

На правах рукописи

ИМАЕВ Тимур Эмвярович

**Транскатетерное протезирование аортального клапана у больных
аортальным стенозом высокого хирургического риска**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва – 2017 год

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Акчурин Ренат Сулейманович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН, директор ФГБУ
«Сибирский федеральный
биомедицинский исследовательский
центр им. академика Е.Н. Мешалкина»
МЗ РФ (Новосибирск)

Караськов Александр Михайлович

Доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН, заместитель директора
ФГБУ "Институт хирургии имени А.В.
Вишневского" по науке и
инновационным технологиям (Москва)

Алекян Баграт Гегамович

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой сердечно-
сосудистой хирургии ФГБОУ ВО
«Уральский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
(Екатеринбург)

Идов Эдуард Михайлович

Ведущая организация:

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Академика Б.Н. Петровского»

Защита состоится «18» сентября 2017 г. в _____ часов
на заседании диссертационного совета Д 208.073.03 при ФГБУ «Российский
кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства
здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121550, Москва, 3-я
Черепковская, 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «РКНПК»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (121550, Москва, 3-я
Черепковская, 15а)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Галяутдинов Д.М.

Список сокращений

АК	-	Аортальный клапан
АЛТ	-	Аланинаминотрансфераза
АР	-	Аортальная регургитация
АС	-	Аортальный стеноз
АСТ	-	Аспаратаминотрансфераза
АЧТВ	-	Активированное частичное тромбопластиновое время
ГГТ	-	Гамма-глутамилтрансфераз
ЗПТ	-	Заместительная почечная терапия
ИМ	-	Инфаркт миокарда
ИК	-	Искусственное кровообращение
ИМТ	-	Индекс массы тела
КДР	-	Конечный диастолический размер
КСР	-	Конечный систолический размер
КФК	-	Креатинфосфокиназа
ЛДГ	-	Лактатдегидрогеназа
ЛЖ	-	Левый желудочек
ЛПНП	-	Липопротеиды низкой плотности
ЛПВП	-	Липопротеиды высокой плотности
МНО	-	Международное нормализованное отношение
МСКТ	-	Мультиспиральная компьютерная томография
МЖП	-	Межжелудочковая перегородка
ОБА	-	Общая бедренная артерия
ТИА	-	Транзиторная ишемическая атака
ТИАК	-	Транскатетерная имплантация аортального клапана
ТАД	-	Трансапикальный доступ
ТФД	-	Трансфеморальный доступ
ФВ	-	Фракция выброса
ФК	-	Функциональный класс
ХПН	-	Хроническая почечная недостаточность
ХСН	-	Хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ	-	Хроническая обструктивная болезнь легких
УО	-	Ударный объем
ЭКС	-	Электрокардиостимулятор
АСС/АНА	-	American College Cardiology/American Heart Association
AUC	-	Area Under Curve
AV	-	Атриовентрикулярная

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Пороки клапанов сердца занимают одно из важных мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, уступая в качестве причины инвалидизации и смертности от кардиальных причин лишь ишемической болезни сердца. В лечебно-профилактических учреждениях МЗ РФ в 2007 году среди населения РФ было выявлено 195581 случаев клапанной патологии сердца (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2008). По распространенности кальцинированный аортальный порок стоит в современной кардиологии на третьем месте после артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца. Так, в США ежегодно проводится более 50 тыс. операций по поводу аортального стеноза (Jung B et al., 2002). В РФ достоверной статистики частоты аортальных пороков сердца, основанной на результатах крупномасштабных популяционных исследований, на сегодняшний день не существует.

Опыт протезирования аортального клапана (АК) насчитывает более чем полувековую историю (Петровский Б.В., 1966, C Hufnagel, 1952). Harken D. в 1960 году выполнил первую успешную операцию протезирования АК шариковым протезом в условиях искусственного кровообращения (ИК). Данная методика получила широкое применение и в СССР: Колесников С.А., Соловьев Г. М. и Цукерман Г.И. в 1964 г. первыми в нашей стране выполнили операции протезирования АК механическими протезами. В работах последних десятилетий XX века, посвященных протезированию АК, преобладало мнение об отсутствии преимуществ биологических протезов перед традиционными механическими в аортальной позиции, прежде всего вследствие большей подверженности биопротезов дегенеративным изменениям (Дземешкевич С.Л., 1994, Horstkotte D. et al., 1994). Вместе с тем, современные методы обработки ксеноматериалов, используемых при изготовлении биологических искусственных клапанов сердца, позволяют существенно увеличить срок продолжительности нормальной работы биопротезов до практически сопоставимого с продолжительностью функционирования механических

протезов, при этом не вызывают сомнения преимущества биопротезов, как по ряду гемодинамических характеристик, так и по качеству жизни пациентов.

Практической предпосылкой к развитию данного направления в хирургии АК стал неуклонный рост доли больных старше 65-70 лет, нуждающихся в оперативной коррекции приобретенного порока АК, главным образом, стеноза устья аорты. Важнейшей проблемой в хирургическом лечении заболеваний АК в условиях ИК является снижение риска осложнений операции, обусловленной ими периоперационной летальности.

В многочисленных исследованиях показано, что операция протезирования АК среди пациентов старших возрастных групп с выраженной сопутствующей патологией сопряжена с достаточно высоким уровнем госпитальной летальности, которая, по данным разных авторов, достигает 11-15% (Gehlot A. et al., 1996; Sundt T. et al., 2000). Это обстоятельство было решающим для разработки и применения альтернативных методов хирургической коррекции патологии аортального клапана. В 2002 году профессор А. Крибье (Франция) выполнил первую эндоваскулярную имплантацию биопротеза в аортальную позицию у человека. В настоящее время в мире накоплен опыт более 100000 подобных операций, результаты которых свидетельствуют о лучших показателях периоперационной летальности, меньшем количестве тяжелых осложнений и, соответственно, сокращении затрат на госпитализацию и дальнейшую реабилитацию пациентов. По современным данным периоперационная летальность в группе малоинвазивного протезирования АК не превышает 6% (Rodés-Cabau J. et al., 2008). По данным регистра в Великобритании (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry) в 2009 г выживаемость через 30 дней после транскатетерной имплантации аортального клапана составляла 92,9%, через 1 один год – 78,6% и через 2 года - 73,7% (Moat N.E., 2011).

Согласно рекомендациям АСС/АНА, пациентам высокого хирургического риска с тяжелым стенозом АК при неэффективности консервативного лечения в настоящее время показано выполнение малоинвазивной имплантации протеза

АК в качестве альтернативы протезирования в условиях ИК (Bonow R.O. et al., 2006). В России также начинают использоваться подобные технологии протезирования аортального клапана. Однако, в отечественной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные этой проблеме.

В течение последних десятилетий прослеживается очевидная тенденция к интеграции и сближению специальностей в области хирургической коррекции заболеваний сердца и сосудов, результатом чего явилось появление абсолютно новой группы специалистов, сочетающих в себе навыки сердечно-сосудистых и эндоваскулярных хирургов. Новая специальность получила название гибридной хирургии.

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность применения различных типов протезов при транскатетерном протезировании аортального клапана и различных вариантов хирургических доступов у больных высокого хирургического риска с критическими аортальными стенозами и выраженной сопутствующей патологией.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническое состояние больных, которым показано проведение операции транскатетерной имплантации аортального клапана.
2. Определить оптимальный доступ для проведения транскатетерной имплантации аортального клапана.
3. Провести сравнение клинических симптомов у больных высокого хирургического риска при трансфеморальном и трансапикальном доступах при использовании одного типа клапана.
4. Изучить клинико-лабораторные показатели до и после выполнения процедуры транскатетерного протезирования аортального клапана с помощью различных доступов у больных высокого хирургического риска.
5. Изучить некоторые параметры гемодинамики до и после выполнения процедуры транскатетерного протезирования аортального клапана с помощью различных доступов у больных высокого хирургического риска.

6. Оценить непосредственные результаты выполнения операций транскатетерного протезирования аортального клапана в зависимости от доступа и типов клапана.
7. Оценить жизненный статус и возможные осложнения транскатетерного протезирования аортального клапана с помощью разработанной анкеты оценки отдаленных результатов (исходов).
8. Изучить факторы, влияющие на отдаленный прогноз операции ТИАК в зависимости от доступа и типов клапана.
9. Разработать шкалу риска сердечно-сосудистых осложнений после транскатетерной имплантации аортального клапана.
10. Разработать проект национального регистра ТИАК.

Научная новизна. Впервые в России проведен обобщенный анализ результатов транскатетерного протезирования аортального клапана у больных с критическим аортальным стенозом высокого хирургического риска при различных доступах и изучена эффективность и безопасность изучаемых технологий. Изучены параметры гемодинамики, клиничко-инструментальные показатели до и после выполнения процедуры транскатетерного протезирования аортального клапана с помощью различных доступов у больных высокого хирургического риска. Показано, что госпитальная и 30-дневная смертность не превышает лучших европейских результатов. Впервые получены отдаленные результаты использования новых технологий замены аортального клапана у больных высокого риска, которые сопоставимы с данными зарубежных клиник. Разработана шкала риска сердечно-сосудистых осложнений в послегоспитальном периоде после транскатетерной имплантации аортального клапана. Предложен оптимизированный протокол ведения больных высокого хирургического риска с критическими аортальными стенозами и выраженной сопутствующей патологией.

Теоретическая и практическая значимость. Впервые в России разработаны критерии отбора и показания к применению транскатетерных биопротезов аортального клапана, что позволяет широко использовать данную

методику лечения аортального стеноза в российских клиниках. Предложен оптимизированный протокол проведения операции транскатетерной имплантации протеза аортального клапана; разработаны методические пособия для врачей по технике выполнения транскатетерной имплантации аортального клапана трансфеморальным и трансапикальным способами.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Больные, которым проведена операция транскатетерной имплантации аортального клапана являются пациентами высокого хирургического риска
2. Предпочтительным доступом для транскатетерной имплантации аортального клапана является трансфеморальный в силу наименьшей травматичности. При наличии анатомических противопоказаний к трансфеморальной имплантации следует применять трансапикальный доступ.
3. После проведения операции транскатетерной имплантации аортального клапана нормализуются показатели внутрисердечной гемодинамики: максимальная скорость кровотока через АК, а также средний и максимальный градиент на АК и фракция выброса левого желудочка.
4. После проведения операции ТИАК нормализуются показатели креатинина, клиренса креатинина, скорости клубочковой фильтрации и гемоглобина независимо от вида клапана и типа доступа.
5. Сравнение трансфеморального и трансапикального доступов при использовании одного типа клапана не выявило преимуществ одного доступа перед другим в периоперационном периоде.
6. Периоперационная летальность составила 6,9%, сосудистые осложнения наблюдались у 4% больных, осложнения, связанные с операцией, составили 21,5%, 30-дневная летальность – 6,9%. С накоплением опыта снижается госпитальная и 30-дневная летальность с 21% до 5% в год.
7. Среднесрочная выживаемость(одно-двух-летняя) не зависит от типа клапана и от использованного доступа.
8. Типы клапанов и доступы не влияют на после госпитальную смертность. Наиболее значимы оказались мужской пол, наличие аортальной регургитации,

AV блокада, ЭКС и ХОБЛ в анамнезе, увеличивающие послегоспитальную смертность.

9. Комплексная оценка до и послеоперационных показателей позволила разработать прогностическую шкалу сердечно-сосудистых осложнений, которая достоверно предсказывает риск развития осложнений в течение двух лет после операции.

10. Предложенный проект национального регистра транскатетерной имплантации аортального клапана является технологией, позволяющей оценивать правильность показаний к операции, динамику показателей и исходы в различных центрах.

