

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ВОЕВОДИН Андрей Борисович

**РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
ПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА «МЕДЛАБ-КТ»**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Базылев Владлен Владленович

Нижний Новгород – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1. Патофизиология, диагностика и прогноз при аортальном стенозе	8
1.2. Эволюция клинических показаний для транскатетерной имплантации аортального клапана.....	11
1.3. Хирургический доступ при транскатетерной имплантации аортального клапана.....	22
1.4. Методы визуализации при транскатетерной имплантации аортального клапана.....	22
1.5. Специфические шкалы оценки риска при транскатетерной имплантации аортального клапана.....	23
1.5. Синтетические полимеры как альтернативный материал для изготовления протезов клапанов сердца.....	23
Глава 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Протокол исследования	34
2.2. Описание системы для ТИАК «МедЛАБ-КТ»	40
2.3. Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы	42
2.4. Методы обследования.....	44
2.5. Оценка степени стеноза аортального клапана и морфофункционального состояния левого желудочка	46
2.6. Протокол операции	53
2.7. Анестезиологическое обеспечение.....	58
2.8. Пред- и послеоперационное ведение пациентов	59
2.9. Статистический анализ.....	60
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
3.1. Характеристика порока аортального клапана в группе исследуемых пациентов	61
3.2. Инциденты, связанные с протезом и системой доставки в группе транскатетерной имплантации аортального клапана	61
3.3. Непосредственные клинические и гемодинамические эффекты	62
3.4. Отдалённые результаты.....	65
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
Выводы	86
Практические рекомендации.....	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Очевидная экспансия миниинвазивных технологий всё отчетливее принимает стратегический масштаб в хирургическом лечении болезней сердца. С того момента, как в 2002 году группой во главе с А. Cribier транссептально была выполнена первая транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК), данная процедура стала общепринятой для лечения пациентов со значимым стенозом аортального клапана (АК) [44; 116]. В течение следующих 15 лет в мире проведено более 350000 ТИАК. Разработано несколько моделей протезов, которые прошли крупные многоцентровые исследования с хорошими непосредственными и отдаленными результатами [116, 131]. Улучшение качества и увеличение продолжительности жизни в когортах пациентов, которые ещё недавно считались неоперабельными, стали рутинно достижимы. Безопасность и эффективность ТИАК были впервые доказаны для пациентов, имеющих высокий риск открытого протезирования АК [5, 94, 155]. Под влиянием полученных в этих исследованиях результатов количество процедур увеличилось [115]. В более поздних исследованиях сделаны аналогичные выводы при сравнении ТИАК и открытого протезирования АК (ПАК) для пациентов с промежуточным риском [95, 133, 158, 162, 163]. Эти результаты являются многообещающими, однако отдельные исследования служат лишь ориентиром для клинической практики, и нет однозначного ответа на вопрос об их влиянии на лечение в реальных условиях. Кроме того, на протяжении последних лет протезы и техника процедуры ТИАК были усовершенствованы, а увеличение опыта специалистов и коллективов могло повлиять на результаты операций.

Российские хирурги также обладают значительным опытом транскатетерной имплантации протеза АК [1-3], однако весьма ограниченное число клиник в нашей стране имеют возможность рутинного использования этой технологии. Существенным ограничением данного метода для России можно считать в числе прочего отсутствие на рынке в сегменте транскатетерно имплантируемых протезов клапанов сердца моделей отечественного производства. В течение нескольких лет на научно-

производственном предприятии «МедИнж» шла работа по созданию такого устройства, были проведены доклинические фазы испытаний, в ходе которых совершенствовались конструкции протеза и системы доставки. В 2015 году на рынке транскатетерных протезов АК появилась новая модель – первый российский клапан «МедЛАБ-КТ». Уникальность данного протеза заключается в том, что его створки выполнены из политетрафторэтилена (ПТФЭ), а не из биологического ксеноматериала, как у всех используемых на сегодняшний день моделей.

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность ТИАК с использованием протеза «МедЛАБ-КТ».

Задачи исследования

1. Оценить клинические результаты применения протеза «МедЛАБ-КТ», полученные на госпитальном этапе, сравнив их с соответствующими показателями при открытом биопротезировании АК.

2. Проанализировать эффект ТИАК системой «МедЛАБ-КТ», полученный в отдалённом периоде (в срок до 3 лет после операции).

3. Провести сравнительный анализ гемодинамических показателей при ТИАК с использованием «МедЛАБ-КТ» и открытом биопротезировании АК в непосредственном и отдалённом периодах наблюдения.

4. Сформулировать показания и противопоказания к ТИАК с использованием системы «МедЛАБ-КТ».

Научная новизна

Впервые проведена оценка клинических и гемодинамических результатов использования нового транскатетерного протеза АК, запирающий механизм которого выполнен из ПТФЭ.

Практическая значимость

Полученные данные позволят определить уровень показаний к применению в клинической практике транскатетерного протеза АК «МедЛАБ-КТ».

Достоверность выводов и рекомендаций

Достаточная мощность исследования и размер выборки (200 пациентов), со-

блюдение при выполнении диссертационной работы принципов надлежащей клинической практики, использование современного оборудования, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки материала и современного программного обеспечения являются свидетельством достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Личное участие автора в получении изложенных результатов

А.Б.Воеводин являлся исследователем при проведении клинических испытаний протеза аортального клапана сердца «МедЛАБ-КТ»; разработал и сформулировал дизайн исследования, критерии включения и исключения исследования; самостоятельно выполнял операции и участвовал в качестве ассистента. Автор проанализировал, обработал статистически и обобщил полученные в исследовании результаты. Доля личного участия автора в разработке плана, организации и проведении исследования более 80 %.

Реализация результатов исследования

ТИАК с использованием системы «МедЛАБ-КТ» в качестве метода лечения пациентов с АС была внедрена в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза), а также в отделении хирургии приобретенных пороков сердца «СККБ им. Академика Б.А.Королёва» (г. Нижний Новгород). При отборе пациентов для выполнения данной операции были использованы показания и противопоказания, сформулированные в практических рекомендациях представленной работы.

Дизайн исследования

Работа представляет собой проспективное клиническое исследование. В него вошло 100 пациентов, перенёсших ТИАК с использованием системы «МедЛАБ-КТ» в период с ноября 2016 по январь 2019 гг. Непосредственные результаты оценивались на госпитальном этапе в условиях стационара. В отдалённом периоде результаты изучены по данным амбулаторного обследования в поликлиническом отделении или в стационаре при повторной госпитализации, а также на основании информации, полученной при телефонном анкетировании. Группу сравнения составили 100 участников, перенёсших открытое ПАК биологическим протезом.

Формы внедрения

Результаты работы были изложены на следующих конгрессах: Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов 2016, 2017, 2018, 2019 гг, Международная конференция «Гибридные технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний» (MICHS) 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 гг, Азиатский кардиоваскулярный и торакальный конгресс (ASCVTS) 2018, 2019, 2020 гг, Международная конференция по минимальноинвазивной кардиохирургии и хирургической аритмологии (AMICS) 2018, 2019 гг, Общероссийский хирургический форум (РОХ) 2020 г. Также по данной теме опубликовано 7 научных статей в рецензируемых журналах ВАК.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 статей в журналах ВАК.

1. Базылев В.В., Воеводин А.Б., Захарова А.С., Россейкин Е.В. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА "МЕДЛАБ-КТ", Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018. Т. 22. № 3. С. 17-24.
2. Базылев В.В., Воеводин А.Б., Шалыгина А.С., Среднесрочные результаты транскатетерной имплантации протеза аортального клапана «МедЛаб-КТ», Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. № 8. С. 65-69.
3. Базылев В.В., Воеводин А.Б., Алленов А.А., Тунгусов Д.С., Трансапикальная имплантация протеза «МедЛаб-КТ» в опорное кольцо митрального клапана, Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019. Т. 61. № 5. С. 454-456.
4. Попылькова О.В., Дурманов С.С., Базылев В.В., Воеводин А.Б., Первые результаты изучения нарушений в проводящей системе сердца после трансапикальной имплантации клапана «МедЛаб-КТ» в раннем послеоперационном периоде, Вестник аритмологии. 2019. Т. 26. № 2. С. 14-18.

5. Базылев В.В., Воеводин А.Б., Черногривов А.Е., Сластин Я.С., Транс-вентрикулярная имплантация протеза «МедЛАБ-КТ» в позицию клапана лёгочной артерии, Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019. Т. 61. № 6. С. 546-549.
6. Воеводин А.Б., Алленов А.А., Базылев В.В., Транскатетерная имплантация протеза «МедЛаб-КТ» по методике «клапан-в-клапан», Ангиология и сосудистая хирургия. 2020. Т. 26. 1. С. 135-137.
7. Базылев В.В., Воеводин А.Б., Сластин Я.С., Потопальский И.Д. Транска-тетерная замена клапана легочной артерии протезом со створками из политетрафторэтилена, Ангиология и сосудистая хирургия. 2020. Т. 26. 1. С. 143-146.

Объем и структура диссертации

Работа состоит из введения, систематического обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, главы с изложением результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц и 20 рисунков. Список использованной литературы содержит перечень из 192 работ (из них 3 отечественных и 189 зарубежных авторов).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота развития на госпитальном этапе таких осложнений, как летальный исход, клинически значимый мозговой инсульт (МИ) при ТИАК с применением протеза «МедЛАБ-КТ», сопоставима с соответствующими показателями при открытом хирургическом ПАК биологическим протезом.

2. Показатели выживаемости и свободы от развития МИ в группе пациентов после имплантации клапана «МедЛАБ-КТ» в срок до 3 лет не уступают таковым при открытом биологическом ПАК.

3. Гемодинамические показатели на имплантированном в позицию АК протезе «МедЛАБ-КТ» по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в непосредственном послеоперационном периоде и в срок до трёх лет сопоставимы с соответствующими значениями при использовании биологического протеза АК.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патофизиология, диагностика и прогноз при аортальном стенозе

Аортальный стеноз (АС) является наиболее распространенным заболеванием клапанов сердца, требующим хирургического вмешательства [76]. Он характеризуется прогрессирующим утолщением, фиброзом и кальцинозом створок, что приводит к ограничению их подвижности и обструкции клапана [16].

Со времени первого описания АС Мönckeberg в 1904 году изменилась эпидемиология и этиологическая структура заболевания: значительно реже встречаются пороки ревматической природы, а «старение» населения привело к превалированию фиброкальциноза АК. Современное представление состоит в том, что фиброкальцинирующий АС развивается в результате ряда сложно регулируемых воспалительных, фиброзирующих и остеогенных процессов. Процесс, приводящий к данному виду АС, можно разделить на две фазы [124]. Начальная фаза характеризуется эндотелиальным повреждением, сопровождающимся липидной инфильтрацией, перекисным окислением липидов и провоспалительным клеточным ответом. Несмотря на явное сходство с атеросклерозом, три крупных рандомизированных клинических исследования (РКИ) не выявили какого-либо эффекта от применения статинов на прогрессирование АС или его клинический исход. Фаза распространения характеризуется появлением остеобластоидных клеток, которые потенцируют постепенное осаждение кальциевых и костных матриц. Современные лучевые методы визуализации позволяют неинвазивно оценить распространенность и интенсивность кальциноза АК [38; 52]; однако стандартом оценки выраженности обструкции при АС является эхокардиография (ЭхоКГ) [15].

Ключевое диагностическое и клиническое значение при АС наряду с морфологией и функцией АК имеет состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) [53], особенно с учётом того, что корреляция между ЭхоКГ-показателями степени тяжести АС и степенью гипертрофии миокарда умеренная [36]. Хотя компенсаторная гипертрофия ЛЖ, как правило, обеспечивает сердечный выброс на протяжении многих лет, в конечном итоге наступает декомпенсация, связанная с гибелью кардиомиоцитов и фиброзом миокарда [70]. Современные клинические руководства рекомендуют вмешательство на АК при выраженности АС и наличии доказательств декомпенсации гипертрофии ЛЖ [39; 42; 166].

Впервые симптомы АС (выраженная одышка, стенокардия, потеря сознания) описаны в оригинальной статье Braunwald 1968 года [145]. Проба с физической нагрузкой может помочь верифицировать симптомы у большинства пациентов, находящихся в стабильном состоянии [132]. Положительный нагрузочный тест является важным предиктором внезапной смерти или прогрессирования симптомов [47]. Прогностическая роль отрицательного стресс-теста в отношении развития последующих сердечных событий является значительной (79%), чувствительность положительного результата меньше (66%) [132]. Нагрузочный тест имеет ограничения: до 20% пациентов не могут его выполнить из-за нарушений опорно-двигательной функции; у 50% больных имеются постоянные изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), усложняющие интерпретацию теста [119]. Тест с физической нагрузкой помогает выявить сопутствующую ишемическую болезнь сердца (ИБС), которая является важной детерминантой как выбора тактики, так и прогноза [120].

Развитие систолической дисфункции ЛЖ проявляется снижением фракции выброса (ФВ). При этом риск периоперационной смертности в случае сниженной ФВ ЛЖ повышается, однако отдаленные результаты без вмешательства в этой когорте доказано хуже (класс I, уровень C) [42, 166]. Снижение ФВ ЛЖ является поздним, неспецифическим и зачастую необратимым следствием АС, что объясняет клинический интерес к альтернативным методам исследования, способным качественно и количественно оценить декомпенсацию ЛЖ [36; 43; 90; 97].

Пациенты с критическими АС имеют худший прогноз по сравнению с выраженным симптоматическим АС [85]. 2-летняя выживаемость в группах пациентов с пиковыми скоростями струи (V_{max}) на АК $> 5,0$ м/с и $> 5,5$ м/с составляет соответственно 43% и 25%, а среди пациентов с V_{max} 4,0–4,9 м/с тот же показатель составляет 70% [142]. По рекомендациям ESC/EACTS пациентам с $V_{max} > 5,5$ м/с операция показана в случаях, когда оценочный риск хирургического вмешательства низкий (класс IIa, уровень C).

Хирургическая замена АК является стандартом лечения АС. Совершенствование хирургической техники, методов периоперационной диагностики и лечения

привели к снижению риска перипроцедурной летальности до 1%–3%. Частота развития нарушений проводящей системы сердца с необходимостью имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) оценивается в пределах от 1,5% до 8,6% [74]; цереброваскулярные осложнения возникают в 2,4–8,1% случаев [9; 30; 95]. Существует также риск нарушений когнитивной функции в виду периоперационной гипоперфузии, микроэмболии или нейротоксичности наркоза [9]. Ежегодный риск внезапной сердечной смерти у пациентов с бессимптомным выраженным АС при консервативном лечении составляет 1% и в 70% случаев возникает в качестве первого клинического манифеста без предшествующих симптомов [81; 125; 159]. При возникновении клинических проявлений дальнейшее прогрессирование заболевания может происходить значительно быстрее: риск внезапной смерти составляет 4% в течение 1 месяца и 12% в течение полугода [104]. Периоперационная летальность в группе пациентов с систолической дисфункцией, дилатацией ЛЖ и фиброзом его миокарда варьирует в пределах 9–19% [42; 54; 60; 80]. Подробная стратификация риска в этой когорте возможна с помощью стресс-ЭхоКГ: у пациентов с сохранённым резервом сократимости он составляет 5%, в то время как для пациентов с отсутствием такого резерва перипроцедурная летальность определена в 22–32% [113; 166]. Однако, учитывая неблагоприятный прогноз в общей группе неоперированных симптоматических АС, даже пациенты без контрактильного резерва ЛЖ, пережившие вмешательство по замене АК, имеют лучшую выживаемость в отдалённом периоде [42; 166]. Более половины пациентов с АС и декомпенсацией левожелудочковой недостаточности в течение 2 лет от возникновения симптомов умрут или будут госпитализированы по причине острой сердечной недостаточности [34].

Таким образом, хирургическая коррекция АС остается единственным способом лечения, значительно влияющим на прогноз данного заболевания.

