ларионов М.В., Трубникова О.А., Плотников Г.П., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Обоснование выбора анестетиков с целью защиты головного мозга и профилактики когнитивного снижения во время операции коронарного шунтирования. *Медицина в Кузбассе* 2015; 14(3): 43-51.
178. Rabinowicz A.J., Correale J., Boutros R.B. et al. Neuronspecific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring // *Epilepsia*. 1996. V. 37. P. 122—125
179. Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szypulka H, Student S, Warsz-Wianecka A, Zareba K, Puz P, Bal W, Pawletko K, Lewin-Kowalik J. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019 Apr;70(2). doi: 10.26402/jpp.2019.2.04. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31356182
180. Ferraris VA, Ballert EQ, Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *The American Journal of Surgery*. 2013; 205 (4): 457-465. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.07.042>
181. Ивкин А.А., Борисенко Д.В., Цепочкина А.В., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Отказ от эритроцитарной массы для заполнения аппарата искусственного кровообращения как основа периоперационной профилактики церебрального повреждения у детей при кардиохирургических операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 4:56–63. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202104156>
182. Boehne M, Sasse M, Karch A, Dziuba F, Horke A, Kaussen T, Mikolajczyk R, Beerbaum P, Jack T. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *Journal of Cardiac Surgery*. 2017; 32(2):116-125. doi: 10.1111/jocs.12879. PMID: 27928843 Mulder HD, Augustijn QJ, van Woensel JB, Bos AP, Juffermans NP, Wösten-van Asperen RM. Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in critically ill children: a retrospective study. *Journal of Critical Care*. 2015; 30(1): 55-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.10.005. PMID: 25457117.
183. Atwa ZT, Abdel Wahed WY. Transfusion transmitted infections in frequently transfused thalassemic children living in Fayoum Governorate, Egypt: Current prevalence and risk factors. *Journal of Infection and Public Health*. 2017; 10(6):870-874. doi: 10.1016/j.jiph.2017.02.012. PMID: 28292647
184. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Цепочкина А.В., Шукевич Д.Л. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(2):62-68. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68>

185. Naguib AN, Winch PD, Tobias JD, Simsic J, Hersey D, Nicol K, Preston T, Gomez D, McConnell P, Galantowicz M. A single-center strategy to minimize blood transfusion in neonates and children undergoing cardiac surgery. *Paediatric Anaesthesia Journal*. 2015; 25(5):477-86. doi: 10.1111/pan.12604. PMID: 25581204
186. Ивкин А.А., Корнелюк Р.А., Борисенко Д.В., Нохрин А.В., Шукевич Д.Л. Искусственное кровообращение без использования компонентов донорской крови при операции на сердце у ребенка весом 8 кг. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018; 20 (2): 62-67. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2018-2-63-67>
187. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020; 1 (38): 7-41 (in Russian) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 1 (38): 7-41] DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
188. Chapman M.J., Stock J.K., Ginsberg H.N. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr. Opin. Lipidol*. 2015; 26: 511-20. DOI:10.1097/MOL.0000000000000239.
189. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
190. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019; 285: 135-146. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
191. Roth E.M., Davidson M.H. PCSK9 inhibitors: mechanism of action, efficacy, and safety. *Rev Cardiovasc Med*. 2018; 19 (S1): S31-46.
192. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
193. Tomlinson B., Hu M., Zhang Y., et al. Alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17 (5): 633-43. DOI:10.1080/14712598.2017.1305354.
194. Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Scopetc I.S. et al. Experience of the use of the PCSK9 inhibitor alirocumab in patients with extremely high cardiovascular risk. *Kardiologiya*. 2020; 60 (8): 71-77 (in Russian) [Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Скопец И.С. и др. Опыт применения ингибитора PCSK9 алирокумаба у пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска. *Кардиология*. 2020; 60 (8): 71-77] DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1046.

195. Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L. et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2019; 140 (2): 103-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840.
196. Leiter L.A., Tinahones F.J., Karalis D.G. et al. Alirocumab safety in people with and without diabetes mellitus: pooled data from 14 ODYSSEY trials. *Diabet Med*. 2018; 35 (12): 1742-51. DOI:10.1111/dme.
197. Robinson J.G. Farnier M., Krempf M. et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1489-99. DOI:10.1056/NEJMoa1501031.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