Степень достоверности и апробация результатов исследования: работа основана на результатах 130 операций ТИАК проведенных в РКНПК Минздрава России. Это самый большой опыт ТИАК в Российской Федерации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 15– в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XX Ежегодной сессии научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (22-24 апреля 2016, Москва, РФ), Euro PCR (17-20 мая, 2016, Париж, Франция), ТСТ Russia 2016 (3 июня 2016, Москва, РФ), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения» (20-23 сентября 2016, Екатеринбург, РФ), ICI Meeting 2016 – The Premier International Conference for Innovations in Cardiovascular Systems (4-6 декабря 2016, Тель-Авив, Израиль), VII съезде кардиологов, кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь (15-16 декабря 2016, Минск, Беларусь).

Внедрение результатов работы. Основные положения проведенных исследований внедрены в клиническую практику отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ "РКНПК" Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого Совета НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФБГУ "РКНПК" Минздрава России 29 сентября 2016г.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 151 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов собственных исследований, заключения, списка литературы, включающего 116 источников, в том числе 29 - отечественных и 87 - зарубежных). Работа иллюстрирована 16 таблицами, 45 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

Клиническая характеристика больных. За период с 2010 по 2015 гг. в отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК МЗ РФ последовательно выполнено 130 операций хирургической коррекции критического стеноза аортального клапана транскатетерным способом с использованием клапанов двух систем: баллон-расширяемых клапанов Edwards и саморасширяемых клапанов Core Valve. Средний возраст всех пациентов составил 76,6 ($\pm 6,5$) лет. Показанием к протезированию АК во всех случаях явилось дегенеративное изменение аортального клапана с формированием критического стеноза. Курили всего 9 (7%) человек, артериальная гипертония выявлена у 117 (90%) пациентов. Стенозирующий атеросклероз обнаружен у 16% больных, ОНМК ранее перенесли 13 (10%) пациентов, инфаркт миокарда – 25 (19%) соответственно. Операция коронарного шунтирования в анамнезе была проведена 9 (7%) больным, а коронарное стентирование – 39 (30%). Среднее значение log EuroScore у мужчин составил 20,5%, у женщин -17,1%. При этом, EuroScore II среди мужчин был равен 7,5%, а среди женщин – 7,8%, соответственно. Средний STS перед операцией у мужчин составил 10,2%, а у женщин 11,2%.

В группе больных, которым трансфеморально имплантировали Edwards, чаще использовали местную анестезию - 36% против 20% при имплантации

CoreValve ($p=0,08$). У пациентов, перенесших имплантацию клапана Edwards трансапикально, местная анестезия не использовалась. Продолжительность операции, выполненной трансфеморальным доступом, в группах CoreValve и Edwards достоверно не различалась ($188,5\pm 13,4$ мин и $165,6\pm 10,3$ мин, $p=0,18$, соответственно), также как длительность анестезии, которая хотя и была почти на 20 минут дольше при имплантации клапана Edwards, но все же достоверно не отличалась между группами ($238,8\pm 15,5$ мин против $212,0\pm 12,0$ мин, $p=0,21$). При этом продолжительность операции, проведенной трансапикальным доступом составила около 187,1 мин, достоверно не отличаясь от процедур, проведенных трансфеморальным доступом.

Дизайн и методы исследования.

Дизайн исследования представляет собой открытое сравнительное проспективное исследование по оценке разных видов вмешательства (рис.1).

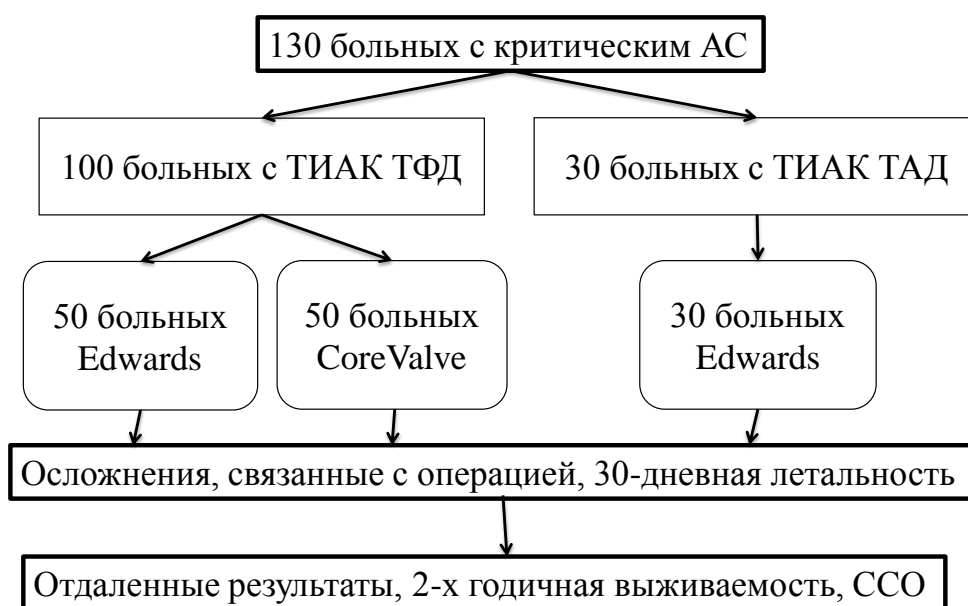


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Все больные были разделены на три группы: в первую группу вошли 50 пациентов, которым протезирование выполнялось с применением баллон-расширяемых клапанов Edwards, имплантируемых трансфеморальным способом, во вторую группу (50 человек) вошли больные, которым

протезирование выполнялось с применением саморасширяемых клапанов Core Valve также трансфеморальным способом, а третью группу составили 30 больных, которым протезирование выполнялось с применением баллон-расширяемых клапанов Edwards имплантируемых трансапикальным способом. Определялись осложнения, связанные с операцией и отдаленные результаты.

Обследование и лечение пациентов проводилось в отделении сердечно-сосудистой хирургии (руководитель – академик РАН, проф. Акчурин Р.С.), отделе новых методов исследования (руководитель – проф. Рогоза В.), отделе томографии (руководитель – академик РАН Терновой С.К.), лаборатории рентген-эндоваскулярных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (руководитель- проф. Самко А.Н.) НИИ клинической кардиологии им А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Не отрицая значения в постановке диагноза критического стеноза аортального клапана данных клинического обследования: анамнеза, аускультации, показателей артериального давления и т.д. – основополагающими диагностическими критериями на сегодняшний день следует считать данные неинвазивных и инвазивных методов исследования, позволяющие подтвердить или опровергнуть диагноз стеноза аортального клапана. Арсенал диагностических методов выявления стеноза аортального клапана в настоящее время достаточно широк и представлен как неинвазивными (ЭКГ, рентгенография, все виды эхокардиографии, мультиспиральная компьютерная томография), так и инвазивными - коронарография, аортография.

Всем больным во время госпитализации проводили опрос, включавшей социально-демографические характеристики, наличие сердечно-сосудистых факторов риска и анамнестические данные; проводилось лабораторно-инструментальное обследование, в том числе определение общего анализа крови, биохимического анализа крови (глюкоза, общий белок, билирубин, общий холестерин, холестерин-ЛПНП, холестерин-ЛПВП, триглицериды, АЛТ, АСТ, КФК, ЩФ, ЛДГ, ГГТ, мочева кислота, мочевины, креатинин, калий, натрий), коагулограмма (фибриноген, МНО, АЧТВ), Д-димер, общий анализ

мочи. По стандартному протоколу измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД); выполнялась антропометрия: рост (см), вес (кг), с определением индекса массы тела ($ИМТ=вес/рост^2$); регистрировалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях, рентгенография грудной клетки, трансторакальная ЭхоКГ, чреспищеводная ЭхоКГ (интраоперационно), МСКТ-аортография аорты с 3D-реконструкцией, селективная рентгеноконтрастная ангиография коронарных артерий, и рентгеноконтрастная аортография. Определялся хирургический риск по EUROSCORE II и STS.

Регистрация ЭКГ осуществлялась всем больным на 4-канальном аппарате Мингограф-34 фирмы «Siemens-Elema» (Швеция) со скоростью 25 мм/сек в 3-х стандартных, 3-х униполярных отведениях конечностей и 6-ти униполярных грудных отведениях.

Рентгенографическое обследование выполняли всем больным в 2 стандартных проекциях (прямая и левая боковая).

Комплексное эхокардиографическое исследование у всех пациентов проводили на ультразвуковых аппаратах системы "Phillips" IE 33 (Германия) и GE Vivid 7 (США). Обследование проводили по стандартному протоколу эхокардиографического исследования с использованием следующих методик: двухмерная ЭхоКГ, режим М - mode, доплер-эхокардиография (режим импульсно- и постоянно - волнового доплера), режим цветного доплеровского картирования кровотока.

Трансторакальная Эхо-КГ проводилась по стандартному протоколу с определением основных объемных и линейных характеристик до и после операции:

- КДР (конечный диастолический размер), см;
- КСР (конечный систолический размер), см;
- УО (ударный объем), мл;
- ФВ (фракция выброса), %;
- Толщина МЖП (межжелудочковой перегородки), см;
- Левое предсердие, см;

- Корень аорты, см;
- Диастолический размер правого желудочка, см;
- Масса миокарда, г;
- Скорость на АК;
- Максимальный градиент на АК;
- Средний градиент на аортальном клапане;
- Диаметр отверстия аортального клапана;
- Аортальная регургитация;
- Степень аортального стеноза (1-4);
- Легочная гипертензия.

Трансторакальное эхокардиографическое исследование, несмотря на высокую информативность в определении состояния аортального клапана и других структур сердца, должно обязательно дополняться чреспищеводной ЭхоКГ, что нашло подтверждение во время операции.

Важным методом более точной ультразвуковой оценки состояния аортального клапана является метод чреспищеводной ЭхоКГ (ЧпЭхоКГ). Многие факторы, лимитировавшие получение трансторакального изображения достаточно высокого качества (ожирение, эмфизема легких, ИВЛ, узкие межреберные промежутки и т.д.) нивелируются при выполнении ЧпЭхоКГ. В нашей работе данное исследование выполнено 135 (90%) пациентам (на этапе предоперационного обследования и интраоперационно).

Диагноз стеноза АК у всех пациентов был установлен с помощью эхокардиографии. Несмотря на ведущую роль ЭхоКГ в постановке диагноза стеноза АК, значение других методов визуализации для планирования метода коррекции аортального порока сложно переоценить. Ведущая роль в определении анатомической возможности ТИАК у больных со стенозом АК принадлежит мультиспиральной компьютерной томографии, которая также является обязательным методом предоперационного обследования. МСКТ-томография выполнялась на аппарате фирмы Toshiba.

МСКТ-аортография аорты с 3D-реконструкцией проводили всем больным для определения возможности проведения гибридного лечения заболеваний аортального клапана и типа доступа. Кроме того, с помощью МСКТ определяли размеры и типы протезов аортального клапана, оценивали размер грудной аорты, наличие расслоения стенки, толщина тромботических наложений, характер отхождения сосудов дуги аорты, выраженность кальциноза створок и кольца АК, размеры фиброзного кольца АК, анатомию устьев коронарных артерий относительно кольца АК. В исследовании применяли протокол проведения МСКТ сердца и грудной аорты с использованием *64-спирального компьютерного томографа фирмы Тошиба*.