1.2. Эволюция клинических показаний для транскатетерной имплантации аортального клапана

В течение более чем 50 лет для пациентов с симптомным АС ПАК является стандартом лечения с доказанным улучшением прогноза и увеличением продолжительности жизни [25]. В 90-х годах прошлого столетия началась разработка метода транскатетерной замены АК [6; 123], в результате чего в апреле 2002 года А. Cribier с соавторами выполнили первую подобную процедуру в клинических условиях пожилому пациенту с крайне высоким хирургическим риском [44]. С того момента были значительно усовершенствованы клапаны и системы их доставки, а за последние 15 лет у пациентов с тяжелым симптоматическим АС в более чем 70 странах было выполнено более 350000 процедур ТИАК [174]; саму же методику называют одной из основных «изменяющих практику» в медицине последнего десятилетия. Показатели летальности и частоты инсульта после ТИАК в группах пациентов высокого и промежуточного уровней хирургического риска в настоящее время сравнимы с таковыми после традиционного ПАК [95; 133]. Более того, частота таких перипроцедурных осложнений, как фибрилляция предсердий, почечная недостаточность и кровотечение ниже на 40–50% для ТИАК по сравнению с ПАК. Начаты исследования, посвящённые применению ТИАК при изолированной аортальной недостаточности (АН) и двустворчатом АК [148; 188]. Доказанная безопасность и эффективность ТИАК в группах высокого и промежуточного хирургического риска [95; 86; 178; 182], а также динамическое улучшение результатов как следствие накопления опыта [131] привели к постепенной экспансии этого метода и в группе пациентов низкого хирургического риска [134].

В проспективном рандомизированном исследовании PARTNER 2A [95] с участием 2032 пациентов с тяжёлым АС результаты ТИАК с использованием баллон расширяемого протеза SAPIEN XT (Edwards Lifesciences, США) сравнивали с таковыми после ПАК. Все участники исследования относились к категории промежуточного хирургического риска по шкале STS (Society of Thoracic Surgeons): от 4% до 8% (средний показатель 5,8%). Летальность и частота развития инсульта в 30-дневный срок после операции, а также в течение двух лет наблюдения не различались. Однако среди 76% пациентов, перенесших ТИАК с использованием трансфеморального доступа, смертность от всех причин и частота инсульта были на 21%

ниже ($P = 0,05$), чем в группе ПАК. В обеих группах отмечено значительное снижение трансортальных градиентов и увеличение эффективной площади отверстия АК. При сравнении же этих показателей между группами достоверно лучшие результаты получены для ТИАК. Отмечено, что в группе ТИАК чаще встречалась регургитация, связанная с парапротезными фистулами. В отдельном оценочном рейтинге сравнили результаты, полученные в когорте 1077 пациентов промежуточного хирургического риска, перенёсших ТИАК с использованием протеза модели SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, США), с таковыми для группы ПАК из базы данных PARTNER 2A [162]. Использование SAPIEN 3 ассоциировалось со значительно более низкими показателями летальности, частоты инсульта, а также реже встречающейся умеренной или выраженной аортальной регургитацией в течение 1 года наблюдения по сравнению с ПАК. Эти данные стали основанием для одобрения использования SAPIEN 3 для пациентов с промежуточным хирургическим риском Управлением по санитарному надзору за качеством медикаментов Минздрава США (FDA).

В проспективном РКИ SURTAVI [133], включившем 1746 пациентов промежуточного хирургического риска (средний показатель STS 4,5%), оценивались безопасность и эффективность использования саморасширяющегося транскатетерного биопротеза CoreValve или Evolut R (Medtronic, США) в сравнении с ПАК. В течение 2 лет частота всех событий, являвшихся причиной смерти или инвалидности (первичная конечная точка), между группами ТИАК и ПАК достоверно не различалась (12,6% и 14,0%, соответственно). В группе ТИАК зарегистрированы более низкий средний показатель трансортального градиента и достоверно большая площадь эффективного отверстия АК по сравнению с группой ПАК, однако показатели частоты имплантаций постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) и умеренной или выраженной парапротезной регургитации оказались выше при ТИАК.

Таким образом, результаты приведённых выше РКИ являются ключевыми для обоснования безопасности и эффективности ТИАК у пациентов с АС промежуточного хирургического риска. Кроме того, для ТИАК выявлены достоверные

преимущества по частоте развития таких событий, как перипроцедурные кровотечения, фибрилляция предсердий после операции, почечная недостаточность, а также меньшее время стационарного лечения.

Более 80% пациентов, включённых в скандинавское исследование NOTION [163], имеют значение STS $\approx 3\%$, то есть относятся к категории низкого хирургического риска (средний возраст составил 79 лет). Участники были случайным образом рандомизированы на группы ТИАК с использованием саморасширяющегося протеза CoreValve и ПАК. Комбинированная конечная точка – смерть от всех причин, инфаркт миокарда и инсульт в течение 1 года после замены АК. Достоверного различия получено не было (13,1% в группе ТИАК против 16,3% для ПАК, $P = 0,43$). Частота потребности в ЭКС после ТИАК составила 38%, частота парапротезной регургитации была достоверно ниже в группе ПАК.

Благодаря успешным результатам ТИАК у пациентов со средним и высоким хирургическим риском, техническому прогрессу устройств ТИАК и увеличению опыта оперирующих бригад, следующей логической целью было распространение ТИАК на когорту пациентов низкого хирургического риска [177]. На сегодняшний день имеются данные об эффектах этого метода в обсуждаемой группе в 30-дневный срок, а также в период до 1 года после выполнения процедуры [101; 128; 163; 169]. Целью исследования PARTNER 3 [101], включившего 1328 пациентов, является сравнение результатов применения транскатетерного протеза SAPIEN 3 и ПАК. Первичной конечной точкой назначены смерть, инсульт или повторная госпитализация в течение 1 года. Одновременно с этим, исследование Evolut LOW RISK [128] включило 1200 пациентов низкого хирургического риска, в нем оценены результаты использования саморасширяющегося клапана Evolut R, конечная точка – смертность от всех причин и инсульт в течение 2 лет. Кроме того, исследование NOTION 2 [169] включило 992 участника, причем в группе ТИАК были имплантированы любые существующие модели транскатетерных протезов; конечная точка – смертность, инфаркт и инсульт в течение 2 лет. По результатам исследований, посвящённых ТИАК у пациентов низкого хирургического риска, был проведён метаанализ [71]. В него вошло 2887 пациентов с расчетным хирургическим

риском по версиям EuroSCORE и STS < 4%. 1497 участников перенесли ТИАК, 1390 подверглись ПАК.

Общим выводом по результатам этого исследования стало превосходство ТИАК над ПАК при сравнении по таким конечным точкам, как «большие кардиальные события» ($p < 0,0002$), значимые кровотечения ($p < 0,00001$), почечная недостаточность ($p = 0,003$), вновь развившаяся фибрилляция предсердий ($p < 0,00001$). В группе ТИАК отмечено значительно более частые случаи потребности в постоянном ЭКС ($p = 0,001$). Не было отмечено различий по частоте развития летальных исходов, МИ, ИМ, сосудистых осложнений, эндокардита.

Долгосрочная состоятельность транскатетерных протезов будет определять возможность рутинного применения ТИАК в когорте более молодых пациентов. В дизайне исследования NOTION [163] есть критерий исключения, связанный со старческим и пожилым возрастом; таким образом, его отдалённые результаты будут важны для понимания возможных преимуществ или недостатков ТИАК у молодых пациентов.

Требуют упоминания ещё два важных клинических исследования, которые проводятся в настоящее время. EARLY TAVR [170] включило 1109 пациентов с тяжёлым бессимптомным АС; слепым методом выделены группы консервативного лечения и ТИАК с использованием SAPIEN 3, комбинированная конечная точка – смерть, инсульт и госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми событиями. TAVR UNLOAD [171] должно определить безопасность и эффективность ТИАК с использованием трансфеморного доступа у пациентов с сердечной недостаточностью (ФВ ЛЖ > 20%, но < 50%), умеренным АС (средний трансаортальный градиент по данным ЭхоКГ ≥ 20 мм рт. ст. в состоянии покоя и < 40 мм рт. ст. при добутаминовом стресс-тесте) в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии сердечной недостаточности в сравнении с изолированной медикаментозной терапией. Первичной конечной точкой является сердечно-сосудистая смерть, а также изменение субъективной оценки состояния по данным Канзасского опросника для кардиомиопатии по сравнению с исходным уровнем в течение 1 года.

Несмотря на снижение частоты инсульта, сосудистых осложнений, связанных с ТИАК, по сравнению с ПАК, а также постепенное уменьшение частоты сопутствующей парапротезной регургитации, следует учитывать, что развитие нарушений проводящей системы сердца, требующих имплантации постоянного ЭКС, после ТИАК остаётся значительной. Существуют данные о возможной недооценке этого параметра в прошедших исследованиях [32], а также о вероятности увеличения частоты потребности в постоянном ЭКС после ТИАК с использованием устройств нового поколения [50; 107; 149; 151; 153; 167]. Частота имплантации постоянных ЭКС при ТИАК с использованием саморасширяющихся протезов раннего поколения составила 25–28%, для баллон расширяемых моделей раннего поколения эти показатели в пределах 5–7% [83; 171; 154]. Блокада левой ножки пучка Гисса сама по себе ухудшает эффективность сокращения ЛЖ, а в сочетании с ЭКС правого желудочка является предиктором неблагоприятных сердечных событий, что было продемонстрировано в исследованиях, не связанных с ТИАК [55; 190; 192]. Эти данные подчеркивают важность поиска способов сведения к минимуму нарушений проводящей системы сердца, особенно с учётом расширения показаний к ТИАК в когортах низкого хирургического риска и молодых пациентов, у которых неблагоприятные последствия ЭКС могут нивелировать преимущества ТИАК по сравнению с ПАК.

Выявлено «парадоксальное» влияние ожирения на периоперационную летальность и выживаемость в отдалённом периоде. По данным метаанализа, проведённого по результатам 16 исследований, включивших в общей сложности 12330 пациентов, перенёсших ТИАК, увеличение индекса массы тела на каждый $\text{кг}/\text{м}^2$ было связано со снижением 30-дневной смертности (отношение рисков (ОР) 0,95; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,93–0,97; $P < 0,001$) и увеличением выживаемости в отдалённом периоде (отношение шансов (ОШ) 0,96; 95%-й ДИ 0,94–0,97; $P < 0,001$). Пациенты с диагнозом «ожирение» имели достоверно меньший риск летальности в течение 30 дней после ТИАК по сравнению с группой с нормальной

массой тела (ОШ 0,69; 95%-й ДИ 0,50–0,95; $P = 0,024$). Также выявлено, что ожирение может быть предиктором лучшей долгосрочной выживаемости (ОШ 0,84; 95%-й ДИ 0,72–0,97; $P = 0,021$) [98].

Вопрос долгосрочной состоятельности транскатетерных протезов АК (10–15 лет после имплантации) на сегодняшний день остаётся открытым, однако ответ на него важен для решения о рутинном использовании ТИАК у пациентов молодого возраста. В идеале, определение и оценка долговечности клапана должны быть основаны не только на данных ЭхоКГ, но и на клинических симптомах, сведениях о повторных вмешательствах, а также сравнении этих показателей с таковыми после ПАК. Несмотря на исходно существовавшие в начале периода клинического применения сомнения относительно среднесрочных прогнозов о функции первого поколения баллон расширяемых клапанов [51], два исследования по результатам ЭхоКГ [48; 99], проведённых по итогам PARTNER 1 через 5 лет после имплантации, не выявили структурных ухудшений клапана после ТИАК, демонстрирующих преимущество ПАК.

Хотя частота периоперационного инсульта при ТИАК сократилась, это осложнение остаётся значительным ограничивающим фактором для данного метода. Не отрицая возможный положительный эффект в будущем от испытываемых в настоящее время устройств защиты от эмболии [4; 82], следует признать необходимость многофакторного подхода к профилактике инсульта [11]. По существующим на сегодняшний день данным, частота этого осложнения при ТИАК в 30-дневный период после операции составляет 3,5–5,5% [95; 133].

Пациенты с АС при двустворчатом строении АК представляют особую группу в плане возможности выполнения ТИАК. Доля этих больных среди всей когорты кандидатов для ТИАК составляет около 2–6% [100; 187], при этом данная анатомия АК является критерием исключения в основных клинических исследованиях, посвящённых изучению безопасности и эффективности ТИАК, из-за морфологических особенностей и ассоциированной аортальной патологии этого состояния [5; 94; 155]. Исследование, проведенное с использованием КТ, продемонстрировало значимость двустворчатого строения АК для результатов ТИАК, а также

географическую неоднородность распределения типов двустворчатых АК: двукомиссуральная морфология бicuspidального АК превалирует над трехкомиссуральной в странах Северной Америки, Европы и Азии, причём двукомиссуральный тип наиболее распространен в Азии [79]. Были проанализированы результаты 130 случаев ТИАК при двустворчатом АК в 14 центрах: 30-дневная смертность и частота инсульта составили 3,8% и 3,2% соответственно; показания к ЭКС возникли в 26,2%, причём этот показатель был сходным при имплантации саморасширяющихся и баллон расширяемых моделей; умеренная и тяжелая парапротезная регургитация на АК выявлена в 18,1%. Интересно, что дооперационная оценка размеров корня аорты, основанная на данных КТ, была связана с достоверно более редкой парапротезной регургитацией, нежели чем при оценке на основании других методов обследования [79]. Ещё один реестр пациентов с двустворчатым АК, перенёсших ТИАК, составленный ретроспективно по 139 случаям, сообщает о периоперационной летальности в 3,6%, в течение года этот же показатель составил 17,5%; эмболизация клапана возникла в 2,2%; значимая парапротезная регургитация отмечена в 28,4%, причём в подгруппе с дооперационной КТ этот показатель составил 17,4% [108].

Другой реестр, включивший 51 пациента из 8 центров, изучает результаты имплантации SAPIEN 3 при двустворчатом АК. По его данным 30-дневная смертность составляла 3,9%, умеренная паравальвулярная регургитация отмечена в 37%, случаев тяжёлой АН не было [126].

Самое крупное исследование результатов ТИАК при двустворчатом АК включило 561 пациента из когорты промежуточного хирургического риска (STS 5,0–6,5%). В группу сравнения вошли пациенты с трёхстворчатым АК, подобранные по PSM методу. В группе двустворчатого АК чаще отмечена конверсия ТИАК в открытое ПАК. Выявлено также, что при использовании транскатетерных протезов первого поколения повреждение корня аорты и значительная паравальвулярная регургитация возникали чаще при двустворчатом, чем при трёхстворчатый АК (4,5% против 0% и 19,4% против 10,5% соответственно). Однако при имплантации

моделей нового поколения различия между этими группами исчезли. Летальность в течение 2 лет в группах трёх- и двустворчатых АК не различалась [188].

Учитывая, что АС при двустворчатом АК больше распространен среди людей молодого возраста, а вектор развития транскатетерных технологий при лечении патологии клапанов сердца сегодня направлен в сторону молодых пациентов низкого риска хирургического вмешательства, подобные исследования интересны и важны. Необходимо больше информации о безопасности и эффективности ТИАК при двустворчатом строении АК, поскольку критерии включения приведённых выше реестров, вероятно, не отвечают требованиям РКИ.

Изолированная АН изначально являлась противопоказанием для ТИАК по причине высокого риска дислокации протеза и парапротезной регургитации. Кроме того, изолированная АН в большинстве случаев не сопровождается кальцинозом АК и часто сопряжена с дилатацией восходящего отдела аорты. Используемые в настоящее время модели протезов для ТИАК не предназначены для имплантации в корень аорты с расширением восходящего отдела и отсутствием кальциноза. Однако существует необходимость в поиске методов лечения пациентов с АН, выраженной систолической дисфункцией ЛЖ и, как следствие, высоким риском хирургического вмешательства, которым зачастую отказывают в выполнении ПАК [76]. В 2013 году проведено первое ретроспективное исследование, посвящённое ТИАК при изолированной АН. Оно включило 43 случая из 14 центров. Все участники относились к группе высокого хирургического риска (среднее значение STS 10,2%); ни в одном случае АН не сопровождалась АС по данным ЭхоКГ, но у 40% пациентов по данным КТ и/или ЭхоКГ отмечен кальциноз АК. Всем пациентам был имплантирован саморасширяющийся протез CoreValve первого поколения. В 98% случаях ТИАК была успешна, причем восемь пациентов (19%) нуждались в имплантации второго протеза из-за выраженности остаточной регургитации. Интересно, что у этих 8 пациентов не было кальциноза АК, что ещё раз демонстрирует важность этого морфологического аспекта при имплантации существующих на сегодняшний день моделей транскатетерных протезов. Тем не менее, после операции

у 79% пациентов АН отсутствовала или была незначительной; летальность и частота инсульта в 30-дневный период составили 4,7% и 9,3% соответственно [146].