СПИСОК ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ПНИ

1. Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Хорлампенко А.А., Ганюков В.И., Шилов А.А., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: 12-месячное наблюдение. Кардиология. 2020;60(2):69-74. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n467>
2. Ганюков В.И., Шлойдо Е.А., Тарасов Р.С., Рогулина Н.В., Халивопуло И.К., Ганюков И.В., Кочергина А.М., Сизова И.Н., Барбараш Л.С. Трансептальная транскатетерная имплантация биопротеза по методике «клапан-в-клапан» при дисфункции биологического протеза в митральной позиции: первый опыт. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(1):94-103. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-94-103>
3. Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Ганюков И. В. Трансептальное эндоваскулярное протезирование митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):3842. doi:10.15829/1560-4071-2020-3842
4. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: 12-месячное наблюдение. / Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Хорлампенко А.А., Ганюков В.И., Шилов А.А., Барбараш О.Л. // Кардиология. 2020;60(2):69-74. doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n467
5. Нишонов А. Б., Тарасов Р. С., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Коронарное шунтирование при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии: госпитальные исходы. Часть 2. Ангиология и сосудистая хирургия. 2021. Том 27. №1. 151-158. doi: 10.33529/ANGIO2021104
6. Ивкин А. А. Взаимосвязь интраоперационной трансфузии и послеоперационных когнитивных нарушений у детей с врожденными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения / А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Д. В. Борисенко // 2-й Российский съезд детских анестезиологов-реаниматологов. VII Михельсоновские чтения. XI Всероссийский междисциплинарный научно-практический конгресс с международным участием «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия»: тез. докл. – М., 2021. – С. 125–127.
7. Головина Т.С., Неверова Ю.Н., Тарасов Р.С. Аортокоронарное шунтирование в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: современная доказательная база и нерешенные вопросы// Российский кардиологический журнал. – 2021; – № 26 (2) : 103-112. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4259>
8. Верещагин А.Е., Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Корнелюк Р.А. Анализ госпитальных и отдаленных результатов чрескожного коронарного вмешательства с поддержкой экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(4):96-105. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-4-96-105>
9. Понасенко А.В., Цепкина А.В., Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Корнелюк Р.А. Митохондриальная ДНК — кандидатный маркер полиорганной недостаточности у кардиохирургических пациентов / Понасенко А.В., Цепкина А.В., Ивкин А.А. и др. // Анестезиология и реаниматология. 2021 - (3):52-59. Doi[^] <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103152>
10. Д.Ю. Седых, О.Н. Хрячкова, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш. Особенности клинико-anamnestических характеристик и лечения пациентов с гипертриглицеридемией: данные

- кузбасского регистра дислипидемий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – 10 (2S). – С. 73-78. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2S-73-78>
11. Д.Ю. Седых, Н.В. Федорова, В.В. Кашталап. Возможности комбинированной липидснижающей терапии у пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска (клиническое наблюдение) *Consilium Medicum*. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 70-73. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.1.200604>
12. Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И. и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности. Проект Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) *Российский кардиологический журнал*. 2021. 26(6):4489. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4489>
13. Нишинов А.Б., Гусев С.М., Тарасов Р.С. Баллонная ангиопластика рестенозов коронарных стентов в качестве «моста» к экстренному коронарному шунтированию при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(2):118-123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-118-123>
14. Кочергин Н.А., Загородников Н.И., Фролов А.В., Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Оптическая когерентная томография как метод оценки системы «конduit – анастомоз – артерия» у пациентов после коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4): 151-157. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-151-157>
15. Григорьев Е.В., Понасенко А.В., Цепокина А.В., Ивкин А.А., Корнелюк Р.А. Уровень экспрессии микроРНК у кардиохирургических пациентов зависит от наличия полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(4):217–225. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-036>
16. Седых Д.Ю., Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Петрова Т.С., Барбараш О. Л. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5030. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5030>.
17. Методический подход к оценке нейрофизиологического статуса пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана/Тарасова И.В., Тарасов Р.С., Трубникова О.А., Ганюков В.И. // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2022. – 11(2):6-17. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-6-16>
18. Седых Д.Ю., Павлова Е.А., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Лечение смешанной гипертриглицеридемии в условиях липидного центра (клинический случай). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4): 184-190. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-184-190.
19. Патент № 2773741 Рос. Федерация.: МПК А61М 1/36, А61М 60/37, А61М 1/34 Способ вакуумной ультрафильтрации перфузата экстракорпорального контура у детей с реинфузией крови / Ивкин А.А., Шукевич Д.Л., Борисенко Д.В., Корнелюк Р.А., Григорьев Е.В.; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Науч.-исслед. ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (RU). - № 2021109617; заявл. 06.04.2021; зарегистр. опубл. 08.06.2022, Бюл. № 16. – 1с.
20. Kochergin N.A., Kochergina A.M., Ganyukov V.I., Barbarash O.L. Vulnerable plaques in patients with stable coronary artery disease (chapter)/ *Horizons in World Cardiovascular Research*. 2021. 21: 201-217. ISBN 978-1-53619-915-4.
21. Organ protection for high-risk percutaneous coronary intervention with support of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (chapter)/ R. Kornelyuk, V. Ganyukov, D.

Shukevich et al. // The practice and principles of extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) / ed. M. S. Firstenberg. — N.Y., 2021. — P. 83–98. ISBN 978-1-53618-960-5.

22. Протопопов А.В., Ганюков В.И., Тарасов Р.С. Транскатетерные вмешательства при патологии клапанов сердца / Красноярск-Версо, 2021.-528 с. ISBN 978-5-94285-214-6