ТИАК не проводили, если у пациента были обнаружены следующие критерии исключения по данным МСКТ:

1. неклапанный аортальный стеноз;
2. врожденный аортальный стеноз, анатомически двустворчатый аортальный клапан;
3. некальцинированный аортальный стеноз;
4. расстояние от кольца аортального клапана до устьев коронарных артерий менее 1,0 см (не для всех типов протезов АК);
5. кальцинат больших размеров в основании левой или правой коронарной створки (угроза смещения кальцината со сдавлением устья коронарной артерии);
6. наличие внутрисердечных новообразований, тромбов или вегетаций;
7. гипертрофическая кардиомиопатия;
8. биопротез в митральной позиции;
9. выраженный атероматоз подвздошных и бедренных артерий;
10. выраженный кинкинг подвздошных и бедренных артерий.

МСКТ позволяет четко визуализировать анатомические особенности и тяжелую сопутствующую патологию при отборе пациентов для ТИАК.

После проведения МСКТ нами принималось решение о типе, размере протеза и виде имплантации, что указывает на определяющую роль данной методики в определении показаний и выбора хирургического подхода к ТИАК.

Ангиография коронарных артерий и аортография являются обязательными методами диагностики необходимыми для решения вопроса о возможности выполнения ТИАК, позволяя оценить несколько важных моментов:

1. подтвердить степень кальциноза АК;
2. определить размеры восходящей аорты;
3. оценить состояние грудного и брюшного отделов аорты;
4. оценить особенности отхождения устьев коронарных артерий;
5. определить состояние брахиоцефальных и висцеральных сосудов.

Селективная аортография выполнялась на аппаратах “Siemens” (Германия) и Philips (Нидерланды). Ангиографическое исследование было выполнено всем больным включенным в исследование. При выполнении аортографии большое значение придавали диаметру восходящей аорты и расположению устьев коронарных артерий относительно фиброзного кольца аортального клапана, так как это обстоятельство влияло на выбор протеза и дальнейшую тактику хирургического вмешательства. Коронароангиография (КАГ) выполнена нами у 130 (100%) пациентов. Во время проведения КАГ оценивалось состояние коронарных артерий, что имеет ключевое значение для оценки возможности безопасного проведения высокочастотной стимуляции левого желудочка сердца. При выявлении критических стенозов коронарных артерий принималось решение о тактике лечения патологии коронарных артерий (стентирование или коронарное шунтирование) до постановки транскатетерного клапана сердца.

Протокол проведения процедуры ТИАК различными доступами.

А) *Трансфеморальный*. Под местной анестезией 0,5% раствором новокаина в случае трансфеморального варианта имплантации, выполняли доступ к одной из общих бедренных артерий (ОБА), которую брали на держалки,

после чего на передней стенке артерии накладывали проленовые кисетные швы. После наложения кисетных швов в ОБА имплантировали интродьюсер 6F. Через интродьюсер 6F в ОБА заводили J-образный проводник, иногда в связи с выраженным атеросклеротическим поражением терминального отдела аорты и устья подвздошной артерии J-образный проводник заменяли на прямой проводник, по которому заводился катетер "Pig-tail". В корень аорты заводили супержесткий проводник AMPLATZ, после чего после предварительного предилатирования подвздошных артерий разнокалиберными бужами, проводили смену интродьюсера на тот, через который планировалось заведение система доставки (16-20F). Далее в полость левого желудочка заводили мягкий проводник, который затем заменяли на супержесткий проводник. Последний выкладывали в полости левого желудочка с использованием катетера pig-tail. Далее по супержесткому проводнику в позицию аортального клапана доставляли баллонный катетер, после чего производили баллонную вальвулотомию на фоне высокочастотной электрокардиостимуляции. В момент баллонирования проводили обязательную ангиографию корня аорты для контроля проходимости устьев коронарных артерий. Наконец, в позицию аортального клапана заводили собранный на системе доставки биопротез, после чего производили его имплантацию на фоне высокочастотной стимуляции. После удаления системы доставки проводили контрольную аортографию с оценкой окончательной позиции протеза, его запирающей функции, парапротезной регургитации и проходимости коронарных артерий

Б) *Трансапикальный*. Через интродьюсер 6F в ОБА заводили J-образный проводник, иногда в связи с выраженным атеросклеротическим поражением терминального отдела аорты и устья подвздошной артерии J-образный проводник заменяли на прямой проводник, по которому заводили катетер "ig-tail, посредством которого выполняли аортографию восходящего отдела аорты с определением оптимальной позиции дуги ангиографической установки для имплантации АК. В проекции верхушки ЛЖ выполняли левую боковую торакотомию, перикардиотомию. В бессосудистой зоне верхушки ЛЖ

выполняли 2 кисетных шва на прокладках, после чего устанавливали интродьюсер 6F, с использованием которого проводили мягкий проводник через аортальный клапан до области бифуркации брюшной аорты. Мягкий проводник заменяли на супержесткий с использованием диагностического катетера и производили смену интродьюсера. Далее, как и при трансфеморальном подходе, выполняли баллонную вальвулопластику аортального клапана с последующей имплантацией биопротеза. После этого проводили контрольную аортографию для оценки проходимости коронарных артерий и объема запирающей функции аортального клапана и наличия остаточной аортальной регургитации. Затем по диагностическому катетеру удаляли проводник. Поочередно слева и справа удаляли катетер и интродьюсер. Гемостаз. Послойное ушивание ран. Асептические повязки.

Оценка осложнений. Во время, сразу после операции, а также до истечения 30-дневной регистрировались следующие осложнения:

- периоперационная летальность,
- госпитальная летальность,
- общая 30-дневная летальность,
- осложнения, связанные с операцией,
- наличие гемодинамической поддержки,
- тампонада сердца,
- применение вспомогательного ИК,
- переход в открытую хирургию,
- сосудистые осложнения,
- ОНМК/ТИА,
- ИМ,
- имплантация постоянного ЭКС,
- заместительная почечная терапия (ЗПТ),
- кровотечение.

Оценка отдаленных событий проводилась ежегодно. Среднее время наблюдения 2,2 года. Данные собирались во время беседы по телефону с помощью специально разработанной анкеты. Регистрировалась самооценка состояния здоровья, госпитализации, в том числе причины госпитализации, перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, наличие рестеноза АК, смерть.

В анализ включили 27 смертельных случаев, в том числе 18 случаев смерти после операции; сердечно-сосудистая конечная точка включает 20

случаев, в том числе сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальное ОНМК, острая сердечная недостаточность.

Статистический анализ. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного теста Фишера и критерия хи-квадрата. Количественные переменные были представлены в виде средних величин (\pm стандартное отклонение) и сравнивались с помощью критерия Стьюдента. Методом Каплана-Мейера построены кривые выживаемости на основе всех имеющихся исходных данных в течение всего периода наблюдения по достижении «конечных точек» исследования. Различия в наступлении различных событий в группах оценивалось с помощью логарифмического рангового критерия. Все эхокардиографические показатели оценивались с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента или критерия суммы рангов Уилкоксона для непрерывных переменных и с помощью критерия Мантеля-Гензеля для категориальных переменных. При анализе использовался двусторонний альфа-уровень равный 0,05. Кроме того, использовались современные методы аналитической статистики: дисперсионный анализ (ANOVA), логистическая регрессия, модель пропорционального риска (Кокса) для оценки выживаемости. Статистический анализ проведен с применением пакета статистических программ SAS (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

Результаты исследования.

Транскатетерное протезирование аортального клапана больным с критическим стенозом в зависимости от доступа и типа клапана. Исходная характеристика.

В таблице 1 представлены результаты сравнения некоторых клинических показателей у больных, которым имплантировали клапаны Edwards и CoreValve трансфеморальным доступом и клапан Edwards трансапикальным доступом. Среди пациентов, которым был имплантирован клапан CoreValve достоверно больше было лиц женского пола, и они характеризовались достоверно большим

ИМТ (30,1 кг/м² против 27,3 кг/м², p=0,01). В то же время у больных, которым был имплантирован клапан Edwards, чаще отмечались признаки ХСН. Доля больных с III-IV ф.к. по NYHA составила 90% против 72%, соответственно, p<0,05. Инсульт в анамнезе также несколько чаще отмечен в группе с Edwards (18% против 6%, p=0,07), а клиренс креатинина был выше у больных с CoreValve (65,2% против 56,2%, p=0,06). Примечательно, что в обеих группах, несмотря на разницу в половой принадлежности больных, доля курящих была практически одинакова.

Важно отметить, что по величине хирургического риска больные, включенные в исследование, не различались. Так, log EuroScore была 19,23% и 18,98% в группах 1 и 2, соответственно, а STS - 10,7% и 9,7%, что свидетельствует о высоком хирургическом риске этих пациентов. Остальные показатели также достоверно не различались между группами.

Таким образом, больные, которым ТИАК проводились с помощью трансфеморального доступа характеризуются высоким хирургическим риском, средний возраст их превышал 75 лет (76,8±1,2 и 77,1±0,9 в группе Edwards и CoreValve соответственно. При этом, более 80% больных имели сопутствующую гипертонию, каждый пятый пациент перенес инфаркт миокарда и почти половина больных имела признаки ХПН. В целом, больные, которым имплантировали биопротез Edwards, характеризовались несколько большей тяжестью исходного клинического состояния, а именно: большая доля больных с 3-4 ф.к ХСН.

В исследовании участвовали 50 больных, которым EDWARDS имплантировали с помощью трансфеморального доступа (1 группа) и 30 больных, у которых использовали трансапикальный доступ (2 группа). У части больных 1 группы операция выполнялась в условиях местной анестезии (36%), средняя длительность анестезии оказалась практически одинаковой в обеих группах 188,5 мин и 187,1 мин. Количество дней, проведенных в стационаре, при ТФД составило 10,4 дня, при ТАД - 12,3 дня, p=0.06. Анализ показателей, характеризующих обе группы, не выявил больших расхождений. Вместе с тем,

в группе ТАД больше женщин, и достоверно чаще выявляется ожирение ($p=0,003$). Доля курящих в этой группе выше, хотя статистической значимости эти различия не достигают. В то же время в группе ТАД значительно выше систолическое и диастолическое АД. Обращает внимание большая доля больных с АГ в обеих группах, в особенности среди больных в группе ТАД ($p<0,001$). В этой же группе чаще встречались такие сопутствующие заболевания, как СД и ХПН, но различия статистически не значимы. Среди больных с ТФД чаще выявлялся ИМ в анамнезе и чаще выполнялась АКШ. Показатели риска LogEuroScore и EuroScore II были выше в группе ТФД, та же тенденция прослеживается в отношении показателя STS. Данные значения шкал риска свидетельствуют о высоком хирургическом риске больных, включенных в исследование. Таким образом, за исключением средних уровней САД и ДАД, которые выше при ТАД, по основным характеристикам группы достоверно не различались.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, в зависимости от типа клапана и доступа, используемых для ТИАК.