Ещё одно сообщение 2016 года представляет результаты трёх успешных имплантаций протеза SAPIEN3 пациентам с изолированной АН при отсутствии кальциноза нативного АК [168].

В 2017 году опубликован более крупный реестр, включивший 146 пациентов из 18 центров, среди них 78 с изолированной первичной АН при некальцинированном АК и 68 с АН после хирургического вмешательства на АК. В группе первичной АН получены следующие результаты: 30-дневная летальность составила 14%, значимые цереброваскулярные события отмечены в 4%, дислокация протеза возникла в 7,7%. Следует отметить, что при использовании моделей транскатетерных протезов нового поколения успешность и эффективность были выше, нежели после устройств первой генерации: 85% против 54%, и 75% против 46% соответственно [148]. Эти различия, связанные с использованием клапанов нового поколения, были в значительной степени обусловлены более низкими показателями частоты потребности в имплантации второго протеза во время операции (10% против 24%) и более низкой частотой умеренной парапротезной регургитации (2% против 29%). Резидуальная выраженная АН была независимым предиктором 30-дневной летальности [148]. Несмотря на то, что показатели STS в группе были в пределах 5–10%, фактически 30-дневная летальность после ТИАК для пациентов с первичной изолированной АН составила 14%. Этот важнейший показатель непосредственных результатов значительно хуже для пациентов с АН, чем для АС, даже при том, что у последних уровень STS может быть достоверно выше [155]. Такая неоднородность результатов, вероятно, связана с тем, что при АН патологическое ремоделирование ЛЖ исходно идёт по пути дилатации, сопровождающейся функциональной митральной недостаточностью и лёгочной гипертензией. Также следует отметить технические особенности ТИАК при первичной АН: отсутствие кальциноза АК требует выбора протеза большего размера для профилактики его дислокации, что, в свою очередь, несёт повышенный риск интраоперационного разрыва фиброзного

кольца и развития нарушения проводимости. Неудивительно, что вновь развившаяся потребность в постоянном ЭКС связана с худшими функциональными результатами ТИАК [148].

В 2016 году опубликован систематический обзор, основанный на 13 исследованиях, по итогам 237 случаев ТИАК при изолированной нативной АН, 79% пациентам был имплантирован клапан CoreValve [115]. Успешность процедуры варьировала в пределах от 74% до 100%. Интраоперационная потребность в имплантации второго протеза составила 7%. Значимая резидуальная регургитация наблюдалась в среднем в 9% (от 0% до 28%). В 30-дневный срок инсультов не отмечено, летальность составила 7% (3–13%) [61].

Выраженная парапротезная регургитация достоверно увеличивает общую смертность (ОШ 1,26; 95%-й ДИ 1,11–1,43; $P < 0,001$) (диапазон продолжительности наблюдения от 6 месяцев до 5 лет) и смертность от сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде (ОШ 1,28; 95%-й ДИ 1,05–1,57; $P = 0,02$) (диапазон продолжительности наблюдения 1–3 года) по сравнению с отсутствующей и слабой регургитацией по данным метаанализа, включившего 25 исследований и 21018 пациентов [7].

В настоящее время единственной моделью транскатетерного протеза АК, имеющей сертификацию Европейского Союза для имплантации с использованием трансапикального доступа при первичной изолированной АН, является JenaValve (Германия). Его конструкция включает позиционирующие усики, предназначенные для зацепления за ткани элементов корня аорты, в том числе за некальцинированные нативные створки АК. Многоцентровое исследование, включившее 31 пациента с изолированной АН, продемонстрировало результаты 30 успешных процедур ТИАК, причём ни в одном из случаев не отмечено значимой резидуальной аортальной регургитации [150]. Однако, необходимо упомянуть, что трансапикальный доступ у пациентов с АН несёт повышенный риск повреждения стенки ЛЖ [135; 136], учитывая его дилатацию при данной патологии АК. Таким образом, необходима разработка технологии менее инвазивных доступов при ТИАК в этой когорте

пациентов. В настоящее время проходит испытание трансфemorальная система доставки для протеза JenaValve в группах АС [172] и АН [173].

Таким образом, на данном этапе несколько небольших исследований показали осуществимость ТИАК при лечении изолированной АН при отсутствии кальциноза нативного АК. Тем не менее, общая доля успешных процедур в когорте АН пока значительно ниже, чем при АС, в основном, за счёт частоты интраоперационных дислокаций устройства и потребности в повторной имплантации, а также из-за резидуальной регургитации.

1.3. Хирургический доступ при транскатетерной имплантации аортального клапана

Трансфemorальный доступ считается основным вариантом хирургического доступа при ТИАК. Тем не менее, распространённость поражения периферических артерий среди пожилых и в группах высокого хирургического риска, а также малый диаметр бедренных артерий или их выраженный кальциноз, являются ограничением для использования трансфemorального доступа при ТИАК в 10–15% случаев. Самым распространённым вариантом доступа после чрезбедренного является трансапикальный, за ним следует трансaортальный [122]. Очевидным недостатком для двух последних является вмешательство на грудной полости: это осложняет послеоперационную реабилитацию, особенно у пациентов с повышенным риском дыхательной недостаточности. Кроме выше перечисленных видов разработаны чрезподключичный, каротидный и кава-аортальный доступы [138]. Разнообразие вариантов в конечном итоге расширяют возможности применения ТИАК, однако, ни один из доступов не может быть универсальным для любой клинической ситуации.

1.4. Методы визуализации при транскатетерной имплантации аортального клапана

Качественное дооперационное обследование, позволяющее максимально точно представлять форму, размеры и состояние тканей корня аорты, чрезвычайно

важно, особенно при наличии определённых анатомических и физиологических вариантов. В группу риска входят пациенты с кальцинозом АК, переходящим на структуры выносящего тракта ЛЖ; малыми размерами синусов Вальсальвы; устьями коронарных артерий, расположенными низко от фиброзного кольца АК; горизонтально расположенной осью восходящего отдела аорты; с высокой вероятностью повторной ТИАК в отдалённом периоде [91].

1.5. Специфические шкалы оценки риска при транскатетерной имплантации аортального клапана

Признавая бесспорные успехи в достижении безопасности и эффективности ТИАК, следует помнить, что значительная часть процедур не приводит к ожидаемому положительному результату в связи с развитием осложнений. Таким образом, безуспешность операции является важнейшей конечной точкой при отборе пациентов для ТИАК. Широко известные способы оценки периоперационного риска, связанного с открытым хирургическим вмешательством (шкалы STS, EuroSCORE), не позволяют точно предсказать клинический результат ТИАК. Новые, специфические для этой процедуры системы оценки риска, учитывающие дополнительные параметры, включая морфологические и функциональные данные, вероятно оптимизируют отбор пациентов [130].

Следует отметить, что внедрение в клиническую практику ТИАК в 2002 году коренным образом изменило подход к хирургическому лечению АС. Постоянное совершенствование моделей протезов и систем доставки, а также прогрессирующее увеличение опыта позволяют расширять показания к этой процедуре. По мере улучшения результатов, ТИАК становится доступным и приемлемым в когортах низкого хирургического риска, а также у пациентов с различными вариантами патологии АК, в том числе с АН. Результаты настоящих и будущих РКИ с высокой долей вероятности помогут широкому применению этой технологии для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни людей с пороком АК.

1.6. Синтетические полимеры как альтернативный материал для изготовления протезов клапанов сердца

На сегодняшний день существующие конструкции протезов клапанов сердца можно разделить на две группы: биологические или тканевые клапаны и механические клапаны сердца. Первые изготовлены из комбинации синтетических материалов и химически обработанных тканей животного происхождения, вторые – исключительно из синтетических материалов. История протезирования клапанов сердца началась с 60-х годов 20-го века [72], тем не менее, современные искусственные клапаны сердца по-прежнему подвержены риску тромбоза, тромбоэмболии, пануса, инфицирования, осложнений, связанных с антикоагулянтной терапией, а также дисфункции вследствие «усталости» материала или химических изменений [23; 88; 156; 186].

Альтернативой механическим протезам является использование тканевых клапанов, в которых используется концепция конфигурации с тремя створками и одним центральным отверстием, которая имитирует биомеханику нативного клапана. Эти протезы имеют более низкий потенциал повреждения элементов крови, чем их механические аналоги. Тем не менее, механические свойства тканевых клапанов, по-видимому, ухудшаются быстрее, и они склонны к кальцификации [23]. Часто имплантированные тканевые протезы клапанов не сохраняются более десяти лет, что приводит к необходимости повторной операции.

Механические свойства полимеров давно позиционируют протезы из этих материалов в качестве основных кандидатов для преодоления недостатков механических и биологических клапанов. Первые полимерные протезы клапана сердца были предложены независимо друг от друга Берге и Лиллехай. Они изготовили полиуретановые и силиконовые клапаны с одной створкой. Шквал проектов возник в последующие годы. Хирург Хуфнагель создал более 10 различных конструкций полимерных клапанов с гибкими створками, но именно его механический протез был наиболее успешным клинически [73]. Полиуретановые протезы были успешно имплантированы в эксперименте собакам в 1959 году Ниной Старр Браунвальд. Через год она имплантировала протез данной модели 44-летней женщине в митральную позицию. Операция прошла успешно, однако пациентка скончалась через

4 месяца вследствие аритмии [133; 139]. Данная модель не была принята другими хирургами, и процедура не повторялась.

Полиуретановый трёхстворчатый клапан является разработкой в области протезов сердечных клапанов [75], дизайн которого основан на модели естественного аортального клапана и является привлекательным с точки зрения гемодинамики. Предварительные исследования, продемонстрировавшие превосходные гемодинамические свойства в прямом потоке, эквивалентные свойствам биологического клапана, обещали долговечность, сравнимую с прочностью механического протеза [18; 78]. Однако испытания на животных с использованием полимерных клапанов выявили проблемы, в основном, связанные с разрывом створок и тромбозом, развивавшимся вдоль каркаса протеза [183]. Кроме того, результаты долгосрочной оценки *in vivo* показали, что кальцификация может стать фактором, ограничивающим долгосрочную функцию полимерных протезов [24]. Створки, зона их прикрепления и комиссуры в отдаленном периоде имели поверхностный кальциноз, по всей видимости, являющийся следствием первичной выстилки этих элементов тонким тромботическим слоем. Структура кальциноза не зависела от механических дефектов створок, что, вероятно, говорит об исходной тромбогенности полимерного материала в условиях организма.

Первые работы по замене клапана сердца полимерным протезом у человека впервые были опубликованы в 1958 году [140]. Затем с 1960 по 1962 годы у нескольких пациентов в аортальную позицию был имплантирован клапан из силикона, состоящий из трех створок [141]. Клинические испытания были прекращены из-за высокой частоты тромбоэмболических осложнений. Уже тогда стало очевидным, что выбор материала является важнейшим фактором в развитии идеи полимерного сердечного клапана. Выбранный материал должен отвечать требованиям в отношении биосовместимости, гемосовместимости, антитромбогенности, устойчивости к деградации и кальцификации [45; 62]. С тех пор несколько синтетических полимеров были испытаны в качестве материала для створок, включая силикон, полиофелиновый каучук, силастик, пропитанную силиконом пластину дакрона, ПТФЭ и полиуретан.

В 1960-х годах силикон привлекал внимание исследователей из-за выраженности таких его свойств, как гибкость и биосовместимость. Однако в клинических исследованиях были выявлены тромбоз и утолщения створок клапана. Силикон продемонстрировал склонность к деструкции и недолговечность, и был отставлен в качестве альтернативного материала [141]. Другое исследование также показало недостаточную долговечность силиконовых и полифелиновых створок в естественных условиях [33]. ПТФЭ или тефлоновые клапаны считались вариантом выбора на основании их хороших гемодинамических свойств. Тем не менее, жесткость створок, обусловленная на тот период их избыточной толщиной, препятствовала дальнейшему развитию ПТФЭ в этом качестве [117].

В 1982 году Висман и его коллеги разработали клапан с тремя створками, изготовленными из сегментированного полиуретана [184]. Клапан продемонстрировал высокую устойчивость на изгиб, прочность и многообещающую нетромбогенность.

Полиуретан широко используется в биомедицинском направлении, обладая благоприятными свойствами благодаря своей двухфазной микроструктуре, включающей твердые кристаллические и мягкие эластомерные сегменты. Твердый сегмент придает структурную прочность, в то время как мягкий определяет гибкость и эластичность материала.

Полиуретановые эластомеры представляют собой сополимеры, содержащие блоки низкомолекулярных сложных полиэфиров или простых полиэфиров, связанных вместе уретановой группой. Эти эластомеры основаны на трех мономере: источник изоцианата, макрогликоль и удлинитель цепи или отвердитель. Изоцианат может быть либо ароматическим, либо алифатическим. Ароматические изоцианат-содержащие полимеры имеют тенденцию к пожелтению под воздействием ультрафиолетового излучения, а некоторые ароматические полиуретаны, такие как полученные из метилendiанилина, являются доказанными канцерогенами и проявляют цитотоксичность. При этом эластомеры, полученные из менее токсичных алифатических изоцианатов, обладают худшими физическими свойствами и значительно дороже [157].

Медицинский сегментированный полиуретан успешно применяется во вспомогательных сердечно-сосудистых устройствах, включая искусственные сердца, устройства для поддержки желудочков и насосы для крови [19; 21]. Чтобы улучшить биостабильность полиуретана, был разработан изомер с удлинением цепи этилендиамином. Разделение фаз мягких и твердых сегментов в данном изомере улучшило эластические свойства и увеличило долговечность элементов [21].

В 2004 году Jiang с коллегами разработали и продемонстрировали новый цельный трехстворчатый протез клапана сердца, полностью изготовленный из криогеля поливинилового спирта. В основе его успешных механических свойств были снижение напряжения изгиба створок и отсутствие концентрации стресса в области комиссур [77]. Однако нет данных более широких и отдаленных исследований по этому материалу.

В 2006 году в качестве материала для использования в клапане сердца был предложен полиолефиновый полимер стирол-*b*-изобутилен-*b*-стирол. Его особенность – выраженная устойчивость к окислению; также *in vitro* на доклинических стадиях были выявлены гемосовместимость и механическая прочность воздействием более 350 миллионов рабочих циклов. Результаты тестов на осаждение тромбоцитов, а также на растяжение и усталость материала были сопоставимы с таковыми для полиуретана. Также было установлено, что активация тромбоцитов на поверхности полимера существенно не отличается от протезов St. Jude [62]. Эти данные предполагают возможность допуска данного материала к клинической фазе испытаний.

Существует несколько основных требований к конструкции искусственного сердечного клапана. Протез должен хорошо сочетаться с анатомией пациента, при этом обладая минимальными тромбогенными и гемолитическими свойствами. Створки должны обеспечивать минимальное сопротивление физиологическому антеградному потоку и открываться при малейшей разнице давлений в фазу систолы, что способствует ламинарности струи и, следовательно, меньшей вероятности тромбообразования, гемолиза и пролиферативных процессов [16]. Также должна

быть соответствующая герметизация для ретроградного диастолического напряжения в закрытом положении, чтобы минимизировать регургитацию. Стрессовые пики напряжения в элементах клапана должны быть низкими, чтобы обеспечивать долговечность и минимальное изменение статических геометрических характеристик [106].

Попытки реализации идеи об изготовлении из полимеров искусственного клапана сердца с биомеханикой, близкой к нативной, начались в 1950-х годах одновременно с началом клинического применения первых механических протезов. Конструкция полиуретанового протеза клапана содержит основание, представляющее собой гибкий упругий каркас. Запирательный элемент выполнен в виде трёх створок. В отличие от биопротеза, где створки по отдельности пришиты к основанию, все створки представляют вместе монолитный единый элемент [45]. В расслабленном состоянии створки полуоткрыты, чтобы минимизировать мембранное напряжение во время диастолы и систолы. Стойки каркаса стента гибкие, чтобы обеспечить плотное закрытие створок в диастолу. Все современные модели биопротезов клапанов сердца являются трехстворчатými, однако в случае полимерных клапанов существуют варианты с двумя створками для имплантации в митральную позицию [45]. С момента начала истории хирургической замены клапанов сердца было разработано и внедрено много конструктивных решений, в том числе с дакроновой моностворкой, покрытой слоем силикона [73]; асимметричный двухстворчатый клапан для митральной позиции [147]. Тем не менее, наиболее распространенным вариантом была и остаётся трёхстворчатая конструкция. Одной из ранних моделей является протез АК, внедрённый Mogi и соавт. в 1970-х годах [114]. Еще одним вариантом является так называемый «J-3-клапан», с тремя почти плоскими створками, находящимися в состоянии покоя в полуоткрытом положении. Этот клапан *in vitro* показал превосходные гидродинамические характеристики с минимальным градиентом давления и очень низким напряжением сдвига при оценке с помощью лазерной доплеровской анемометрии. «J-3-клапан» продемонстрировал положительный результат в испытаниях на долговечность, эквивалентным сроком службы в 17 лет [78].