Показатель	ТФ доступ		ТА доступ	p*	p**
	Edwards (n=50)	CoreValve (n=50)	Edwards (n=30)		
Пол, мужчин, %	25 (50)	13 (26)	9 (30)	0,01	0,1
Возраст, лет	77,1 (±5,7)	76,1 (±8,3)	76,7 (±4,2)	0,5	0,8
ИМТ, кг/м ²	27,3 (± 4,7)	30,1(±5,9)	30,5 (±4,1)	0,01	0,003
Курение, %	3 (6)	2 (4)	4 (13)	0,6	0,4
ГХС, %	18 (36)	13 (26)	11 (37)	0,3	0,9
АГ, %	44 (88)	45 (90)	28 (93)	0,8	0,71
САД мм рт.ст.	119,4 (±16,8)	125,1 (±17,6)	131,2 (±15,2)	0,1	0,001
ДАД м рт.ст.	70,1 (±7,7)	72,8 (±10,2)	76,2 (±8,2)	0,1	0,001
Одышка, %	6 (12)	5 (10)	5 (17)	0,9	0,7
СД 2 типа, %	13 (29)	11 (22)	13 (43)	0,6	0,1
ХСН по NYHA, %					
I ФК	5 (10)	14 (28)	4 (13)	0,04	0,08
II ФК	29 (58)	33 (66)	23 (77)	0,5	
III ФК	16 (32)	3 (6)	3 (10)	0,002	
IV ФК					
АПА, %	8 (16)	10 (20)	3 (10)	0,6	0,5
ОНМК, %	9 (18)	3 (6)	5 (17)	0,07	0,9
ФП, %	13 (26)	10 (20)	6 (20)	0,7	0,8
ИМ, %	11 (22)	10 (20)	4 (13)	0,8	0,4
АКШ, %	6 (12)	2 (4)	1 (3)	0,1	0,2
ЧКВ, %	13 (26)	18 (36)	8 (27)	0,3	0,9
ХПН, %, 1 ст.	16 (32)	15 (30)	7 (23)	0,9	0,4
2 ст.	3 (6)	1 (2)	2 (7)	0,6	
3 ст.	4 (8)	3 (6)	6 (20)	0,9	
Креатинин	106,0±44,0	96,5±31,0	99,9 (±28,8)	0,2	0,7
Клиренс креатинина	56,2 (± 18,8)	65,2 (± 26,6)	61,2 (±16,6)	0,06	0,2
logEuroScore	19,2 (± 12,2)	19,0 (± 11,1)	15,9 (±12,9)	0,9	0,2
STS	10,7 (±8,3)	11,5 (±8,5)	9,7 (± 6,1)	0,5	0,7
EuroScore II	8,6 (± 5,9)	7,2 (± 3,2)	6,8 (±5,1)	0,1	0,2

Примечания: p* – между E и CV, p** – между ТФ и ТА. Примечание: p* — между E и CV, p** — между ТФ и ТА, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХПН – хроническая почечная недостаточность, АКШ – аорто-коронарное шунтирование.

Важной и необходимой процедурой при проведении операции ТИАК является Эхо-КГ. В таблице 2 представлены некоторые Эхо-КГ параметры, измеренные до операции в зависимости от типа клапана и доступа.

Таблица 2. Исходная эхокардиографическая характеристика больных в зависимости от типа клапана и вида доступа

Показатель	Edwards ТФД, n=50	CoreValve, n=50	Edwards ТАД, n=30
ФВ ЛЖ %	50,3 (±14,5)	55,9 (±9,9)	57,5 (±6,5)
Макс.град АК, мм рт.ст.	93,8 (±22,7)	98,7 (25,1)	106,7 (±26,1)
Размер ЛП	4,4±0,5	4,5±0,6	4,3±0,5
Объем ЛП	80,3±34,5	95,9±33,8	77,2±21,0
КДР, см	5,3±0,7	5,2±0,7	5,0±0,6
КСР, см	3,6±0,9	3,4±0,9	3,1±0,8
СДЛА, мм рт.ст.	40,2±13,2	41,3±14,7	41,0
Сред.град АК, мм рт.ст.	54,0 (±15,2)	59,1 (±19,1)	60,7 (±15,9)
АР			
1 степень	27 (54%)	29 (58%)	21 (70%)
2 степень	18 (36%)	13 (26%)	8 (27%)
3 степень	4 (8%)	4 (8%)	1 (3%)

Примечание: ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, АК - аортальный клапан, ЛП - левое предсердие, КДР - конечный диастолический размер, КСР - конечный систолический размер, СДЛА - среднее давление в легочной артерии, АР - аортальная регургитация.

В целом не было отмечено клинически выраженных различий между больными с имплантацией различных клапанов при ТФД, за исключением ФВЛЖ, которая оказалась достоверно ниже у лиц с имплантированным клапаном Edwards (50,3% и 55,9%, соответственно, $p=0,02$). Доля пациентов с ФВ <50% также выявлялась чаще у больных, которым имплантировали Edwards. Другое исключение - размер имплантируемого клапана. Он ожидаемо был меньше в группе больных с имплантацией клапана Edwards, соответственно доля больных с меньшими размерами в этой группе также была больше. КСР и КДР в обеих группах не превышали границ нормальных значений. Размер левого предсердия несколько выше нормальных значений в

обеих группах (норма - до 4,0). Максимальный градиент - чрезвычайно высок, что определило тяжесть состояния больных.

Среди больных, которым использовали ТФД была выявлена более низкая ФВЛЖ и большая доля лиц с уровнем ФВ меньше 50%, а также более выраженный объем левого предсердия. Напротив, максимальный и средний градиент на АК меньше при ТФД.

На рисунке 2 представлены показатели Эхо-КГ до и после проведения операции имплантации аортального клапана у больных с разным типом протезов. Следует отметить достоверное увеличение ФВЛЖ непосредственно после имплантации клапана, причем тип клапана не играет существенной роли. В среднем прирост ФВЛЖ составил 5,3% для Edwards и 3,7% для CorValve, $p=0,05$. В то же время, выявлено значительное уменьшение максимального градиента на аортальном клапане до референсных значений остаточного градиента на биопротезе АК. КДР и КСР практически не изменились, будучи большей частью нормальными до операции. Вместе с тем, значительно уменьшилась доля больных легочной гипертензией. Средний градиент снизился до уровня легкой степени выраженности стеноза (около 10 мм рт.ст.), что высоко статистически значимо независимо от типа клапана. Аналогично уменьшилась скорость кровотока через аортальный клапан, что свидетельствует об успехе операции и достижении цели непосредственно после операции.

При сопоставлении групп больных с различным доступом больших различий в динамике не было найдено, за исключением динамики максимального градиента, снижение которого было достоверно больше при трансапикальном доступе. В обеих группах с ТФД и ТАБ также улучшилась фракция выброса, уменьшилась доля лиц с легочной гипертензией и аортальной регургитацией и практически не изменились размерные характеристики левого желудочка. При этом, в обеих группах достоверно уменьшился средний градиент давления и скорость кровотока.

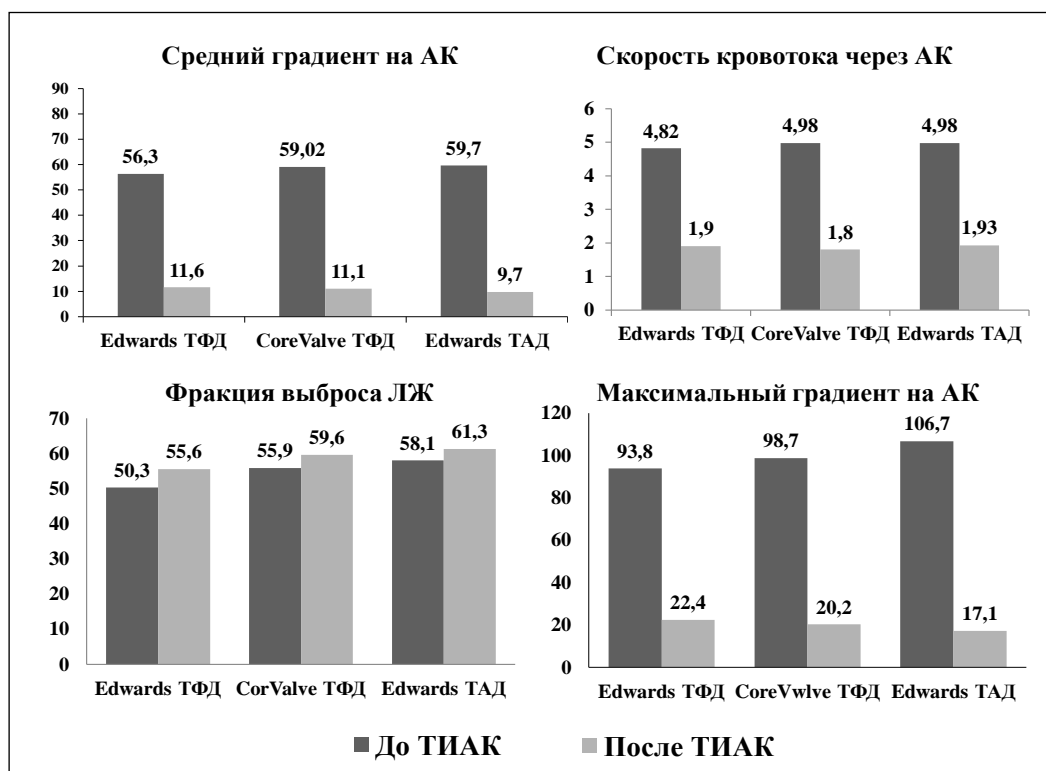


Рисунок 2. Показатели гемодинамики до и после операции ТИАК в зависимости от типа клапана и доступа (%).

Сразу после проведения операции ТИАК отмечалось достоверное снижение уровня гемоглобина, однако в пределах нормы при обоих типах клапанов (рис. 3). Важно отметить, что снизился уровень креатинина, клиренс креатинина и увеличилась скорость клубочковой фильтрации. Иначе говоря, наблюдались признаки улучшения функции почек, поражение которых является практически неизбежным симптомом больных с патологией АК высокого хирургического риска. Эти показатели были повторены перед выпиской, наблюдалось улучшение динамики. Так, снижение уровня сывороточного креатинина после имплантации клапана Edwards составило 8 мкмоль/л и достигло уровня 98 мкмоль/л, для клапана CoreValve - 3,53 мкмоль/л с достижением уровня 92,9 мкмоль/л.

Сразу после операции ТИАК показатель гемоглобина уменьшился при обоих доступах, однако степень анемии расценивалась как легкая (рис. 3). Концентрация сывороточного креатинина и другие показатели азотовыделительной функции почек больше уменьшились и приблизились к

нормальным значениям, при ТФД креатинин снизился со 106 мкмоль/л до 98,0 мкмоль/л, а при ТАД с 99,9 только до 97,0 мкмоль/л. Таким образом, при оценке непосредственного результата ТИАК отмечается нормализация лабораторных и эхокардиографических параметров вне зависимости от типа клапана.

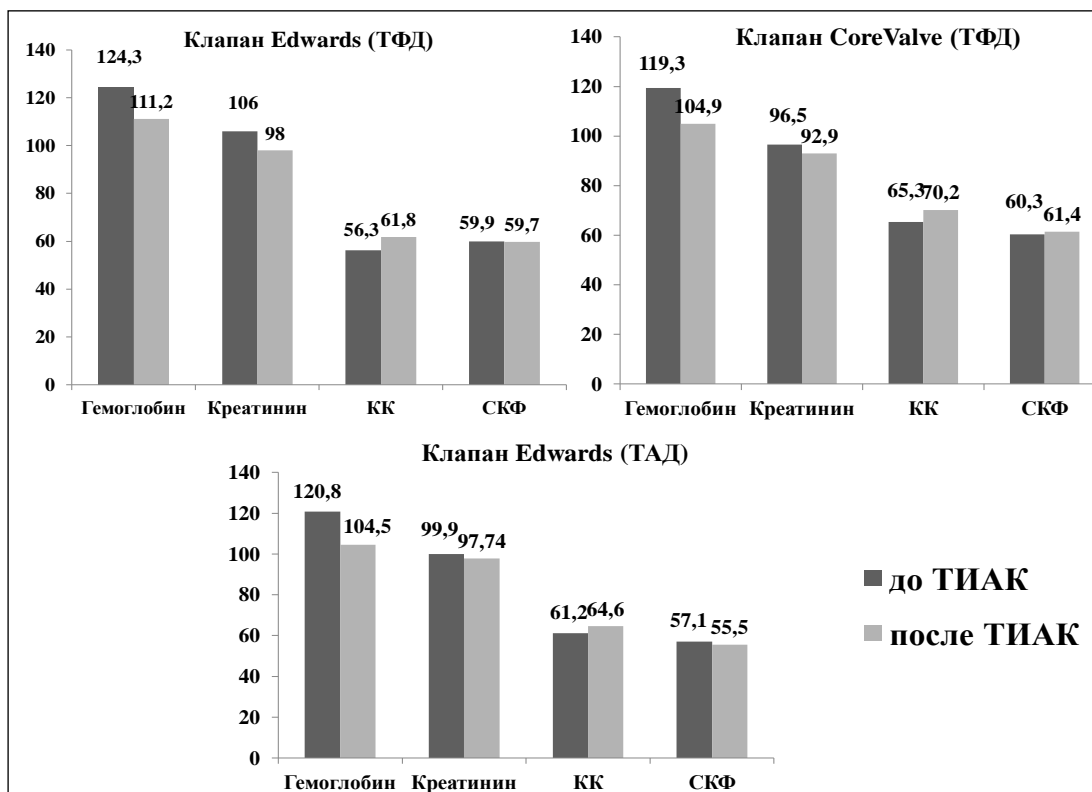


Рисунок 3. Динамика некоторых лабораторных показателей до и после операции ТИАК в зависимости от типа клапана и типа доступа.