В 1994 году Leat и его команда разработали искусственный трёхстворчатый сердечный клапан «Альфарабола» с непрерывным радиусом кривизны; наименьший радиус находится в центре свободного края створки, и он демонстрирует хорошие характеристики эффективного отверстия [92]. Важно, что оптимальная геометрия створки может уменьшить максимальное растягивающее напряжение до 60% по сравнению со сферическими клапанами при одинаковой плотности элемента [41]. Также была разработана конструкция полиуретанового клапана с тремя тонкими створками, прикреплёнными изнутри к гибкому каркасу. Геометрия с закрытыми створками является эллиптической в радиальном направлении и гиперболической в круговом направлении. Клапаны показали многообещающие результаты при испытаниях на долговечность, причем срок их службы по данным *in vitro* превысил 10 лет. Тем не менее, один клапан вышел из строя из-за разрыва створки после достижения 12-летнего цикла [102].

Другой интересный дизайн – синтетический клапан без стента с волоконным армированием. Эта конструкция способствует снижению напряжения и должна уменьшить риск разрыва и перфорации створок. Прототип продемонстрировал низкий градиент. Однако технология изготовления клапана без каркаса усложняется тем, что из-за геометрически неправильной формы необходим ручной процесс оволокивания [27].

Вполне логично и заслуженно внимание исследователей в значительной степени обращено, кроме прочего, на поиски оптимальной толщины полимерной створки клапана. Тонкие створки из сегментированного полимера толщиной в диапазоне 100–150 мкм хорошо работают с точки зрения трансклапанных градиентов давления и потерь энергии. Такое значение данного параметра может обеспечить хорошие гидродинамические потоки, но вероятно снижение долговечности. Хотя створки могут иметь толщину менее 100 мкм, при этом сочетая гибкость и долговечность, выявлено, что проблемы возникают при показателе менее 150 мкм [102]. Чтобы уменьшить напряжение при изгибе, элемент клапана, подвергающийся циклической деформации, должен быть изготовлен из материала с низким модулем упругости. Критерий легкости сгибания должен быть уравновешен способностью

противостоять высоким обратным давлениям и механическим напряжениям, сопровождающим движения элементов клапана в нормальном физиологическом цикле. Vernassa G. M. и соавт. исследовали гидродинамическое поведение биоинертных клапанов, изменяя модуль Юнга от 5 до 63,6 МПа и толщину створок от 48 до 238 мкм. Было выявлено, что гидродинамическая функция клапана существенно не зависит от модуля материала при небольшом показателе градиента давления на нём. Однако увеличение толщины створки приводит к значительному увеличению градиента давления. Потеря энергии при прямом потоке пропорциональна увеличению градиента. Увеличение толщины створок связано с уменьшением эффективности их смыкания [22].

В другом исследовании толщина створок варьировала от 60 до 200 мкм; было обнаружено, что данный показатель имеет решающее значение для функции клапана. Долговечность клапана была напрямую связана с этим параметром, при этом оптимальная прочность достигалась при среднем его значении около 150 мкм. Такие полимерные сердечные клапаны выдержали более 800 миллионов циклов *in vitro* [21]. По данным других авторов в исследовании *in vitro* долговечность клапанов с толщиной створок от 100 до 300 мкм составляла от 600 миллионов (15,8 лет) до 1 миллиарда циклов (26 лет функционирования в физиологических условиях организма человека) [46].

В настоящее время зарубежные исследования в области гибких створок полимерных протезов клапанов сердца сосредоточены в четырех группах: Stony Brook (Нью-Йорк, США); Институт медикобиологической инженерии Университетского колледжа Лондона (Великобритания); Лаборатория механики сердечно-сосудистой и биожидкостной среды, Университет штата Колорадо (США); и Департамент химической инженерии и биотехнологии Кембриджского университета (Великобритания) в сотрудничестве с Политехническим институтом Милана (Италия).

Клапан Stony Brook изготовлен из сополимера полистирол-*b*-полиизобутилен-*b*-полистирол. Работы, посвященные этому проекту, помимо прочего, включали оптимизацию формы для снижения гемодинамической тромбогенности [37].

Клапан Университетского колледжа Лондона изготовлен из поликарбонатного уретана с полиэдрическими олигомерными силсесквиоксанными наночастицами, форма которого оптимизирована для минимальной энергии открытия/закрытия [26]. Никаких сообщений об испытаниях на усталость материала или исследованиях *in vivo* пока нет ни для одной из моделей. Колорадская группа предложила использовать взаимопроникающие сети из гиалуронана и линейного полиэтилена низкой плотности для протезов створок клапана сердца [129]. Гидрофильность гиалуронана улучшает биосовместимость, а добавление полиэтилена позволяет настраивать механические свойства так, чтобы они были схожи с нативной тканью. Клапаны-прототипы, створки которых изготовлены из нового материала, имели адекватные гидродинамические результаты, хотя еще не были проверены на кальцификацию и долговечность *in vivo* [84].

Дочерняя компания Университета Карнеги – Меллона (Пенсильвания, США) разрабатывает клапан «MASA». Устройство представляет собой трубу с вшитыми створками из ПТФЭ для протезирования клапана лёгочной артерии у пациентов с врождёнными пороками, которым требуется восстановление выносящего тракта правого желудочка. Раннее исследование включило 16 пациентов со средним возрастом 1,7 года и положительными 6-месячными результатами [189].

Механические и биохимические свойства ПТФЭ вызывают немалый интерес исследователей и клиницистов. В качестве материала для имплантов пластины ПТФЭ впервые был описан в эксперименте с животными [117]. Затем из этого полимера были созданы искусственные створки клапана лёгочной артерии у пациентов с врожденными пороками [8], неохорды митрального клапана [57; 164], элементы реконструкции выносящего тракта правого желудочка [57; 105]. Преимущества использования ПТФЭ заключаются в его оптимально выраженных механических свойствах, таких как гибкость, упругость, эластичность, прочность [29]; высокой биосовместимости и устойчивости к дегенерации или кальцификации [8], а также экономической доступности. Экспериментальная работа Guanguyu Zhu и соавт., опубликован-

ная в 2015 году, демонстрирует значимость влияния термической обработки различных режимов на механические свойства створок ПТФЭ толщиной 0,1 мм производства GoreTex [66].

Перед ретроспективным многоцентровым исследованием, включившим 902 пациентов после протезирования выводного тракта правого желудочка и клапана лёгочной артерии трёхстворчатый кондуитом из ПТФЭ, была поставлена цель оценить отдаленные результаты данного вида реконструкции. Кондуит представляет собой сосудистый протез с тремя расширениями, соответствующими синусам клапана; 3 гибкие створки вшиты изнутри. Все элементы выполнены из ПТФЭ. Участники исследования перенесли операцию по поводу врождённых аномалий сердца в период с 2011 по 2015 годы, их средний возраст 3,9 лет. Средний срок отдаленного наблюдения составил 5,5 лет. По полученным данным, случаев смерти, связанных с кондуитом, не было. Средний показатель максимального градиента на протезе был $16,5 \pm 13,1$ мм рт. ст.; недостаточность в 95,9% случаев была незначительной. Замена кондуита была выполнена у 55 пациентов, из них у 3 пациентов из-за протезного эндокардита. Свобода от повторного вмешательства через 5 и 10 лет составляла 92,3% и 76,1% соответственно в группе пациентов с диаметром кондуита от 8 до 16 мм и 99,6% и 95,1% соответственно с большими диаметром (18–24 мм) [112].

Ben Zhang и соавт. опубликовали результаты доклинических испытаний транскатетерного протеза клапана лёгочной артерии *in vivo*. Устройство выполнено в виде баллон-расширяемого стеноза со створками из ПТФЭ толщиной 0,1 мм. Клапан имплантировали лабораторным овцам трансапикально, всего было выполнено 8 операций. Авторы сообщают результаты 4-недельного наблюдения. Все животные выжили, средний показатель пикового градиента на протезе составил 11,65 мм рт. ст. [191].

Таким образом, разработки в направлении развития синтетических полимеров в качестве материала для изготовления элементов протезов клапанов сердца являются перспективными и высокопотенциальными. Конструкции клапанов улучшаются по характеристикам антеградного потока и снижения градиента. Структурная

и поверхностная модификация материалов способствует разработкам более устойчивых к деградации элементов. Совершенствование методов изготовления обеспечивает качество и экономическую доступность синтетических полимеров. Модификации поверхности элементов постепенно помогают решать проблемы их тромбогенности и кальцификации для повышения долговечности клапанов. Гемодинамические характеристики протезов можно совершенствовать в дальнейшем, сводя к минимуму нагрузки на створки. Возможно, биосовместимость и гемодинамические параметры, а, следовательно, и долговечность клапана, могут быть улучшены за счет увеличения способности синтетической поверхности к эндотелизации [63]. Заглядывая вперед, можно полностью реализовать потенциал имплантируемых протезов путём интеграции собственных живых клеток организма реципиента в структуры синтетических клапанов.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Протокол исследования

Представленное исследование выполнено на клинической базе Кардиохирургических отделений 1 и 2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, город Пенза (далее – Центр). Работа представляет собой проспективное клиническое исследование. В него вошло 100 пациентов, перенёвших ТИАК с использованием системы «МедЛАБ-КТ» в период с ноября 2016 по январь 2019 гг.

План исследования был рассмотрен и утвержден локальным этическим комитетом Центра (Заседание этического комитета проходило 02.09.2015, протокол заседания № 39). Отбором пациентов для участия в исследовании занималась группа сотрудников Центра, включающая сердечно-сосудистых хирургов, врачей по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, врачей-кардиологов, рентгенологов – так называемая, мультидисциплинарная клиническая команда (Heart Team) с постоянной возможностью привлечения штатных и внештатных врачей других специальностей.

Показания к ТИАК выставлялись на основании актуальных Клинических рекомендаций по аортальному стенозу, составленных рабочей группой Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России и Всероссийского научного общества кардиологов и согласованных Научным советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Критериями включения в исследование служили: наличие критического аортального стеноза (площадь эффективного отверстия АК $\leq 1,0$ см², градиент ≥ 40 мм рт. ст., $V_{\max} \geq 4$ м/с), кальциноз АК, ожидаемая продолжительность жизни более 1 года, постоянное проживание пациента в определенном районе, отсутствие эндокардита АК, а также показаний к вмешательству на других клапанах сердца; согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда (ОИМ) в течение месяца до планируемого вмешательства; сердечная недостаточность, требующая инотроп-

ной поддержки; дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких (ИВЛ); наличие тромбов или опухоли в полостях сердца (по данным ЭхоКГ или КТ); инсульт и/или транзиторные ишемические атаки в течение 6 месяцев до вмешательства; ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года из-за сопутствующей экстракардиальной патологии; рассеянные злокачественные опухоли; выраженный неврологический дефицит; активный эндокардит; сепсис или другая активная инфекция на момент имплантации; предшествующее протезирование АК клапана; недостижимость пациента для наблюдения.

Также из исследования были исключены первые 20 пациентов, перенёвшие ТИАК системой «МедЛАБ-КТ» в Центре в течение 1 года от начала клинического использования данного транскатетерного протеза. Этот критерий был применён, поскольку период накопления первичного опыта ТИАК определенной хирургической бригадой как по данным отечественных и зарубежных исследований, так и соответственно нашему опыту, сопряжён со значительно более высоким уровнем нежелательных периоперационных инцидентов.

Всем пациентам была разъяснена суть клинических исследований, перечислены риски и вероятность их развития во время и после операции, объяснена необходимость проведения исследований в ближайшем и отдаленном периодах. Во всех случаях было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Предоперационное обследование включало сбор жалоб и анамнеза, осмотр, лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма и биохимический анализ крови) и инструментальные методы обследования, в которые входили ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, рентгенография органов грудной клетки, коронароангиография, КТ корня аорты и её восходящего отдела.

По итогам обследования была проведена оценка клинического состояния по таким показателем, как возраст, пол, индекс массы тела, недостаточность кровообращения по NYHA, наличие постинфарктного кардиосклероза, СД, мультифокального атеросклероза, хронической почечной недостаточности, нарушений ритма

сердца, ФВ ЛЖ, КДО, площадь эффективного отверстия АК, пиковый и средний градиенты на АК, ИММ, выраженность АН.

Для каждого пациента проведён расчёт риска оперативного вмешательства по шкалам EuroSCORE II и STS.

Первичными конечными точками исследования определены следующие события:

- смерть;
- ОИМ;
- мозговой инсульт (МИ);
- кровотечение;
- дислокация клапана или компонентов системы доставки;
- протезный эндокардит;
- дисфункции протеза клапана, такие как недостаточность за счёт транс- и паравальвулярной регургитации; стеноз; тромбоз клапана;
- почечная недостаточность;
- повреждение/травма сосудов;
- нарушения проводящей системы сердца.

Дополнительно собраны данные по эффективности клапана:

- уменьшение градиента давления на клапане в сравнении с дооперационными показателями;
- уменьшение объёмов регургитации до клинически незначимого уровня;
- безопасность и удобство в применении во время хирургической операции.

Диагноз ОИМ выставлялся по одному из следующих критериев:

- любой ОИМ, выявленный при аутопсии;
- подъем сегмента ST на ЭКГ, потребовавший чрезкожного вмешательства (ЧКВ) на коронарных артериях;
- подъем сегмента ST на ЭКГ, потребовавший введения тромболитиков;
- появление на ЭКГ новых патологических зубцов Q в 2 или более смежных отведениях с диагностически значимым повышением кардиоспецифических маркёров по данным анализов крови;

– диагностически значимое повышение кардиоспецифических маркёров при отсутствии новых зубцов Q на ЭКГ (без Q-ИМ).

МИ определялся одним из следующих критериев:

– очаговый неврологический дефицит продолжительностью ≥ 24 часов;
– очаговый неврологический дефицит продолжительностью менее 24 часов с выявленным с помощью одного из методов визуализации очага ишемии или кровоизлияния;

– неврологическое изменение, выявленное через 30 и более дней после события, классифицированное по шкале Ранкин в 2 или более баллов.

Значимое кровотечение соответствовало одному из приведённых обстоятельств:

– кровотечение, которое вызвало смерть;
– кровотечение, ставшее причиной увеличения срока госпитализации на 24 часа и более;

– кровотечение, требующее открытого хирургического или эндоваскулярного вмешательства;

– необходимость в переливании 3 и более доз эритроцитарных донорских препаратов в течение 24 или менее часов.

Почечная недостаточность определялась при хроническом диализе любого вида на срок более 30 дней. Исчисление срока проводилось с даты первого применения заместительной почечной терапии.

К повреждениям сосудов относились:

– гематома в месте пункции более 5 см в одном из размеров или артериовенозное соустье;

– расслоение или перфорация артерии, повлёкшие смерть, или нуждающиеся в незапланированном открытом хирургическом или чрезкожном вмешательстве (ЧКВ), или в переливании более 3 доз донорских препаратов крови, или ставшие причиной необратимых изменений в органе данного артериального бассейна.

Непосредственные результаты оценивались на госпитальном этапе в условиях стационара Центра. В отдалённом периоде результаты изучены по данным амбулаторного обследования в Приёмно-поликлиническом отделении Центра или в стационаре при повторной госпитализации, а также на основании информации, полученной при телефонном анкетировании. В отдалённом периоде оценивались выживаемость и свобода от возникновения МИ, а также гемодинамические параметры АК по данным ЭхоКГ.

Группу сравнения составили 100 участников, перенёсших открытое ПАК биологическим протезом. С 2009 по 2017 годы в Центре 247 пациентам с АС выполнено биологическое ПАК. Чтобы отобрать из общей когорты биологического ПАК (N = 247) пациентов для группы сравнения, сопоставимой по исходным клинико-демографическим показателям с исследуемой, был использован метод сопоставления «один к одному» PSM. Демографические, антропометрические и клинические характеристики общей группы открытого биологического ПАК до подбора по PSM и после него представлены в Таблице 1. Очевидно, что до PSM группы ТИАК и ПАК были не сопоставимы по большинству исходных параметров. После процедуры PSM было определено, что исследуемая группа и группа сравнения сопоставимы по большинству исходных клинико-демографических показателей (Таблица 1).

Таблица 1 – Исходные характеристики изучаемой группы и группы сравнения до и после применения метода PSM

	До PSM			После PSM		
	«МедЛАБ-КТ» (n = 100)	биоПАК (n = 247)	p	«Мед-ЛАБ-КТ» (n = 100)	биоПАК (n = 100)	p
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
Возраст, $\mu \pm \sigma$	73,3 \pm 4,8	67,2 \pm 5,7	0,000	73,3 \pm 4,8	72,2 \pm 3,1	0,06
Мужчин, n (%)	28 (28)	108 (43)	0,009	28 (28)	34 (34)	0,36
$\leq 24,9$ (норма)	7 (7)	52 (21)	0,002	7 (7)	14 (14)	0,11
25–29,9 (избыточный вес)	18 (18)	136 (55)	0,000	18 (18)	29 (29)	0,07
30–34,9 (ожирение I степени)	34 (34)	45 (18)	0,0013	34 (34)	44 (44)	0,15
35–39,9 (ожирение II степени)	24 (24)	10 (4)	0,000	24 (24)	10 (10)	0,0008

≥ 40 (ожирение III степени)	17 (17)	4 (2)	0,000	17 (17)	3 (3)	0,0001
-----------------------------	---------	-------	-------	---------	-------	--------

Продолжение таблицы 1

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
Класс сердечной недостаточности по NYHA						
I	0	14 (7)	0,01	0	2 (2)	0,15
II	12 (12)	140 (57)	0,000	12 (12)	21 (21)	0,86
III	79 (79)	86 (35)	0,000	79 (79)	74 (74)	0,4
IV	9 (9)	3 (1)	0,002	9 (9)	3 (3)	0,07
Артериальная гипертензия	88 (88)	161 (65)	0,000	88 (88)	94 (94)	0,14
Инсулинпотребный СД	28 (28)	49 (20)	0,1	28 (28)	25 (25)	0,63
ИБС, n	58 (58)	53 (21)	0,000	58 (58)	45 (45)	0,07
ПИКС, n	23 (23)	5 (2)	0,000	23 (23)	2 (2)	0,000
Мультифокальный атеросклероз, n	31 (31)	20 (8)	0,000	31 (31)	20 (20)	0,07
ХОБЛ, n	12 (12)	22 (9)	0,4	12 (12)	15 (15)	0,53
Почечная недостаточность	29 (29)	36 (15)	0,0026	29(29)	22 (22)	0,26
Шкала риска EuroSCORE, %, $\mu \pm \sigma$	10,4 \pm 3,8	8,5 \pm 3,3	0,000	10,4 \pm 3,8	9,5 \pm 2,9	0,06
Шкала риска STS, %, $\mu \pm \sigma$	9,9 \pm 5,1	8,1 \pm 4,4	0,001	9,9 \pm 5,1	8,8 \pm 3,7	0,08
Значение EuroSCORE выше 8%, n	59 (59)	47 (19)	0,000	59 (59)	46 (46)	0,07
Показатель STS выше 8%, n	54 (54)	42 (17)	0,000	54 (54)	41 (41)	0,06
Площадь эффективного отверстия АК, см ² , $\mu \pm \sigma$	0,6 \pm 0,2	0,7 \pm 0,2	0,000	0,6 \pm 0,2	0,61 \pm 0,3	0,8
Средний градиент на АК, мм рт. ст., $\mu \pm \sigma$	55,2 \pm 15,8	54 \pm 19,4	0,58	55,2 \pm 15,8	57,1 \pm 9,4	0,3
АН I ст., n	65 (65)	91 (37)	0,000	65 (65)	61 (61)	0,56
АН II ст., n	6 (6)	62 (25)	0,000	6 (6)	14 (14)	0,06
АН >II ст., n	0	47 (19)	0,000	0	3 (3)	0,08
Двустворчатый АК, n	5 (5)	82 (33)	0,000	5 (5)	12 (12)	0,07
ФВ ЛЖ, %, $\mu \pm \sigma$	53,9 \pm 13,1	58,4 \pm 11,1	0,0013	53,9 \pm 13,1	56,7 \pm 9,3	0,08
ФВ ЛЖ < 30%, n	4 (4)	7 (3)	0,64	4 (4)	7 (7)	0,35

ИММ, г/м ² , $\mu\pm\sigma$	157,7 \pm 50	145,7 \pm 43	0,02	157,7 \pm 50	146,3 \pm 39	0,07
--	----------------	----------------	------	----------------	----------------	------

2.2. Описание системы для ТИАК «МедЛАБ-КТ»

Протез клапана сердца для транскатетерной имплантации представляет собой баллон-расширяемый стент из нержавеющей стали с запирательным элементом в виде трёх лепестковых створок из пористого ПТФЭ толщиной 0,1 мм (Рисунок 1). Производятся протезы размеров 23, 25 и 27 мм.

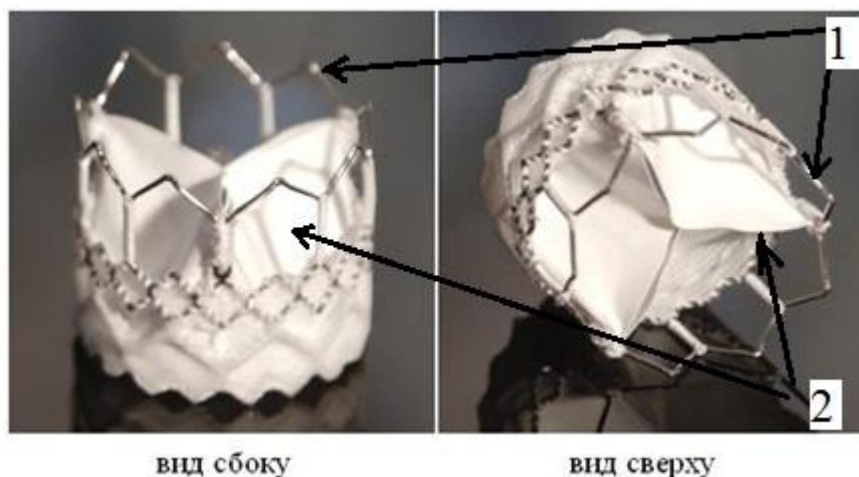


Рисунок 1 – Протез аортального клапана «МедЛАБ-КТ» (1 – баллон-расширяемый стент; 2 – створки из пластины ПТФЭ)

Проведены все необходимые испытания, подтверждено соответствие требованиям отечественных и международных стандартов. В частности, произведено численное моделирование напряжений, возникающих в стенте и створках клапана; проведены испытания на долговечность с помощью пульс дубликатора, эквивалентные 10 годам работы, которые подтвердили его гидродинамическую эффективность; выполнены пробы на биологическую безопасность и биосовместимость.

Для имплантации протеза разработано устройство доставки (Рисунок 2), которое дает дополнительные возможности по повышению точности его позиционирования в фиброзном кольце. С помощью кнопки на рукоятке производится дискретное перемещение клапана с шагом до 2 мм, а при помощи дополнительного микровинта обеспечивается мягкое перемещение в момент позиционирования. Используется баллон повышенного диаметра, благодаря чему при установке клапана происходит дополнительное расширение дистальной и проксимальной кромок

стента, что способствует надежному зацеплению клапана в фиброзном кольце и снижает вероятность возникновения фистул.



Рисунок 2 – Система доставки (1 – рукоятка; 2 – интродьюсер)

Также создана оригинальная система раздувания баллона, состоящая из пневматического шприца, источника сжатого воздуха и соединяющего их регулятора давления. Шприц-манометр (инфлятор), наполнение которого происходит жидкостью без воздуха, приводится в движение пневматическим давлением. В качестве источника сжатого воздуха может использоваться компрессор или блок медицинских газов. Рассчитанное значение давления устанавливается с помощью регулятора. Шприц управляется посредством ножной пневмопедали, которая имеет два рабочих положения с автоматическим возвратом в исходное положение (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Шприц-манометр (инфлятор) (2) с педалью управления (1)

При нажатии на педаль устройство выталкивает заданный объем жидкости при контролируемом давлении в систему доставки, в результате чего происходит

равномерное расширение баллона с клапаном до заданного размера. После раскрытия клапана хирург отпускает педаль, поршень шприца перемещается в исходное положение, жидкость из системы уходит обратно в шприц, а баллон сжимается.

2.3. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Большинство пациентов обеих групп были женского пола. Средний возраст в группе ТИАК составил $73,4 \pm 4,8$; самому молодому участнику было 59 лет, максимальный возраст – 82 года. В группе ПАК эти показатели определены соответственно: $72,2 \pm 3,1$; 65 и 77 лет. Большая часть относилась к группе пожилого возраста по классификации Всемирной организации здравоохранения. (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение по возрастным группам по классификации Всемирной организации здравоохранения в группах ТИАК и ПАК

<i>Возрастная группа</i>	«МедЛАБ-КТ» (n = 100)	% (95%-й ДИ)	биоПАК (n = 100)	% (95%-й ДИ)	<i>p</i>
Средний (45–59 лет)	1	1 (0,2–5)	0	0	0,32
Пожилой (60–74 лет)	86	86 (78–91)	92	92 (85-96)	0,17
Старческий (75–90 лет)	13	13 (8–21)	8	8 (4-15)	0,25

Антропометрические данные изучены по индексу массы тела (ИМТ). Распределение по данному признаку отражено в Таблице 3.

Таблица 3 – Антропометрические данные в группах ТИАК и ПАК

<i>ИМТ</i>	«МедЛАБ-КТ» (n = 100)	% (95%-й ДИ)	биоПАК (n = 100)	% (95%-й ДИ)	<i>p</i>
≤ 24,9 (норма)	7	7 (3–14)	14	14 (8-22)	0,11
25–29,9 (избыточный вес)	18	18 (12–27)	29	29 (21-38)	0,07
30–34,9 (ожирение I степени)	34	34 (25–44)	44	44 (35-54)	0,15
35–39,9 (ожирение II степени)	24	24 (17–33)	10	10 (5-17)	0,0008
≥ 40 (ожирение III степени)	17	17 (11–26)	3	3 (1-8)	0,0001

Функциональный класс хронической недостаточности кровообращения классифицирован по NYHA на основании результатов теста шестиминутной ходьбы. Распределение по классам представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение по классам сердечной недостаточности по НУНА в группах ТИАК и ПАК

Функциональный класс	«МедЛАБ-КТ» (n = 100)	% (95%-й ДИ)	биоПАК (n = 100)	% (95%-й ДИ)	p
I	0	0	2	2 (0,5-7)	0,15
II	12	12 (7–20)	21	21 (14-30)	0,09
III	79	79 (70–86)	74	74 (65-82)	0,4
IV	9	9 (5–16)	3	3 (1-8)	0,07

Сопутствующая ИБС была выявлена у 58 (58%) пациентов, 23 из них в прошлом перенесли ИМ. Троим пациентам (3%) ранее выполнялось АКШ, 34 (34%) ЧКВ на коронарных артериях.

Значимые формы аритмий, такие как постоянная и пароксизмальная формы фибрилляция предсердий, частые желудочковые экстрасистолы отмечены в 9 (9%) случаях.

Мультифокальный атеросклероз, то есть значимое атеросклеротическое поражение более чем одного артериального бассейна, имелось у 31 (31%) пациента.

Сахарным диабетом страдали 28 (28%) участников.

Хроническая болезнь почек (ХБП) была выявлена у 29 (29%) больных.

Хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) страдали 12 (12%) пациентов. Сопутствующая патология пациентов в группах исследования и сравнения отражена в Таблице 5.

Таблица 5 – Коморбидность в группах ТИАК и ПАК

Показатель	«МедЛАБ-КТ» (n = 100)	% (95%-й ДИ)	биоПАК (n = 100)	% (95%-й ДИ)	p
Возраст, $\mu\pm\sigma$	73,3 \pm 4,8	(72,3–74,2)	72,2 \pm 3,1	(71,6-72,8)	0,06
Мужской пол, n	28	28 (20–37)	34	34 (25-44)	0,36
Артериальная гипертензия	88	88 (80–93)	94	94 (87-97)	0,14
ИБС, n	58	58 (48–67)	45	45 (36-55)	0,07
ПИКС, n	23	23 (16–32)	2	2 (0,5-7)	0,000
Мультифокальный атеросклероз, n	31	31 (23–41)	20	20 (13-29)	0,07

Предшествующий МИ	7	7 (3–14)	4	4 (2-10)	0,35
Значимые аритмии сердца	9	9 (5–16)	13	13 (8-21)	0,37
ХОБЛ, n	12	12 (7–20)	15	15 (9-23)	0,53
Сахарный диабет, n	28	28 (20–37)	25	25 (18-34)	0,63
ХБП, n	29	29 (21–39)	22	22 (15-31)	0,26
После операций на сердце (АКШ)	3	3 (1–8)	0	-	0,08
Предшествующее ЧКВ	34	34 (25–44)	20	20 (13-29)	0,03

Риск хирургического вмешательства насчитывался по шкалам EuroSCORE и STS, средние значения и распределение по группам риска приведены в Таблице 6. Большинство пациентов относились к группе высокого риска.

Таблица 6 – Распределение по уровням прогнозируемого хирургического риска в группах ТИАК и ПАК

Показатель	«МедЛАБ-КТ» (n = 100)	% (95%-й ДИ)	биоПАК (n = 100)	% (95%-й ДИ)	p
Шкала риска EuroSCORE, %, $\mu \pm \sigma$	10,4 \pm 3,8	(9,6–11,1)	9,5 \pm 2,9	(8,9-10,1)	0,06
Шкала риска STS, %, $\mu \pm \sigma$	9,9 \pm 5,1	(8,9–10,9)	8,8 \pm 3,7	(8,1-9,5)	0,08
Показатель EuroSCORE \leq 4%	0	-	2	2 (0,5-7)	0,15
Показатель STS \leq 4%	0	-	3	3 (1-8)	0,08
Показатель EuroSCORE в диапазоне 4–8%, n	41	41 (32–51)	52	52 (42-61)	0,12
Показатель STS в диапазоне 4–8%, n	46	46 (37–56)	56	56 (46-65)	0,16
Показатель EuroSCORE \geq 8%	59	59 (49–68)	46	46 (37-56)	0,07
Показатель STS \geq 8%	54	54 (44–63)	41	41 (32-51)	0,06

2.4. Методы обследования

Всем участникам в дооперационном периоде проведён комплекс исследований, включавший функциональные тесты, лабораторные и инструментальные методы.

Тест с шестиминутной ходьбой выполнялся врачом кардиологом для объективизации функционального статуса пациента. Больному ставится задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин (по измеренному и размеченному через 1 м коридору в своём собственном темпе), после чего пройденное расстояние регистрируется. Пациентам разрешено останавливаться и отдыхать во время теста; они должны возобновлять ходьбу, когда сочтут это возможным. Перед началом и в конце теста оценивают одышку по шкале Борга и пульс.

В лаборатории выполнялись общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи.

Инструментальное обследование включало в себя ЭКГ, ультразвуковые методы исследования сосудов (УЗИ артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий) и сердца (ЭхоКГ), рентгенографию органов грудной клетки, коронароангиографию, а также КТ корня аорты.

ЭКГ регистрировалась в 12 стандартных отведениях. Анализировались характер ритма и проводимости сердца, признаки ишемии, рубцового поражения, гипертрофии миокарда. Перед подачей больного в операционную проводили контрольное ЭКГ исследование. После операции ЭКГ оценивались в сравнении с предоперационными, с учетом возможных послеоперационных изменений.

Всем больным перед оперативным вмешательством выполнялось УЗИ брахиоцефальных артерий. При выявлении значимых стенозов и наличии показаний к вмешательству на каротидном бассейне консилиумом принималось решение о сроках этапного хирургического лечения.