Оценка периоперационных осложнений транскатетерного протезирования аортального клапана в зависимости от типа клапана и типа доступа.

Всего в анализируемом контингенте больных ТИАК умерло 9 человек: 6 (6%) в группе с клапанами типа Edwards и 3 (6%) в группе с клапанами типа CoreValve (таблица 3). Однако осложнений, непосредственно связанных с процедурой ТИАК, больше отмечалось среди пациентов с имплантированным клапаном Edwards (32% против 18%), хотя это различие не достигало статистической значимости. Этим больным чаще требовалась

гемодинамическая поддержка, и у них чаще развивались сосудистые осложнения. У больных с CoreValve в свою очередь чаще отмечалась постдилатация клапана.

Вместе с тем, сразу после проведения ТИАК все (фатальные и нефатальные) осложнения выявлялись в 32% имплантаций Edwards и 30% - CoreValve. Исключением явилась достоверно более частая постановка ЭКС у больных CoreValve (14,0% против 0,0%, $p < 0,01$).

Таблица 3 также демонстрирует различия в периоперационных осложнениях ТИАК, которые выявлены в группах пациентов с различным доступом. Группы достоверно не различались по смертности, однако осложнений, связанных с операцией, было больше в группе ТАД 32% и 50% $p = 0,2$. Чаще возникала тампонада сердца, постдилатация клапана, использование ИК и переход в открытую хирургию, тогда как сосудистые осложнения чаще выявлялись при ТФД. Достоверно чаще возникали осложнения сразу после операции в группе ТАД. Анализ осложнений заставляет полагать, что для выполнения ТА доступа нужна профессиональная бригада врачей разных специальностей и медсестер, во главе с опытным хирургом, хотя больные по тяжести не отличаются от остальных. Осложнения, происходящие во время операции, требуют немедленного вмешательства для их устранения. Эти вмешательства являются отражением осложнений, иными словами, не было бы осложнений не было бы дополнительных манипуляций, которые, так же как осложнения, положительно ассоциируются со смертностью. Например, введение эритроцитарной массы, положительно ассоциируется со смертью, будучи заместительной терапией при кровотечениях, что косвенно отражает существенную потерю крови (табл. 3).

Таблица 3. Осложнения транскатетерной имплантации аортального клапана в зависимости от доступа и типа клапана.

Показатель	ТФД		ТАД	р	р
	Edwards (n=50)	CoreValve (n=50)	Edwards (n=30)	Между Edwards и CoreValve	Между ТФД и ТАД
Госпитальная летальность	3 (6%)	3 (6%)	3 (10%)	1,0	0,7
Осложнения, связанные с процедурой	16 (32%)	9 (18%)	15 (50%)	0,2	0,2
Гемодинамическая поддержка	9 (18%)	4 (8%)	5 (17%)	0,2	0,9
Тампонада сердца	2 (4%)	0 (0%)	3 (10%)	0,2	0,4
Постдилатация клапана	0 (0%)	3 (6%)	1 (3%)	0,2	0,4
Имплантация клапан-в-клапан	0 (0%)	1 (2%)	3 (10%)	0,9	0,4
Переход в открытую хирургию	1 (2%)	1 (2%)	3 (10%)	1,0	0,1
Сосудистые осложнения	4 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0,1	0,2
ОНМК	3 (6%)	1 (2%)	1 (3%)	0,6	0,9
ТИА	2 (4%)	1 (2%)	2 (7%)	0,6	0,6
Инфаркт миокарда	1 (2%)	0 (0%)	2 (7%)	0,3	0,6
Имплантация ЭКС	0 (0%)	7 (14%)	1 (3%)	0,01	0,9
Заместительная почечная терапия	4 (8%)	4 (8%)	4 (14%)	1,0	0,9
Кровотечение	6 (12%)	3 (6%)	3 (10%)	0,3	0,7
30- дневная смертность	3 (6%)	3 (6%)	3 (10%)	1,0	0,7

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЭКС – Электрокардиостимулятор.

Прогноз транскатетерного протезирования аортального клапана.

За весь период наблюдения умерло 27 больных из 130 прооперированных с помощью процедуры ТИАК, что составило 20,8%, включая госпитальную смертность. На рисунке 4 представлены кривые общей выживаемости Каплана-Мейера а зависимости от типа вмешательства. Общая выживаемость включает госпитальную и послегоспитальную выживаемость. Среднее время наблюдения составило 2,2 года (SD=1,5). Достоверных различий выживаемости в зависимости от доступа и типа клапана не выявлено, как в течение первого года после операции ТИАК, так и в течение второго.

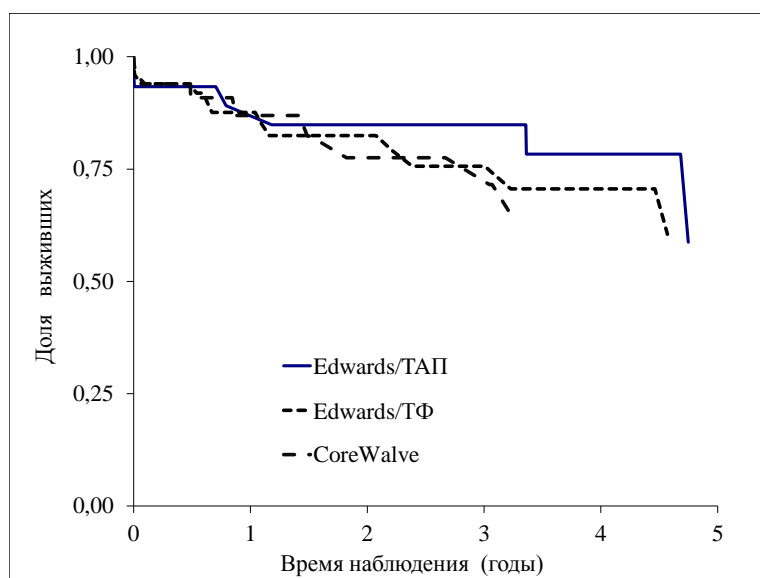


Рисунок 4. Общая выживаемость при операции ТИАК в зависимости от типа клапана и вида доступа.

К концу первого года наблюдения доля выживших при использовании клапана Corvalve составила 89%, клапана Edwards с трансфеморальным доступом - 88%, и клапана Edwards с трансапикальным доступом - 87%, различия между группами статистически незначимо. Двухлетняя выживаемость составила 84,8%, 82,5% и 77,5%, соответственно, что также статистически недостоверно. Намечается тенденция снижения выживаемости в группе с ТАД.

Прогностическое значение различных факторов в отношении смертности, зарегистрированной в исследовании.

С помощью модели пропорционального риска Кокса была проведена оценка значимости вклада анамнестических и периоперационных факторов, описанных выше, в прогноз жизни больных, перенесших операцию ТИАК. Анализ проводился на всем материале независимо от пола, возраста, способа доступа и типа клапана. Большинство факторов риска, которые регистрировались у больных, не оказывали влияния на смертность (таблица 4). Не было найдено возрастных различий. Женщины умирали достоверно реже мужчин (ОР-0,368; 95%ДИ 0,149-0,892, $p=0,027$).

Таблица 4. Влияние исходных показателей на смертность от всех причин (при коррекции на пол, возраст, тип клапан и доступ).

Показатель	ОР	95%ДИ	р
Тип клапана, доступ			
Edwards, ТФД	1,032	0,328-3,241	0,9524
Edwards, ТАП	0,905	0,280-2,928	0,8678
Женщины	0,368	0,149-0,892	0,027
Возраст, лет	0,983	0,9,19-1,052	0,6233
Курение	1,138	0,233-5,557	0,8735
Гиперхолестеринемия	1,284	0,510-3,232	0,5961
ИМТ, 5 квинтиль	1,300	0,284-5,884	0,7333
ЧСС, 3 квинтиль	6,320	1,121-35,624	0,0354
ЧСС, 4 квинтиль	7,451	1,148-48,374	0,0367
ЧСС, 5 квинтиль	4,473	0,723-27,682	0,1072
Гипертония	1,066	0,261-4,356	0,9287
Онкология в анамнезе	1,768	0,536-35,831	0,3490
ХОБЛ	4,156	1,304-13,232	0,0160
Сахарный диабет	1,040	0,389-2,780	0,9374
NYHA 3ф.к.	1,864	0,481-7,218	0,3672
NYHA 4ф.к.	1,357	0,260-7,079	0,7175
Стенозы периферических сосудов	0,655	0,189-2,269	0,5050
ОМНК в анамнезе	1,514	0,458-5,004	0,4970
ХПН 1 ст.	2,465	0,913-6,651	0,0749
ХПН 2 ст.	0,792	0,077-8,097	0,8440
ХПН 3 ст.	2,674	0,640-11,168	0,1774
Креатинин , пятая квинтиль	1,533	0,538-5,978	0,393
Клиренс креатинина	0,525	0,129-2,245	0,3867
СКФ	0,413	0,106-1,594	0,2002
Гемоглобин пятая квинтиль	0,485	0,110-2,140	0,3395
Инфаркт миокарда	0,489	0,143-1,670	0,3538
АКШ	0,643	0,115-3,593	0,6145
Стентирование	0,777	0,290-2,076	0,6142
ЭКС	0,553	0,098-3,114	0,5022
Аритмия	1,555	0,577 4,190	0,3826
LogEuroSCORE, пятая квинтиль	5,365	1,131-25,455	0,0344
EuroSCORE, пятая квинтиль	8,103	1,791-36,67	0,0066
STS, пятая квинтиль	5,250	5,08-50,76	0,0008

Примечания: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ТФД - трансфеморальный доступ, ТАП - трансапикальный доступ, ИМТ - индекс массы тела, ЧСС - частота сердечных сокращений, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, ОМНК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХПН - хроническая почечная недостаточность, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЭКС – электрокардиостимулятор.