УЗИ артерий нижних конечностей позволяло выявить наличие и оценить степень поражения аорто-бедренного сегмента, а также такие морфологические особенности, как извитость и ангуляция артерий. Эти сведения необходимы при осуществлении пункционного бедренного артериального доступа.

2.5. Оценка степени стеноза аортального клапана и морфофункционального состояния левого желудочка

Всем пациентам до операции выполнялась ЭхоКГ на аппарате «Vivid 7 Pro». Данное исследование позволяло оценить наличие и степень АН, площадь эффективного отверстия АК, градиент давления на нём, V_{max} – то есть показатели, являющиеся основными функциональными критериями наличия и степени АС. Также с помощью данного вида обследования проведена оценка состояния ЛЖ: получены значения КДО, ФВ ЛЖ, ИММ ЛЖ, наличие и локализация зон нарушения сократимости. Кроме того, ЭхоКГ является основным инструментальным методом, на основании которого могут быть выявлены или исключены пороки других клапанов сердца, нарушение сократимости правого желудочка, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, тромбы и опухоли полостей сердца и интраперикардальных отделов магистральных сосудов, аневризма восходящего отдела аорты, патологическое содержимое или образования полости перикарда – то есть состояния, являющиеся критериями исключения из данного исследования, или способные повлиять на хирургическую тактику и ход операции.

КТ проводилась с целью детальной оценки морфологии корня аорты. Использовался томограф «Siemens Somatom Sensation 64». На основании этого обследования выявлялся кальциноз АК и его степень, количество створок АК, их размер и взаимное расположение. Данные КТ являлись приоритетным основанием для оценки диаметра фиброзного кольца АК, и, соответственно, для выбора размера протеза. Использовался следующий протокол проведения КТ сердца и грудной аорты:

- положение пациента – лёжа на спине;
- направление исследования – от головы к ногам;
- томограмма – фронтальная;
- использовалась ретроспективная кардиосинхронизация для возможности выполнения реконструкций в различные фазы сердечного цикла;

– объём исследования – от уровня устьев артерий дуги аорты до верхушки сердца;

– режим проведения томографии – спиральный;

– фазы исследования – нативная, артериальная;

– толщина томографического среза – 0,5–0,625 мм;

– контрастирование достигалось болюсным введением контрастного препарата со скоростью 4,5–6,0 мл/с;

– объём контрастного препарата – 100 мл;

– задержка дыхания – на глубине вдоха или выдоха.

Для обработки изображений использовались многоплоскостные реконструкции устьев КА и фиброзного кольца АК. Визуализация достигалась с применением методики построения объёмных изображений – объёмного рендеринга.

По данным, полученным при КТ, был проведён анализ следующих параметров:

– диаметр фиброзного кольца;

– количество створок АК;

– степень кальциноза элементов корня и восходящего отдела аорты;

– расстояние от фиброзного кольца до устьев КА;

– диаметр выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ);

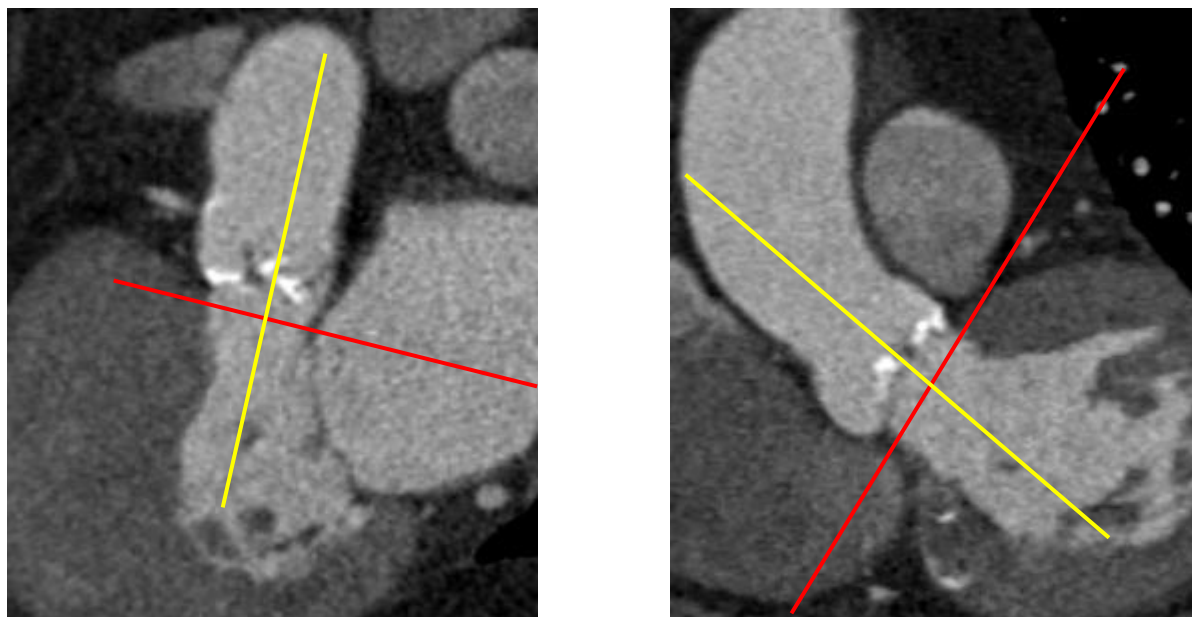
– высота синусов Вальсальвы;

– диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы;

– диаметр аорты на уровне синотубулярного сочленения;

– диаметр восходящего отдела аорты.

Уровень фиброзного кольца АК являлся «базовой линией» для измерений. «Базовая линия» выставлялась по двум взаимно перпендикулярным плоскостям: сагиттальной и коронарной (Рисунок 4).



Примечание: красная линия – проекция коронарной плоскости, жёлтая – сагиттальной

Рисунок 4 – КТ корня аорты

Измерения фиброзного кольца АК выполнялись в коронарной плоскости. Производилась оценка горизонтального и перпендикулярного ему вертикального размеров, а также двух взаимно перпендикулярных косых размеров (Рисунок 5). Итоговый размер фиброзного кольца определялся по среднему арифметическому этих четырёх размеров. Измерение расстояний от фиброзного кольца АК до устьев КА проводилось от «базовой линии» до нижнего полюса каждого из устьев КА (Рисунок 6).



Примечание. Жёлтые линии – 4 взаимно перпендикулярных отрезка, по среднему арифметическому значению длины которых определялся размер фиброзного кольца АК

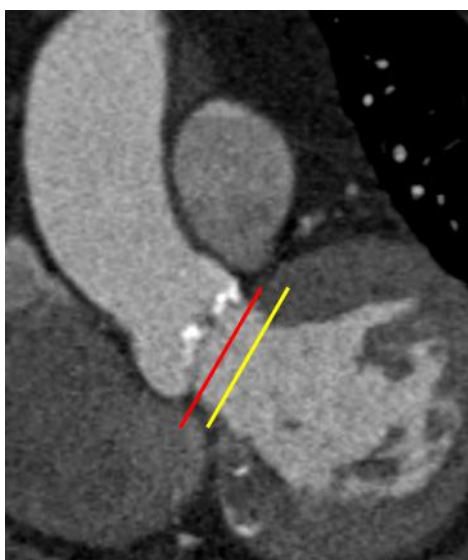
Рисунок 5 – Компьютерная томография корня аорты



Примечание. Желтая линия – отрезок, длина которого соответствует расстоянию от фиброзного кольца АК до устьев КА, красная – уровень базовой линии

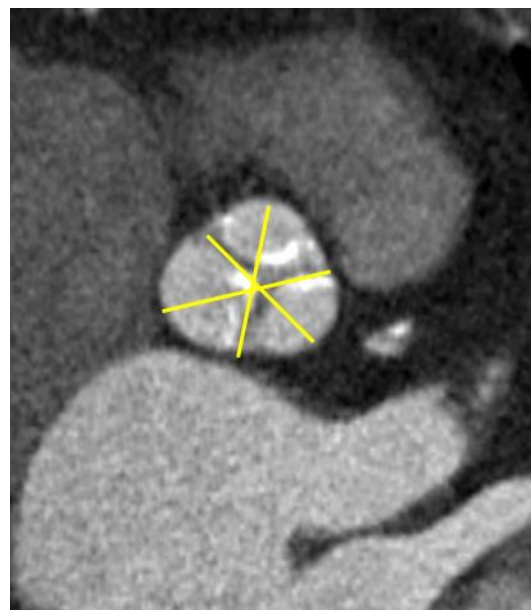
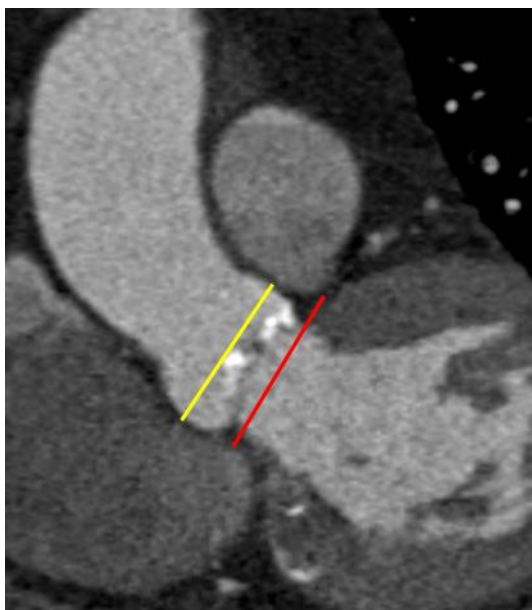
Рисунок 6 – Компьютерная томография корня аорты

Значение одного из показателей менее 10 мм считалось противопоказанием к ТИАК из-за высокого риска перекрытия устья КА при имплантации стент-протеза. Измерение диаметра ВТЛЖ выполнялось на 6 мм ниже «базовой линии» и параллельно ей (Рисунок 7). Размер корня аорты на уровне синусов Вальсальвы определялся по среднему арифметическому длин трех отрезков, проведенных от каждой комиссуры к наиболее удаленной точке противоположного синуса (Рисунок 8).



Примечание. Желтая линия – проекция плоскости, в которой измерялся диаметр ВТЛЖ, красная – уровень базовой линии

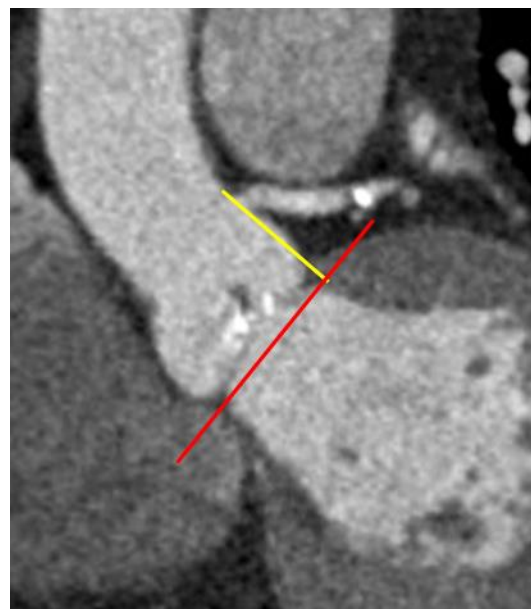
Рисунок 7 – Компьютерная томография корня аорты



Примечание. Желтым цветом указаны отрезки, по среднему арифметическому которых определялся размер аорты на уровне синусов Вальсальвы, красная – уровень базовой линии.

Рисунок 8 – Компьютерная томография корня аорты

Высота синусов Вальсальвы определялась длинами перпендикулярных «базовой линии» отрезков от фиброзного кольца до синотубулярного гребня на уровне правой и левой КА (Рисунок 9).



Примечание. Желтые линии – отрезки, определяющие высоту синусов Вальсальвы, красная – уровень базовой линии

Рисунок 9 – Компьютерная томография корня аорты

Диаметр восходящего отдела аорты оценивался на 45 мм выше «базовой линии» (Рисунок 10).



Примечание. Желтая линия – уровень измерения диаметра восходящего отдела аорты, красная – уровень базовой линии

Рисунок 10 – Компьютерная томография корня аорты

2.5.1. Морфологические критерии отбора пациентов для проведения транскатетерной имплантации протеза аортального клапана по данным компьютерной томографии сердца и корня аорты

Возможность ТИАК «МедЛАБ-КТ» определялась наличием совокупности следующих критериев:

1) кальцинированный АС;

2) расстояние от уровня фиброзного кольца АК до устьев КА не менее 10 мм.

При низком расположении одного из них или обоих устьев велик риск окклюзии вследствие перекрытия элементом протеза или нативной створкой, поджатой стентом клапана;

3) диаметр кольца АК не менее 18 мм и не более 25 мм (Таблица 7).

Таблица 7 – Подбор размера протеза «МедЛАБ-КТ» по диаметру фиброзного кольца АК

<i>Диаметр фиброзного кольца АК, мм</i>	<i>Размер протеза «МедЛАБ-КТ»</i>
18,5–20,5	23
21,0–22,5	25
23–25	27

К противопоказаниям к ТИАК «МедЛАБ-КТ» были отнесены следующие морфологические критерии:

- 1) неклапанный аортальный стеноз;
- 2) ширина восходящей аорты более 43 мм;
- 3) ширина корня аорты на уровне синусов Вальсальвы менее 27 мм;
- 4) кальцинат больших размеров в основании левой или правой коронарных створок (угроза смещения кальцината со сдавлением устья коронарной артерии при раздувании баллона);
- 5) высота синусов Вальсальвы менее 15 мм;
- 6) наличие внутрисердечных новообразований, тромбов или вегетаций.

2.6. Протокол операции

Во всех случаях ТИАК выполнялась трансапикальным доступом. Все операции выполнены в гибридной операционной Центра под эндотрахеальным наркозом. Операционная оснащена ангиографом «Siemens Axiom Artis dTC», аппаратами УЗИ, искусственного кровообращения (АИК), установкой для аутоинфузии крови Селл Сэйвер, хирургическим электрокоагулятором. Интраоперационно выполнялась чрезпищеводная ЭхоКГ. Положение пациента: на спине с небольшим валиком под левый бок (Рисунок 11).



Примечание. 1 – аппарат УЗИ; 2 – ангиограф. Пациент в состоянии комбинированного наркоза, уложен на операционный стол (3)

Рисунок 11 – Гибридная операционная, подготовленная для выполнения ТИАК

С помощью трансторакальной ЭхоКГ была установлена и отмечена проекция верхушки сердца на поверхность грудной стенки (Рисунок 12). Выполнялась обработка операционного поля в левой грудной, предгрудинной, обеих паховых и передних бедренных областях. Осуществлялась пункция обеих общих бедренных артерий и общей бедренной вены справа, установка интродьюсеров 6 F. Один из артериальных бедренных доступов необходим для выполнения аортографии и коронарографии (при наличии показаний), второй артериальный и венозный интродьюсеры нужны для возможности экстренной периферической канюляции и подключения АИК в случае развития интраоперационных осложнений, требующих начала искусственного кровообращения (ИК).