Тип клапана и вид доступа не влияли на уровень смертности. Тем не менее в качестве независимых переменных эти показатели были включены в анализ. После коррекции на пол, возраст, доступ и тип клапана, статистически значимая взаимосвязь смертности с анамнестическими показателями выявлена лишь в отношении ХОБЛ. Другие состояния: курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, онкологические заболевания и СД не влияли на уровень смертности. Не было найдено ассоциаций между смертностью и наличием периферических стенозов (включая стенозы брахиоцефальных артерий), и ОНМК в анамнезе, также, как и наличие ХСН различных функциональных классов также не ассоциировались со смертностью. Ни АКШ, ни ЧКВ в анамнезе не были связаны со смертностью, также как ИМ, ЭКС и аритмии. Недостоверность различий может объясняться малым числом случаев. Примечательно, что пациенты высокого риска, определенные с помощью логарифмической шкалы, EuroSCORE и STS (5 квинтиль) умирали достоверно чаще, что свидетельствует о хорошей прогностической значимости этих показателей в российской популяции больных тяжелым АС.

Обращает на себя внимание, что показатели, характеризующие вмешательство, значимо ассоциируются со смертностью, как во время, так и после операции (таблица 5). В то же время каждое из осложнений, наблюдавшихся во время и сразу после операции, достоверно не ассоциировались со смертностью, однако суммарный показатель почти в 4 раза увеличивал вероятность смертельного исхода.

Слишком малое число таких осложнений, как диссекция аорты и потребность в постдилатации, не позволило оценить их прогностическое значение, также как использование АИК, имплантации второго протеза по методу «клапан-в-клапан» и переход к открытому хирургическому вмешательству. У одного больного развились сосудистые осложнения после процедуры, у 8 больных до операции была зарегистрирована аортальная регургитация больше 2.

Таблица 5. Риск смерти от всех причин в зависимости от периоперационных осложнений.

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Общая анестезия	1,731	0,585-5,1221	0,3212
Респираторные осложнения	1,869	0,478-7,306	0,3685
Кровотечения	2,993	0,842-10,64	0,0902
Фибрилляция желудочков	0,478	0,050-4,619	0,539
Большой инсульт	3,226	0,257-40,58	0,3642
Малый инсульт	4,797	0,569-40,43	0,1494
Инфаркт миокарда	0,489	0,143-1,670	0,3538
AV-блокада	5,761	1,57-21,13	0,0003
Острая почечная недостаточность	4,047	1,197-13,683	0,245
Общее число осложнений	3,880	1,552-9,701	0,0037

Примечание: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, AV-блокада - атриовентрикулярная блокада.

Исходная тяжесть АС положительно ассоциирована со смертностью, однако эти ассоциации статистически не значимы. Длительность анестезии и операции после коррекции на пол, возраст, доступ и тип клапана утратили свою значимость и не ассоциировались со смертностью, так же как размер клапана. Смертельные исходы не были связаны с уровнем гемоглобина, креатинина, клиренсом креатинина и скоростью клубочковой фильтрации сразу после операции и при выписке. Результаты исследования гемодинамики (Эхо-КГ) показали отсутствие ассоциаций со смертностью как до, так и после операции.

Остальные ассоциации между общей смертностью и характеристиками больных не достигли статистической значимости. Был проведен анализ разницы показателей гемодинамики до и после операции. Наиболее значимые различия выявлены при оценке динамики аортальной регургитации. Наблюдалось существенное улучшение этого показателя, уменьшение числа случаев и снижение степени аортальной регургитации, что привело к достоверным различиям между до и после проведения операции ТИАК.

Факторы, влияющие на послегоспитальную смертность после операции ТИАК.

После операции 121 больной был выписан из отделения. За период наблюдения число умерших составило 18 человек, в среднем в год - 6 %. В таблице 6 представлены характеристики различных показателей в зависимости от их ассоциаций со смертностью на уровне достоверности не менее 10%. Типы клапанов и доступы не влияют на послегоспитальную смертность, но мужчины умирают чаще, чем женщины более, чем в 2,5 раза, причем независимо от возраста. Из общего числа показателей, которые включались в анализ наиболее значимы оказались наличие АВ блокады, ЭКС и ХОБЛ в анамнезе. Важно, на наш взгляд, отметить наличие малого инсульта и почечной недостаточности.

Таблица 6. Факторы риска послегоспитальной смертности от всех причин.

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Пол	0,267	0,097 - 0,733	0,0103
Возраст	0,978	0,914 - 1,048	0,5352
Имплантация клапана Edwards ТФД	1,457	0,381 - 5,570	0,5822
Имплантация клапана Edwards ТАД	2,017	0,486 - 8,373	0,3338
ХОБЛ	2,624	2,624 - 0,966	0,0584
Малый инсульт	6,997	6,997 - 0,692	0,0994
АВ-блокада	7,076	7,076 - 1,762	0,0058
ЭКС	4,827	4,827 - 1,341	0,0160
Острая почечная недостаточность	3,387	3,387 - 0,777	0,1043
Потребность в заместительной терапии	3,876	3,876 - 0,688	0,1245

Примечание: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада, ЭКС – электрокардиостимулятор.

Влияние периода обучения на уровень госпитальной смертности.

Как уже указывалось, во время и сразу после операции умерло 9 больных, госпитальная летальность идентична 30-дневной смертности и значимо не различалась ни по типу клапана ни по доступу, который использовался при операции. Поскольку практика показывает наличие периода обучения, был проведен анализ распределения случаев смерти в зависимости от начала

внедрения метода и до времени проведения операции последнему больному, включенному в наше исследование (рисунок 5). Наибольшее число случаев зарегистрировано в период обучения, который пришелся на 2010 год – 3 (21,4%) против 6 (5,2%) случаев за все остальные годы, $p < 0,02$. Важно отметить, что распределение летальных случаев в зависимости от года проведения операции показало, что с накоплением опыта бригады, уменьшается число осложнений.

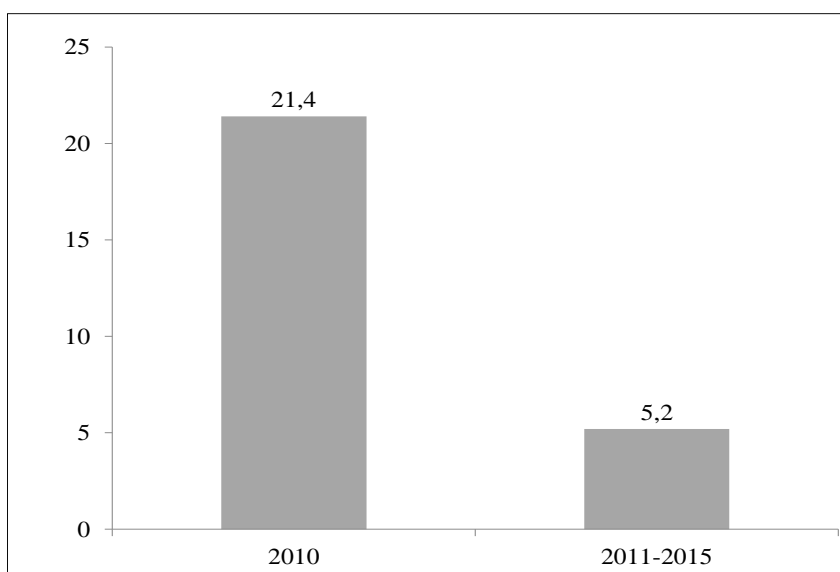


Рисунок 5. Распределение случаев госпитальной летальности с учетом периода обучения.

Прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений в послегоспитальном периоде.

Кроме анализа фатальных событий были проанализированы сердечнососудистые как фатальные, так и нефатальные случаи, развившиеся после выписки из отделения, с целью оценки факторов, влияющих на их возникновение. Оценивалась сердечно-сосудистая смертность, новые случаи инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, кровотечения и ТЭЛА. Всего было зарегистрировано 20 сердечно-сосудистых осложнений. В таблице 7 представлены результаты однофакторного анализа пропорционального риска (Кокса).

Таблица 7. Факторы, влияющие на развитие сердечно-сосудистых осложнений в послегоспитальном периоде (однофакторный анализ).

Показатель	Относительный риск	95% ДИ	p
Пол	0,41	0,16 - 1,02	0,056
Возраст	0,99	0,93 - 1,04	0,652
Edwards, ТФД	0,96	0,22 - 4,150	0,959
Edwards, ТАД	4,54	1,24 - 16,59	0,022
Онкология	3,84	3,84 - 0,98	0,053
Сахарный диабет	5,51	1,94 - 15,63	0,001
Делирий	6,14	1,15 - 32,77	0,033
AV-блокада	2,37	0,68 - 8,11	0,1676

Примечание: ТФД – трансфеморальным доступом, ТАД - трансапикальный доступ, AV-блокада – атриовентрикулярная блокада, AV-блокада – атриовентрикулярная блокада.

Несмотря на малое число случаев (большой 95% ДИ), получены достоверные данные, которые несколько отличаются от предыдущего анализа, имея в виду отсутствие различий между типами клапанов и доступами при анализе смертельных исходов. Так, возраст, как и ранее, не оказывает влияния на развитие последующих сердечно-сосудистых осложнений (таблица 7). Однако оказалось, что сердечно-сосудистые осложнения в послеоперационном периоде достоверно выше у больных, которым операция имплантации клапана Edwards проводилась ТАД доступом ($p=0,022$). Достоверное негативное влияние оказывает наличие сахарного диабета в анамнезе больного ($p=0,001$), онкологическое заболевание в анамнезе ($p=0,05$) и AV-блокада ($p=0,18$). Понятно, что при взаимодействии различных факторов результаты меняются, поскольку один фактор может действовать более сильно, вытесняя фактор с менее выраженным влиянием.

С целью оценки значимости коррекции аортальной регургитации в виду малого число случаев, была построена таблица сопряженности показателей регургитации до и после операции ТИАК. Оказалось, что показатели выше диагонали из точки 0-0, свидетельствуют об отрицательном результате, т.е. характеризуют остаточную регургитацию, поэтому чем их больше, тем хуже результат операции. Был рассчитан показатель дельты (разницы) аортальной

регургитации (ΔAP) до и после операции. Пятая квинтиль распределения этого показателя была выбрана в качестве порога. При анализе смертности после госпитализации частота пороговых значений ΔAP у оставшихся в живых составила 12,3%, а у тех, кто умер - 20,8%, $p=0,272$ (рисунок 6). И хотя различия не значимы, тенденции вполне выражены. В свою очередь анализ взаимосвязи этого показателя и сердечно-сосудистых осложнений (фатальных и нефатальных), продемонстрировал достоверные различия, $p=0,03$.

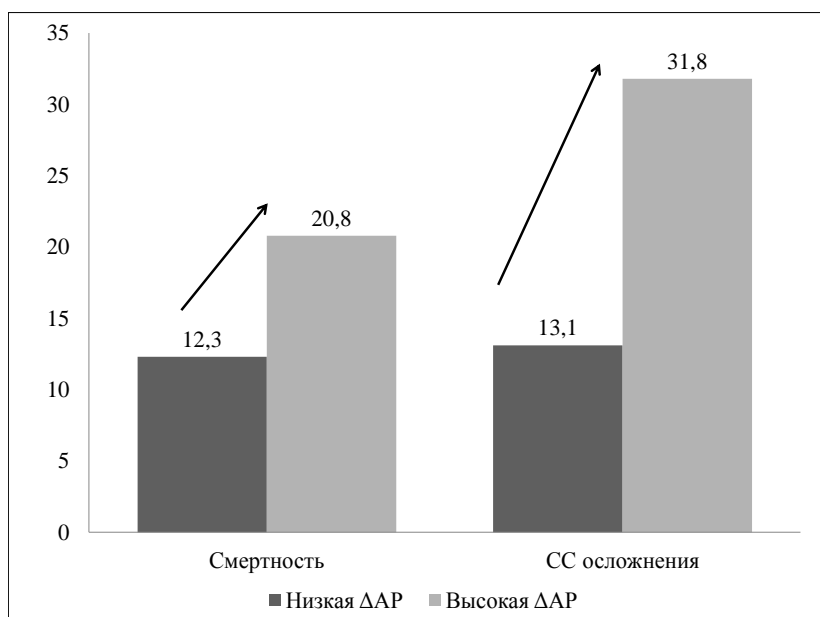


Рисунок 6. Высокий уровень аортальной регургитации ассоциируется с высокой смертностью и сердечнососудистыми осложнениями после выписки.