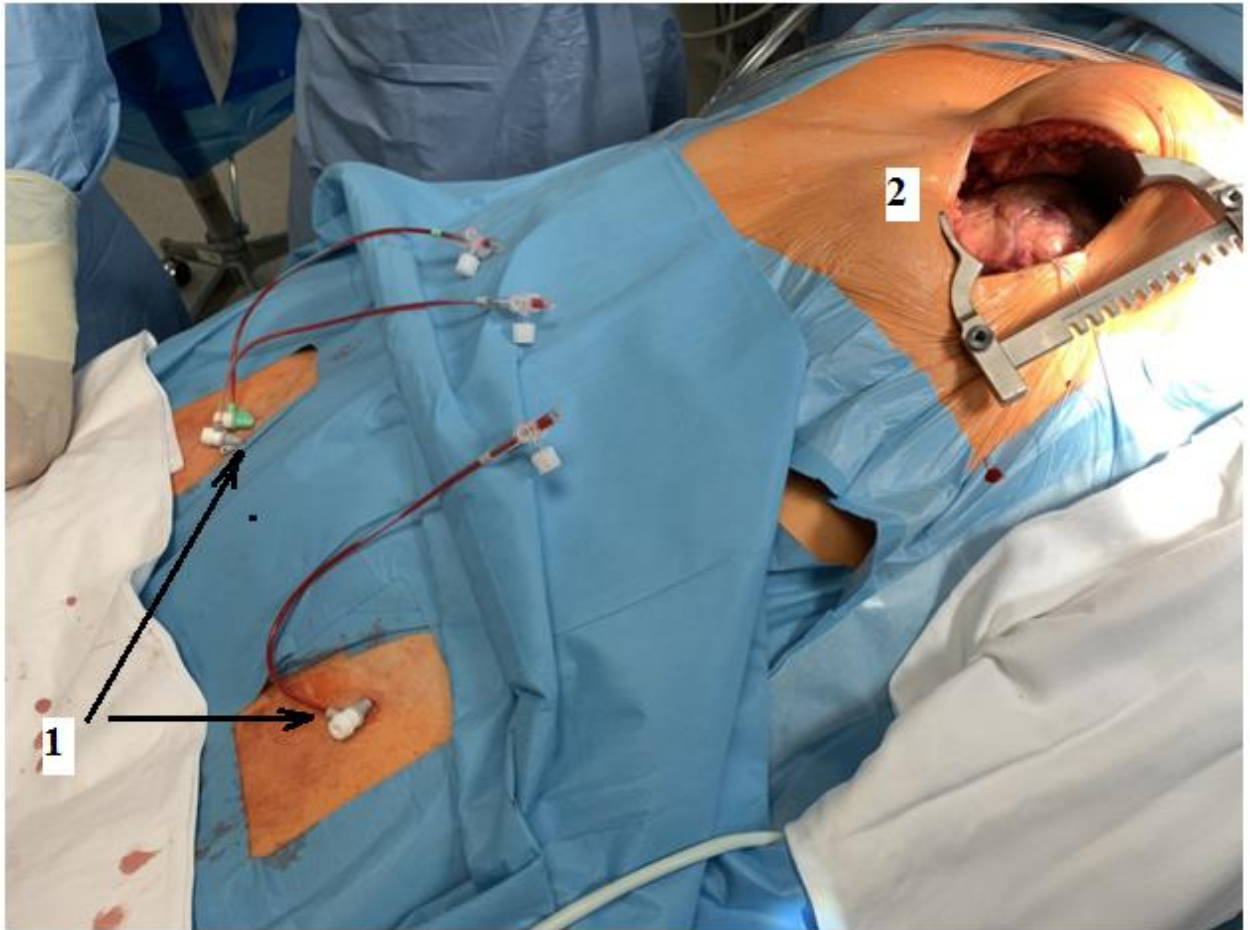


Примечание. 1 – проекция верхушки ЛЖ

Рисунок 12 – Положение пациента на операционном столе

Катетер PigTail проводился и устанавливался в восходящем отделе аорты. Выполнялась аортография с выбором проекции, при которой все синусы Вальсальвы расположены в одной плоскости и хорошо видны оба устья КА. В левом межреберье в проекции верхушки ЛЖ производилась передне-боковая торакотомия, далее перикардиотомия, установка миниторакотомного ранорасширителя, подшивание эпикардиальных электродов для временной желудочковой стимуляции (Рисунок 13). На область верхушки ЛЖ строго вокруг её миокардиального завитка, избегая захвата ствола передней нисходящей артерии, тотчас латеральнее последней накладывался двойной кисетный шов полипропиленовой нитью 2/0 с иглой длиной 30 мм на фетровых прокладках. В случаях, когда избыточная эпикардиальная клетчатка верхушки ЛЖ мешала точному определению её центра, хирург ориентировался по передней межжелудочковой борозде и на пальпаторные данные. После гепариниза-

ции под контролем флюороскопии пунктировалась верхушка ЛЖ в центре кисетного шва, мягкий диагностический проводник проводился в восходящий отдел аорты.



Примечание. Выполнен хирургический доступ к верхушке ЛЖ (2), установлены интродьюсеры в бедренные сосуды (1)

Рисунок 13 – Вид операционной раны

Установка интродьюсера 6 F. По проводнику проводился диагностический катетер JR в нисходящий отдел аорты. Смена мягкого проводника на жёсткий. Смена интродьюсера 6F на 24 F (Рисунок 14).

При высокочастотной стимуляции (180 в 1 мин.) выполнялась баллонная вальвулопластика стеноза АК. Контроль динамики АН с помощью чреспищеводной ЭхоКГ. Через интродьюсер вводилась система доставки с обжатым на баллоне протезом в фиброзное кольцо АК с тщательной профилактикой аэроэмболии, под контролем флюороскопии осуществлялось позиционирование протеза. Высокочастотная кардиостимуляция 180 в 1 мин. Имплантация стента протеза раздуванием баллона, экспозиция 5 секунд (Рисунок 15).

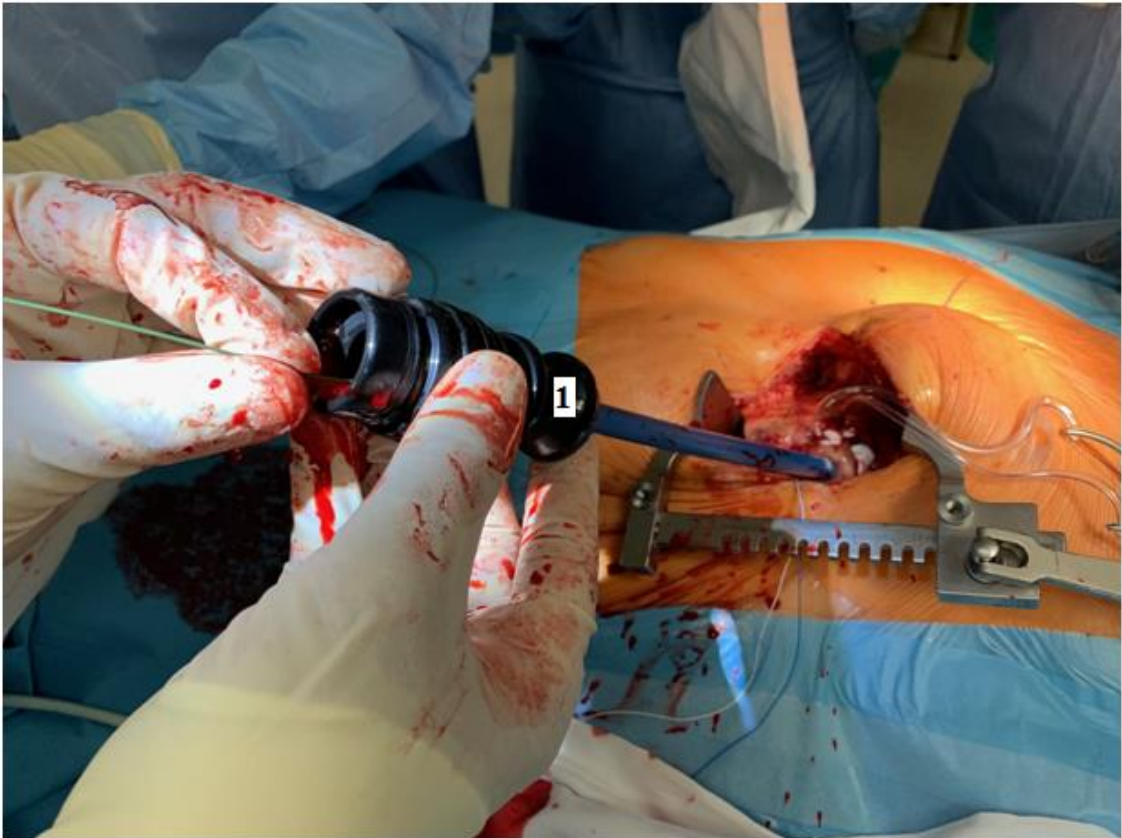
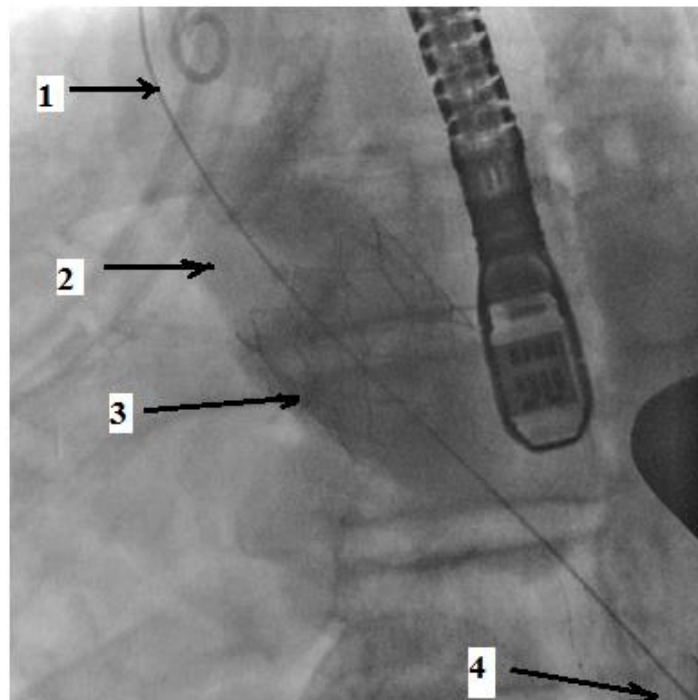


Рисунок 14 – Вид операционной раны.
Интродьюсер 24 F (1) установлен в полость ЛЖ



Примечание. 1 – жесткий проводник в восходящем отделе аорты; 2 – баллон в момент раздувания; 4 – интродьюсер

Рисунок 15 – Флюороскопия корня аорты в момент имплантации стент-протеза (3)
Затем удаление системы доставки, место пункции ЛЖ закрывалось затягиванием кисетных швов (Рисунок 16). Выполнялись контрольные аортография и

ЭхоКГ: оценка проходимости КА (Рисунок 17), работы запирающего элемента протеза АК, наличие транс- и правальвулярной АН за счёт фистул, динамика сократительной способности миокарда

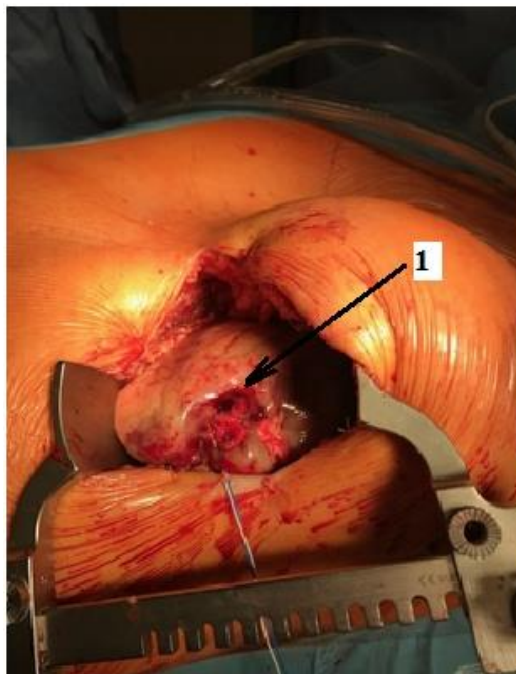


Рисунок 16 – Вид операционной раны. Место пункции верхушки ЛЖ после удаления интродьюсера. Затянуты кисетные швы на фетровых прокладках (1)

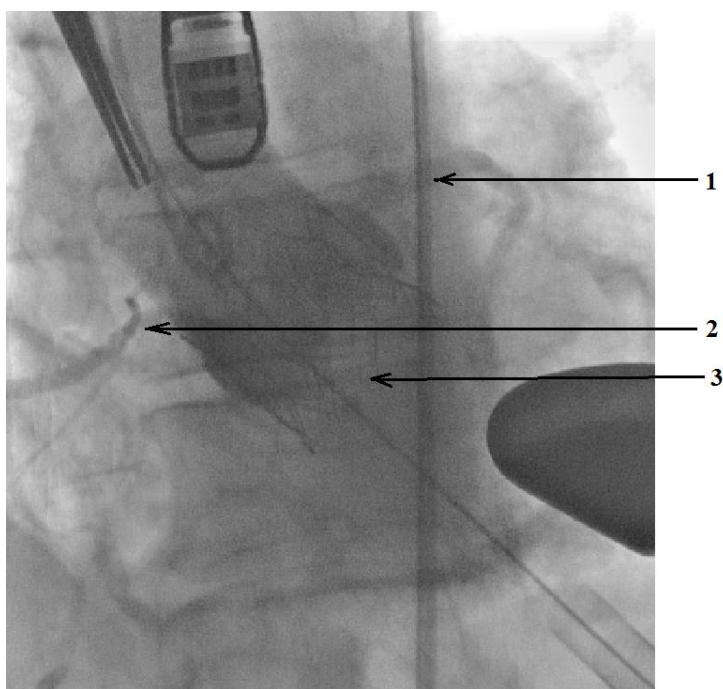
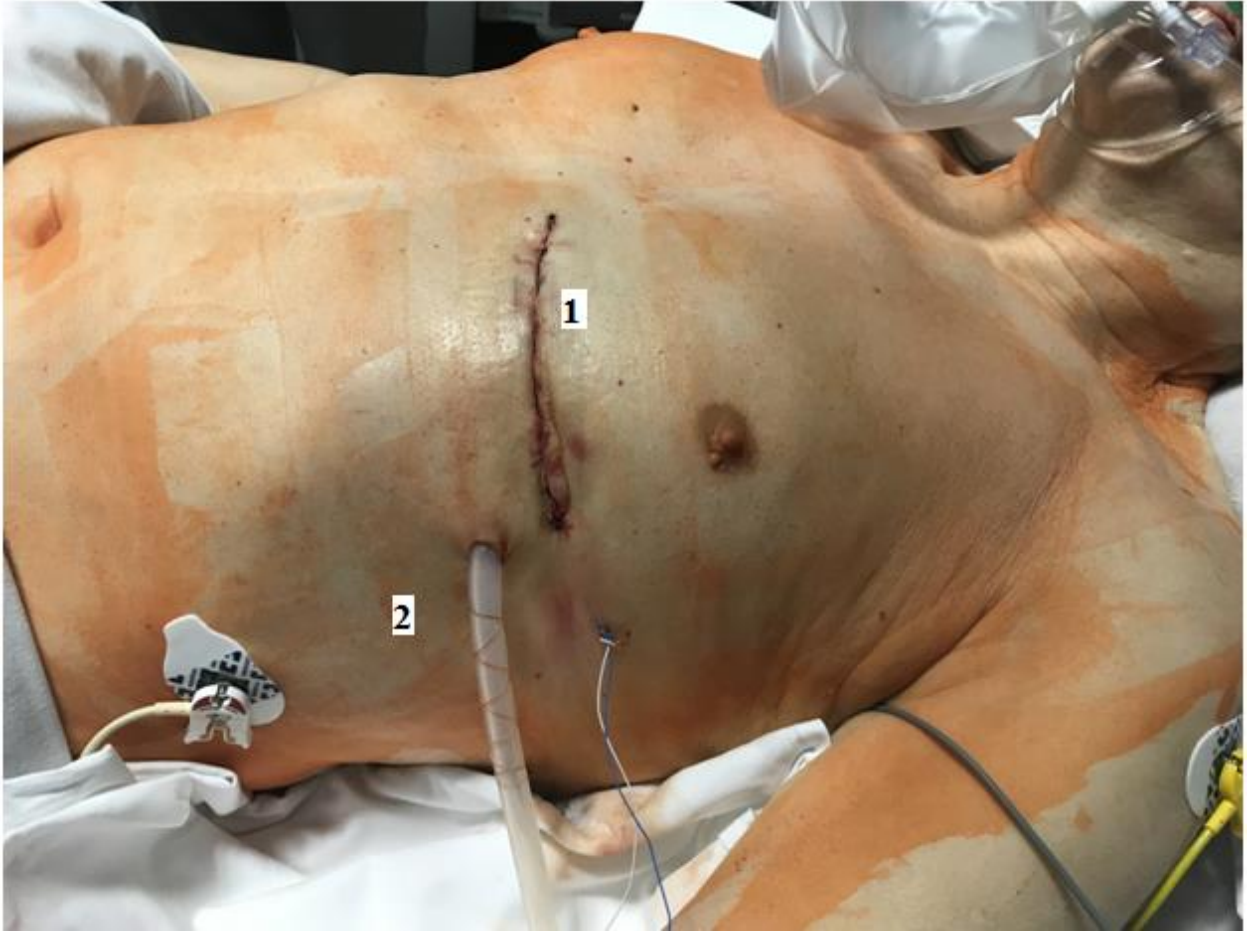


Рисунок 17 – Контрольная аортография после имплантации протеза АК (3).