Для выявления факторов, достоверно влияющих на развитие сердечнососудистых осложнений за весь период наблюдения у больных, перенесших ТИАК, был проведен многофакторный анализ пропорционального риска (Кокса) (таблица 8). Остается тенденция, что женщины лучше переносят операцию ТИАК, учитывая относительно небольшой объем выборки, уровень значимости $p=0,1468$, можно считать достаточным. Возраст практически не влияет на прогноз. Трансфеморальная имплантация клапанов Edwards с точки зрения влияния на отдаленный прогноз, хотя и не значимо, превосходит результаты после имплантации клапаном CoreValve. Имплантация трансапикальным доступом, достоверно увеличивает возникновение сердечно-

сосудистых осложнений ($p=0,0203$). Неблагоприятным в прогностическом отношении является наличие СД в анамнезе и развившаяся АВ - блокада, а также кровотечение во время операции. ΔAP также была отобрана в ходе построения многофакторной модели в качестве показателя, имеющего прогностическое значение. Высокая (5 квинтиль) ΔAP в 6,5 раз увеличивает риск развития сердечнососудистых осложнений, $p=0,0065$.

Таблица 8. Многофакторный анализ показателей, влияющих на развитие сердечно-сосудистых осложнений в послегоспитальном периоде

Показатель	ОР	95%ДИ	p
Пол	0,418	0,128 – 1,363	0,1468
Возраст	0,989	0,933 – 1,048	0,7094
Edwards ТФД	0,428	0,086 – 2,127	0,2994
Edwards ТАД	6,520	1,339 – 30,739	0,0203
Δ Аортальная регургитация	6,516	1691 – 25,10	0,0065
Сахарный диабет	5,011	1,691 – 14,848	0,0036
АВ-блокада	3,650	0,925 – 11,462	0,0645
Кровотечение	3,770	0,755 – 18,833	0,1059

Примечание: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

Разработка прогностической шкалы для оценки послегоспитальной двухлетней смертности от сердечно-сосудистых осложнений при операции ТИАК.

Всего за время наблюдения, как уже отмечалось, выявлено 20 случаев сердечнососудистых фатальных и нефатальных осложнений. С помощью модели пропорционального риска Кокса были оценены все параметры, потенциально влияющие на исходы, из которых отобраны 13 показателей, ассоциированных с сердечно-сосудистыми исходами с уровнем достоверности не менее 10%. Из них для включения в прогностическую модель отобрали 6 параметров с наибольшим Вальдовским критерием (таблица 9.).

Таблица 9. Параметры, включенные в прогностическую модель.

Параметр	X ² Wald	p
Диурез	18.8054	0.0001
Сахарный диабет	12.1426	0.0005
Группированный ΔАР	6.5896	0.0103
Не оптимальная СКФ	5.3764	0.0204
Кровотечение	2.5672	0.1091
Делирий	2.5175	0.1126

Примечание: АР – аортальная регургитация, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, X² Wald – Вальдовский критерий.

Для удобства расчетов каждому из 5 показателей, исключая диурез был присвоен 1 балл, диурез был оценен в 1,5 балла. Для того, чтобы сбалансировать модель, 5 баллов первых показателей были умножены на 3 и 1,5 балла были умножены на 2, таким образом, общее число баллов составило 18. Полученный таким образом непрерывный прогностический показатель сердечно-сосудистых осложнений был разделен 3 категории от минимального к максимальному значению (рис. 7).

Оценка надежности модели оценивалась с помощью ROC-кривой (рис. 8). Площадь под кривой составляет 0,76, что свидетельствует о хорошей прогностической ценности полученного индекса, учитывая, что идеальная модель обладает 100% чувствительностью и специфичностью.

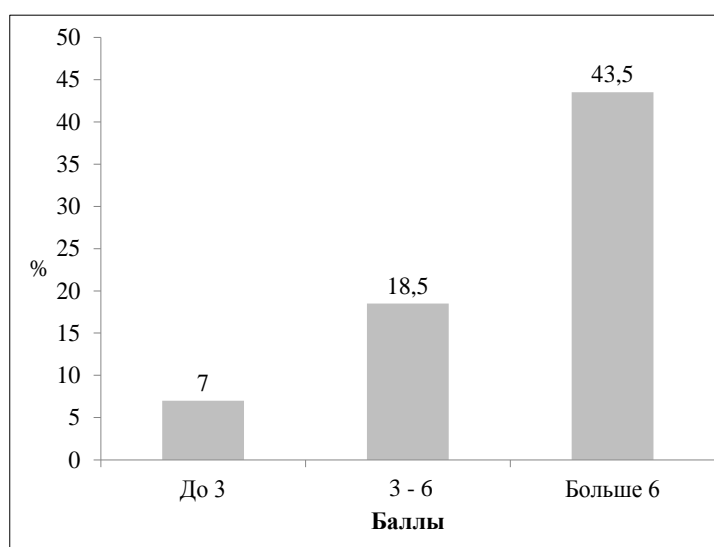


Рисунок 7. Распределение сердечно-сосудистых исходов в категориях прогностического индекса.

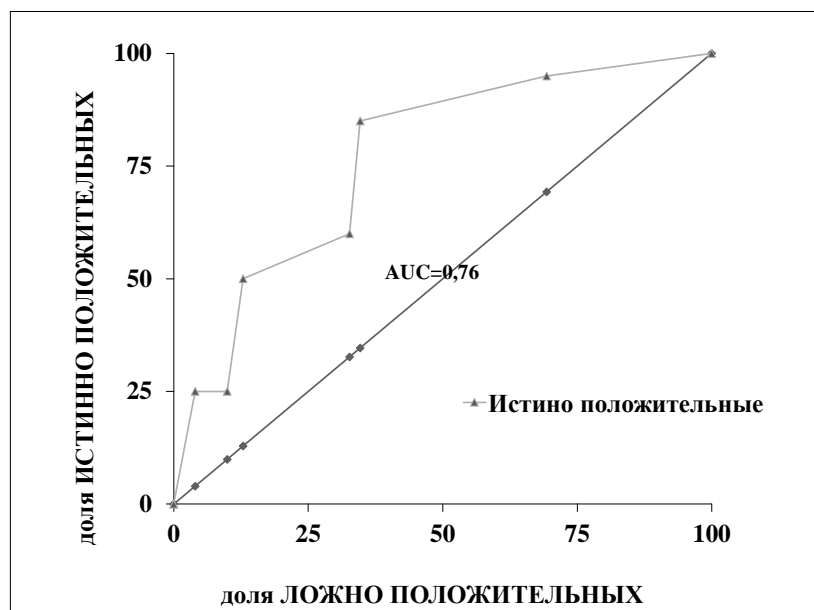


Рисунок 8. ROC-кривая для прогностического индекса оценки риска сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после операции ТИАК.

Разработка проекта национального регистра транскатетерных имплантаций аортального клапана.

Одним из инструментов, позволяющих оценить качество диагностики и лечения больных с той или иной патологией, является регистр. Это организованная система сбора информации о пациентах, имеющих конкретное заболевание. Регистр проводится в течение продолжительного времени, что позволяет оценить не только качество оказания помощи больным с определенным заболеванием, но и отдаленные результаты.

Предлагаемый проект национального регистра ТИАК (НРТИАК) направлен на описание тенденций в области диагностики и качества операции, оценки летальности и послеоперационных осложнений среди российских пациентов с АС высокого хирургического риска, которым проведена или будет проведена операция ТИАК.

Целью регистра является оценка качества операции ТИАК и разработка путей преодоления недостатков. Для ее достижения были сформулированы следующие задачи:

- определение клинической эффективности, эффективности затрат, или сравнительной эффективности операции ТИАК,
- мониторинг безопасности ТИАК,
- повышение качества медицинской помощи,
- оценка естественного течения,
- описание и оценка выживаемости.

Данные в регистр должны поступать из стационаров в течение года, и наблюдение за больными должно продолжаться не менее 5 лет. География регистра не ограничена. Центр, включающийся в регистр должен иметь комплексную бригаду специалистов, различного профиля, прошедших обучение с правом проведения операции ТИАК. Внимание должно быть направлено на пожилых пациентов, не подлежащих обычному оперативному вмешательству. В идеале в регистр должны включаться все больные с изучаемой патологией.

Основные требования к участникам регистра:

- Добросовестное представление данных обо всех проведенных процедурах, независимо от исходов.
- Правильность и полнота заполнения форм.
- Открытость данных для регулирующих органов и внутреннего и внешнего аудита.

В регистр предполагается включать всех пациентов с кальцинированным аортальным стенозом высокого хирургического риска, которым в соответствии с действующими международными рекомендациями за период с 2014 по 2019г. была и/или будет выполнена имплантация биопротеза аортального клапана Medtronic CoreValve и Edwards Sapiens. Планируется включать пациентов, оперированных во всех Федеральных центрах РФ.

В регистре указываются: демографические характеристика пациента; информация о клиническом диагнозе пациентов (в том числе наличие реваскуляризации миокарда в анамнезе); данные анатомии корня аорты и

аортального клапана; тип и размер имплантированного биопротеза; непосредственный и отдаленный результат операции через 30 дней, 6 месяцев, 1, 2 и 3, 4 и 5 года после операции (динамика клинического статуса, динамика ЭхоКГ-параметров, в т.ч. остаточный градиент давления на протезе, степень аортальной регургитации); ранние послеоперационные осложнения; потребность в повторных кардиохирургических/эндоваскулярных вмешательствах; показатели интраоперационной и 30-дневной летальности; развитие основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий; показатели сердечно-сосудистой и общей летальности пациентов в течение каждого года наблюдения.

В качестве прототипа использовалась модель французского регистра транскатетерных имплантация биопротезов аортального клапана FRANCE Registry, в который включались процедуры TAVI с использованием устройств Medtronic CoreValve и Edwards Sapiens (Nishimura R.A., et al., 2014).

База данных регистра должна включать в себя:

1. Основные исходные клинические характеристики больных;
2. Факторы риска и сопутствующие заболевания;
3. Исходные эхокардиографические характеристики;
4. Технические особенности проведения вмешательства;
5. Периоперационные осложнения;
6. Особенности госпитального периода;
7. Динамика клинического статуса (непосредственно после операции, через 6 месяцев, 1, 2 и 3, 4 и 5 лет);
8. Динамика ЭхоКГ-параметров (непосредственно после операции и через 6 месяцев, 1, 2 и 3, 4 и 5 лет);
9. Регистрация конечных точек;
10. Статистика. Выдача статистических таблиц по запросу.

Остаточная аортальная регургитация ассоциируется с плохим прогнозом после ТИАК. В нашем исследовании при анализе смертности после госпитализации 20,8% больных умерли при наличии у них высоких уровней

ΔAP , в то время как у лиц с низкими значениями этого показателя умерли лишь 12,3%, $p=0,272$. В свою очередь среди лиц с высоким уровнем ΔAP сердечнососудистые осложнения выявлялись у каждого третьего, а среди больных с низкой дельтой AP - 13,1%, $p=0,03$.

Выводы:

1. Операция ТИАК выполнена у 130 больных с аортальным стенозом высокого хирургического риска, что подтверждается данными основных шкал риска: средние показатели риска 30-дневной смертности составили: EuroSCORE II – 7,6%, log EuroSCORE – 18,4%, и STS – 10,4%.
2. Предпочтительным доступом для ТИАК является трансфеморальный в силу наименьшей травматичности. При наличии анатомических противопоказаний к трансфеморальной имплантации следует применять трансапикальный доступ.
3. После проведения операции ТИАК нормализовались показатели креатинина, клиренса креатинина, скорости клубочковой фильтрации и гемоглобина независимо от вида клапана и типа доступа ($p<0,001$).
4. После проведения ТИАК отмечена нормализация следующих показателей внутрисердечной гемодинамики: максимальной скорости кровотока через АК, а также среднего и максимального градиента на АК и фракции выброса левого желудочка ($p<0,001$).
5. Сравнение трансфеморального и трансапикального доступов при использовании одного типа клапана не выявило преимуществ одного доступа перед другим в периоперационном периоде.
6. Периоперационная летальность составила 6,9%, сосудистые осложнения наблюдались у 4% больных, осложнения, связанные с операцией составили 21,5%, 30-дневная летальность – 6,9%.
7. Выживаемость не зависела от типа клапана и от использованного доступа и составила через год 85,2% и через 2 года - 84,8% для клапана типа CorValve,

87,6% и 82,5% для клапана типа Edwards при трансфеморальном доступе и 86,9% и 77,5% - при трансапикальном доступе, соответственно.

8. Типы клапанов и доступы не влияют на после госпитальную смертность, но мужчины умирают достоверно чаще, чем женщины ($p=0,01$), причем независимо от возраста. Из общего числа показателей, которые включались в анализ наиболее значимы оказались наличие аортальной регургитации, AV блокада, ЭКС и ХОБЛ в анамнезе
9. Разработанная прогностическая шкала сердечно-сосудистых осложнений достоверно предсказывает риск развития осложнений в течение двух лет после операции. $AUC=0,76$. При значениях индекса более 6 баллов риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает в 11 раз ($p<0,005$).
10. Разработан проект национального регистра транскатетерной имплантации аортального клапана.

Практические рекомендации:

1. У пациентов с аортальным стенозом тяжелой степени высокого риска операция ТИАК является эффективным и безопасным методом радикальной хирургической коррекции аортального порока сердца, который может быть внедрен во всех стационарах кардиохирургического профиля РФ.
2. Для определения типа и размера имплантируемого биопротеза АК требуется использовать весь арсенал современных методов визуализации, включающий ЭхоКГ и МСКТ-аортографию с 3х-мерной реконструкцией
3. При планировании операции ТИАК предпочтение следует отдавать трансфеморальному доступу, при невозможности осуществления безопасного сосудистого доступа основным альтернативным доступом является трансапикальный.
4. Использование баллонной вальвулотомии в сочетании с одновременной аортографией перед имплантацией биопротеза рекомендуется в качестве окончательного определения целевого размера клапана и важнейшего инструмента профилактики обструкции устьев коронарных артерий.

5. Наличие подготовленной кардиохирургической команды является необходимым условием выполнения ТИАК с использованием всех возможных хирургических доступов, позволяя предотвращать возникновение и своевременно устранять возникающие осложнения
6. Использование трансфemorального доступа позволяет проводить ТИАК в условиях местной анестезии с кратковременной седацией в большинстве случаев, что может оказать благоприятное влияние на исход операции у пациентов с патологией дыхательной системы, патологическим ожирением и другими состояниями, обуславливающими риск развития дыхательных осложнений в послеоперационном периоде.
7. Во всех случаях следует стремиться к оптимальному позиционированию биопротеза по отношению к фиброзному кольцу, так как при глубокой имплантации увеличивается риск развития АВ-блокады высоких градаций и остаточной аортальной регургитации, которые ассоциированы с неблагоприятными отдаленными исходами ТИАК.
8. Для оценки отдаленного прогноза ТИАК может использоваться разработанная многофакторная шкала оценки рисков.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Имаев Т.Э.**, Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Прогноз при транскатетрной имплантации аортального клапана. // Рациональная фармакотерпия в кардиологии. – 2016. – 12(6). – С.718-724.
2. Хубулава Г.Г., **Имаев Т.Э.**, Козлов К.Л., Шишкевич А.Н., Михайлов С.С., Кусай А.С., Олексюк И.Б., Абдуллаев З.М. Опыт лечения пациента старческого возраста с сочетанным поражением коронарных артерий и аортального клапана. // Клиническая геронтология. – 2016. – 22(7-8). – С.55-59.
3. Марголина А.А., Груздев К.А., Лепилин М.Г., Табакьян Е.А., **Имаев Т.Э.**, Акчурин Р.С. Осложнения транскатетерного протезирования аортального клапана. // Кардиология. – 2016. – 56(2). – С.35-39.
4. Марголина А.А., Груздев К.А., Лепилин М.Г., **Имаев Т.Э.**, Акчурин Р.С. Седация дексметомидином при операциях транскатетерной имплантации аортального клапана. // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – 61(4). – С.249-252.

5. **Имаев Т.Э.**, Комлев А.Е., Колегаев А.С., Лепилин П.М., Акчурин Р.С. Современное состояние проблемы транскатереной репротезирования клапанов сердца по методике "клапан-а-клапан". // Consilium Medicum. – 2016. – Т.18. – №5. – С.89-92.
6. Сафарова М.С., **Имаев Т.Э.**, Лорие Ю.Ю., Саидова М.А., Ежов М.В. Транскатетерное лечение дегенеративного критического стеноза аортального клапана у больного с тяжелой сердечной недостаточностью и хроническим лимфолейкозом. // Кардиология. – 2015. – 55(1). – С.82-86.
7. Марголина А.А., Груздев К.А., **Имаев Т.Э.**, Лепилин М.Г., Акчурин Р.С. Мониторинг гемодинамики и функция аортального протеза при транскатетерном протезировании аортального клапана. // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – 60(1). – С.63-66.
8. **Имаев Т.Э.**, Комлев А.Е., Саидова М.А., Марголина А.А., Акчурин Р.С. Пятилетний опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана в ФБГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. // Consilium Medicum. – 2015. – Т.17. – №10. – С.67-72.
9. **Имаев Т.Э.**, Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т.11. – №1. – С.53-59.
10. **Имаев Т.Э.**, Комлев А.Е., Колегаев А.С., Лепилин П.М., Саидова М.А., Акчурин Р.С. Трансфеморальное протезирование аортального клапана по поводу тяжелой аортальной регургитации у пациентки с механическим протезом митрального клапана. // Кардиологический вестник. – 2015. – Т.Х. – №2. – С.66-71.
11. Федотенков И.С., Веселова Т.Н., **Имаев Т.Э.**, Комлев А.Е., Никонова М.Э., Акчурин Р.С., Терновой С.К. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в гибридной хирургии аортального клапана. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2014. – Т.8. – №3-3. – С.44-50.
12. Баяндин Н.Л., Кротовский А.Г., Филатов А.А., Клыков Л.Л., Сетьнь Т.В., Кричевский Л.А., Харламова И.Е., **Имаев Т.Э.**, Тюлькина Е.Е., Абрамов И.С. Первый опыт имплантации бескаркасного аортального клапана. // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – №35. – С.25.
13. Федотенков И.С., Веселова Т.Н., **Имаев Т.Э.**, Комлев А.Е., Никонова М.Э., Акчурин Р.С., Терновой С.К. Мультиспиральная компьютерная томография в планировании транскатетерного протезирования аортального клапана у пациентов

- высокого хирургического риска. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т.12. - №1 (45). С. 11-16.
14. Терновой С.К., Никонова М.Э., Веселова Т.Н., **Имаев Т.Э.**, Комлев А.Е., Акчурин Р.С., Федотенков И.С., Шария М.А. Мультиспиральная компьютерная томография в планировании транскатетерного протезирования аортального клапана. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т.3. – №1. – С.43-50.
15. Акчурин Р.С., **Имаев Т.Э.**, Комлев А.Е., Покидкин И.А. Гибридная сердечно-сосудистая хирургия -интеграция специализации в хирургии сердца и сосудов на рубеже веков. // Кардиологический вестник. – 2012. – Т.VII. – №1(XIX). – С.47-50.
16. Федотенков И.С., Веселова Т.Н., **Имаев Т.Э.**, Комлев А.Е., Никонова М.Э., Акчурин Р.С., Терновой С.К. Мультиспиральная компьютерная томография в планировании транскатетерного протезирования аортального клапана. Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. – №4. – С.18-23.
17. Акчурин Р.С., **Имаев Т.Э.**, Османов М.Р., Лепилин П.М., Марголина А.А., Дзеблинская Е.В., Комлев А.Е., Никонова М.Э. Транскатетерная имплантация протеза аортального клапана у больных с критическим стенозом устья аорты высокого хирургического риска. // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2011. – №24. – С.11.
18. Акчурин Р.С., Кузина С.В., Османов М.Р., **Имаев Т.Э.** Новое в хирургической коррекции критических стенозов аортального клапана у больных с высоким операционным риском. // Кардиологический вестник. – 2010. – Т.V. – №2(XVII). – С. 58-61.
19. Акчурин Р.С., **Имаев Т.Э.**, Османов М.Р., Лепилин П.М., Марголина А.А., Дзыбинская Е.В., Веселова Т.Н., Комлев А.Е. Хирургическое лечение заболеваний аорты и аортального клапана с применением гибридных технологий. // Материалы 22й (XXVI) международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Нерешенные вопросы сосудистой хирургии» Москва. – 2010. - С.12-13.
20. Акчурин Р.С., **Имаев Т.Э.**, Османов М.Р., Лепилин П.М., Марголина А.А., Дзыбинская Е.В., Комлев А.Е., Никонова М.Э. Транскатетерная иплантация протеза аортального клапана у больных с критическим стенозом устья аорты. // Проблемы и перспективы диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: Материалы IV региональной научно- практической конференции. г.Хабаровск, 15-16 сентября 2011 г. / Под редакцией проф. С.Л.Жарского. – Хабаровск: «Антар». – 2011. – С.5-6

21. Комлев А.Е., **Имаев Т.Э.**, Колегаев А.С., Лепилин П.М., Саидова М.А., Марголина А.А., Акчурин Р.С. Результаты транскатетерного протезирования аортального клапана у пациентов высокого риска. // Бюллетень НИССХ им. А.Н. Бакулева РАМН “Сердечно-сосудистые заболевания”. – Т.15. – №6. –С.48.
22. Akchurin R., **Imaev T.**, Lepilin P., Kolegaev A., Komlev A., Pokidkin I. Mid-term results of TAVI in high-risk patients: data from a single center study. // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2013. – 8(Suppl 1). – O.315.
23. Akchurin R., **Imaev T.**, Komlev A., Lepilin P., Saidova M., Dzybinskaya E., Margolina A. One-year results of transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. // The journal of cardiovascular surgery. – 2012. – 2(Suppl 1). – P.22-23.
24. Akchurin R.S., **Imaev T.E.**, Komlev A.E., Osmanov M.R., Lepilin P.M., Margolina A.A., Dzybinskaya E.V. Transcatheter implantation of aortic valve prosthesis in high estimated surgical risk patients with critical aortic stenosis. // Interact CardioVasc Thorac Surg. – 2011. – 12(Supplement 1). – S7.
25. Akchurin R., **Imaev T.**, Komlev A., Saidova M., Lepilin P., Margolina A., Dzybinskaya E.. Experience of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with critical aortic stenosis. // ICI Meeting 2011. – Abstracts book. – P.195.