Левая (1) и правая (2) КА проходимы

Далее хирургический гемостаз, дренирование, послойное ушивание операционной раны (Рисунок 18).



Примечание. 1 – кожный шов; 2 – дренаж послеоперационной раны

Рисунок 18 – Вид области хирургического доступа после операции

2.7. Анестезиологическое обеспечение

Перед операцией выполнялась премедикация с использованием Атропина, Фентанила. Вмешательства во всех случаях проведены под общим интубационным наркозом с ИВЛ. Использовался аппарат «Dräger Primus», режим вентиляции VCV кислородно-воздушной смесью под контролем кислотно-щелочного состояния, газового и электролитного состава артериальной и венозной крови, гематокрита. Интраоперационно и в послеоперационном периоде выполнялся инвазивный мониторинг артериального и центрального венозного давления, с этой целью проводились пункции лучевой артерии и внутренней яремной или подключичной вены, использовался монитор «Philips». Также осуществлялся мониторинг ЭКГ в 5 отведениях. Для неинвазивного непрерывного мониторинга церебральной оксиметрии использовался 2-канальный церебральный оксиметр. Накладывались кожные электроды для проведения экстренной дефибрилляции.

Индукция проводилась введением Пропафола, Фентанила, Эсмерона. Основной наркоз поддерживали внутривенным введением Фентанила 0,02–0,04 мкг/кг/мин и ингаляцией Севорана. Перед пункцией верхушки ЛЖ вводили гепарин из расчета 3 мг/кг, который инактивировался введением протамина-сульфата после удаления интродьюсера из ЛЖ.

Сосудистый доступ для возможного периферического подключения ИК обеспечивался превентивно. С этой целью пунктировались общие бедренные артерия и вена слева, и устанавливались интродьюсеры 6F для возможной экстренной пункционной периферической канюляции. Использовали армированные артериальную 18F и венозную 23F канюли для периферического подключения. Подготовленный к работе АИК с набором магистралей был готов к немедленному использованию.

2.8. Пред- и послеоперационное ведение пациентов

На ночь перед операцией назначали Феназепам в дозе 0,0025 г. С целью создания антибактериального фона во время периоперационного периода вводили антибиотик широкого спектра действия (цефалоспорины 2-го поколения) за 1 час до кожного разреза.

В послеоперационном периоде пациенты находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где после прекращения действия наркоза были экстубированы, переведены на самостоятельное дыхание, получали инфузионную, кардио- и вазотропную, гастропротективную терапию, обезболивание, антикоагулянты, антибактериальную терапию в течение 48 часов, а также элементы ранней физической реабилитации. После перевода из ОРИТ в общую палату кардиохирургического отделения пациенты получали антикоагулянтную терапию (непрямые и прямые антикоагулянты до достижения целевого уровня Международного нормализованного отношения (МНО)), обезболивание и противовоспалительные препараты (при наличии показаний), гастропротективную терапию, антиагреганты (по показаниям), посещали занятия физической реабилитации. При выписке всем па-

циентам в обязательном порядке назначались непрямые антикоагулянты (Варфарин) с рекомендациями поддержания МНО в пределах 2,0–3,0 на срок 3 месяца с последующим переходом на моноантиагрегантную терапию.

2.9. Статистический анализ

Количественные переменные представлены в виде средних величин μ (\pm стандартное отклонение σ) в случае правильного распределения и в виде медиан Md (первый квартиль – третий квартиль Q_1 – Q_3) при неправильном распределении; их сравнение проведено с помощью критерия Стьюдента. Нормальность распределений данных проверена с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Для бинарных данных характеристики представлены в виде: процент (нижняя граница 95%-го ДИ – верхняя граница 95%-го ДИ) с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного теста Фишера и критерия хи-квадрат. Выживаемость изучена с помощью множительной оценки по методу Каплана – Мейера. Различия в наступлении различных событий в группах оценивалось с помощью логарифмического рангового критерия.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика порока аортального клапана в группе исследуемых пациентов

Все пациенты имели приобретенный АС с кальцинозом створок АК, переходящим на фиброзное кольцо. По данным КТ двустворчатый АК был выявлен у 5 (5%) пациентов. АН I степени до операции отмечена у 65 (65%), II степень АН была в 6 (6%) случаях. Средний показатель пикового градиента на АК был $95,16 \pm 21,2$ мм рт. ст., среднего градиента $55,2 \pm 15,8$ мм рт. ст. Среднее значение площади эффективного отверстия АК для группы составило $0,6 \pm 0,2$ см². Таким образом, критический АС был общим признаком для исследуемой группы.

Медиана показателя ИММ по данным ЭхоКГ составила $157,7 \pm 50$ г/м², что говорит о гипертрофии миокарда. Однако у 3 пациентов отмечено снижение ФВ ЛЖ ниже 30%, что в данном случае является признаком развития декомпенсации АС. Функциональные и морфологические характеристики исходного состояния АК и ЛЖ приведены в Таблице 8.

Таблица 8 – Дооперационные показатели ЭхоКГ и КТ

Показатель	«МедЛАБ-КТ» (n = 100)	% (95%-й ДИ)	биоПАК (n = 100)	% (95%-й ДИ)	p
Площадь эффективного отверстия АК, см ² , $\mu \pm \sigma$	$0,6 \pm 0,2$	0,56–0,63	$0,61 \pm 0,3$	(0,55-0,67)	0,8
Gmean, мм рт. ст., $\mu \pm \sigma$	$55,2 \pm 15,8$	52,1– 58,3	$57,1 \pm 9,4$	(55,2-59,0)	0,3
АН I степени, n	65	65 (55–74)	61	61 (51-70)	0,56
АН II степени, n	6	9 (5–16)	14	14 (8-22)	0,06
АН > II степени, n	0	–	3	3 (1-8)	0,08
Двустворчатый АК, n	5	5 (2–11)	12	12 (7-20)	0,07
ФВ ЛЖ, %, $\mu \pm \sigma$	$53,9 \pm 13,1$	51,1–56,7	$56,7 \pm 9,3$	(54,9-58,5)	0,08
ФВ ЛЖ < 30%, n	4	4 (2–10)	7	7 (3-14)	0,35
ИММ, г/м ² , $\mu \pm \sigma$	$157,7 \pm 50$	147,8–167,6	$146,3 \pm 39$	(138,6-154,0)	0,07

3.2. Инциденты, связанные с протезом и системой доставки в группе транскатетерной имплантации аортального клапана

Случаев дислокации протеза непосредственно во время имплантации не отмечено. 1 (1%) случай дислокации наблюдался на 6-е сутки после операции, произошла миграция протеза в ВТЛЖ. Миграция клапана произошла после реанимационных мероприятия – непрямого массажа сердца по поводу острой сердечной недостаточности на фоне желудочковых нарушений ритма. Данное событие потребовало срочной реоперации – протезирования АК открытым хирургическим методом. Во время реоперации мигрировавший протез эксплантирован, осмотр показал, что стент протеза был деформирован в результате реанимационных мероприятиях. Данное событие повлияло на тактику послеоперационного ведения пациентов: принято решение в случае развития острой сердечной недостаточности отказаться от непрямого массажа сердца, а сразу в условиях палаты экстренно выполнить реторакотомию для прямого массажа ЛЖ и параллельно готовиться к подключению АИК.

Случаев протезного эндокардита, тромбоза элементов протеза на госпитальном этапе не отмечено.

3.3. Непосредственные клинические и гемодинамические эффекты

В группе ТИАК отмечено 2 (2%) летальных исхода в результате острого ИМ. Один из них развился вследствие острой окклюзии левой КА. Механизм данного инцидента заключался в перекрытии устья артерии нативной створкой АК, поджатой раскрывшимся стентом протеза. Данное состояние было выявлено при контрольной аортографии во время имплантации стент-протеза. В экстренном порядке была проведена конверсия в стернотомию, выполнено АКШ, однако пациент скончался интраоперационно в результате левожелудочковой недостаточности.

Второй острый ИМ произошёл в результате дистальной эмболии передней нисходящей артерии кальцинатом, фрагментированным в момент раскрытия баллона. Было выполнено экстренное ЧКВ с пластикой КА, однако пациент скончался на 2-е сутки в ОРИТ от прогрессирующей сердечной недостаточности.

Интраоперационно произошло 1 (1%) фатальное кровотечение вследствие

разрыва стенки ЛЖ, возникшего после удаления интродьюсера. Выполнялось экстренное подключение АИК, была выполнена стернотомия, пластика дефекта ЛЖ, однако пациент погиб интраоперационно вследствие острой сердечной недостаточности.

Наблюдался 1 (1%) случай острого интраоперационного расслоения аорты 1-го типа (по классификации ДеБейки) с летальным исходом.

Еще один летальный исход отмечен на 13-е сутки после операции. Пациент скончался в ОРИТ от прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне двусторонней пневмонии.

Всего на госпитальном этапе умерло 5 (5%) больных.

Периоперационный МИ отмечен в 1 случае.

В раннем послеоперационном периоде выявлено 2 (2%) случая нарушения проводимости, потребовавшей имплантации постоянного ЭКС.

Острая почечная недостаточность (ОПН), потребовавшая гемодиализ, на госпитальном этапе наблюдалась в 2 случаях. Оба пациента исходно страдали ХБП. В 1 случае потребовался один сеанс заместительной почечной терапии, во втором – 3 сеанса.

В группе сравнения, составленной из пациентов, перенесших открытое биологическое ПАК, в непосредственном периоде произошло 6 (6%) летальных исходов.

В 3 случаях произошел периоперационный острый ИМ. В одном из них пациент скончался интраоперационно от некорректируемой левожелудочковой недостаточности. В 2 случаях пациентам была установлена внутриаортальная баллонная контрпульсация.

МИ отмечен у 2 пациентов (2%), в обоих случаях инциденты стали причиной летальных исходов в непосредственном периоде наблюдения. В 2 случаях в раннем послеоперационном периоде было отмечено кровотечение, потребовавшее повторного вмешательства.

В группе ПАК не было случаев периоперационной дислокации протеза или

его элементов. Почечная недостаточность, потребовавшая экстракорпоральных методов заместительной почечной терапии, была отмечена у 4 пациентов из группы сравнения (4%).

Не было зарегистрировано инцидентов, соответствующих критериям повреждения/травмы сосудов.

Троим пациентам после ПАК был имплантирован постоянный ЭКС по поводу вновь развившегося нарушения проводящей системы сердца (3%).

Данные по частоте развития осложнений представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Периоперационные осложнения

<i>События</i>	<i>«МедЛАБ-КТ»</i>	<i>% (95%-й ДИ)</i>	<i>БиоПАК</i>	<i>% (95%-й ДИ)</i>	<i>p</i>
Смерть от любых причин	5	5 (2–11)	6	6 (3–12)	0,76
ОИМ	2	2 (0,5–7)	3	3 (1–8)	0,65
МИ	1	1 (0,2–5)	2	2 (0,5–7)	0,56
Кровотечение	1	1 (0,2–5)	2	2 (0,5–7)	0,56
Дислокация клапана или компонентов системы доставки	1	1 (0,2–5)	0	0	0,32
Дислокация протеза во время имплантации	0	0	0	0	1
Дислокация протеза после имплантации	1	1 (0,2–5)	0	0	0,32
Почечная недостаточность	2	2 (0,5–7)	4	4 (1,5–9)	0,4
Повреждение/травма сосудов	1	1 (0,2–5)	0	0	0,32
Нарушение проводящей системы сердца	2	2 (0,5–7)	3	3 (1–8)	0,65

Таким образом, значимых различий по первичным конечным точкам в группе клинических событий между исследуемой группой и группой сравнения не выявлено.

Во всех случаях (за исключением интраоперационных летальных исходов) отмечено уменьшение среднего и максимального градиентов на клапане интраоперационно и на госпитальном этапе послеоперационного периода по данным ЭхоКГ. В группе ТИАК у 11 (11%) пациентов отмечена регургитация 1-й степени, у 1 (1%) – 2-й степени, во всех случаях регургитация обусловлена парапротезными фисту-

лами. Инцидентов трансклапанной регургитации при непосредственном наблюдении не было. Гемодинамические параметры, полученные с помощью ЭхоКГ, представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Гемодинамические параметры протезов АК, по данным ЭхоКГ

Показатель	«МедЛАБ-КТ» (n = 100)	% (95%-й ДИ)	БиоПАК (n = 100)	% (95%-й ДИ)	p
Площадь эффективного отверстия АК, см ²	2,6±0,7	(2,46–2,74)	1,9±0,55	(1,79–2,01)	0,0000
Gmean, μ±σ	5,5	(4,9–6,0)	6,1	(5,5–6,7)	0,17
Gmax, μ±σ	10,7	(6,0–8,1)	11,8	(10,9–12,6)	0,07
Паравальвулярная АН I степени	11	11 (6–19)	0	0	0,0006
Паравальвулярная АН II степени	1	1 (0,2–5)	0	0	0,32
Паравальвулярная АН > II степени	0	0	0	0	1
Трансвальвулярная АН I степени	0	0	4	4 (1,5–9)	0,04
Трансвальвулярная АН II степени	0	0	0	0	1
Трансвальвулярная АН > II степени	0	0	0	0	1

3.4. Отдалённые результаты

Средний срок наблюдения для группы ТИАК составил 12,4 месяца, максимальный – 3 года; для группы ПАК 14,2 месяца и 4,3 года соответственно.

Оценка отдаленных результатов в рамках очного приема в условиях приёмно-поликлинического отделения или стационара Центра, включающего осмотр кардиолога и ЭхоКГ, проведена в группе ТИАК в 69 случаях (69%), в группе ПАК в 58 случаях (58%); в анализ клинических результатов подгрупп очного осмотра также были включены пациенты, погибшие или перенёсшие МИ на госпитальном этапе. В остальных случаях кардиологом Центра проведено телефонное анкетирование. В Таблице 11 представлены исходные данные подгруппы очного осмотра (n = 69) в сравнении с соответствующими показателями общей группы ТИАК (N = 100); статистически значимых различий между ними не получено. Также не было выявлено различий по исходным показателям между подгруппой очного осмотра (n = 58) и общей группой ПАК (N = 100) (Таблица 12).

В группе ТИАК в течение 3 лет умерло 9 пациентов. Вероятностная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана – Майера, составила 91% (95%-й ДИ 84–95) (Рисунок 19).

Таблица 11 – Сравнение исходных клинико-демографических показателей между общей группой ТИАК (N = 100) и подгруппой очного осмотра (n = 69)

Показатель	Общая группа ТИАК (N = 100)		Подгруппа очного осмотра ТИАК (n = 69)		P
	Значение	% (95%-й ДИ)	Значение	% (95%-й ДИ)	
Возраст, $\mu \pm \sigma$	73,3 \pm 4,8	(72,3–74,2)	72,6 \pm 4	(71,6–73,5)	0,32
Мужской пол, n	28	28 (20–37)	12	17 (10–27)	0,09
Шкала риска STS, %, $\mu \pm \sigma$	9,9 \pm 5,1	(8,9–10,9)	8,9 \pm 4,6	(7,8–10)	0,19
Шкала риска EuroSCORE, %, $\mu \pm \sigma$	10,4 \pm 3,8	(9,6–11,1)	9,7 \pm 3,4	(8,9–10,5)	0,22
Показатель STS выше 8%, n	54	54 (44–63)	27	39 (28–50)	0,06
Показатель EuroSCORE выше 8%, n	59 (59)	59 (49–68)	32	46 (35–58)	0,1
Функциональный класс сердечной недостаточности, NYHA					
II, n	12	12 (7–20)	5	7 (3–15)	0,29
III или IV, n	88	88 (80–93)	64	93 (84–96)	0,29
ИБС, n	58	58 (48–67)	37	53 (42–64)	0,52
ПИКС, n	23	23 (16–32)	12	17 (10–27)	0,34
Мультифокальный атеросклероз, n	31	31 (23–41)	15	22 (14–32)	0,2
ХОБЛ, n	12	12 (7–20)	9	13 (7–22)	0,85
Сахарный диабет, n	28	28 (20–37)	22	32 (22–43)	0,58
ХБП, n	29	29 (21–39)	13	19 (11–29)	0,14
Показатели ЭхоКГ					
Площадь эффективного отверстия АК, см ² , $\mu \pm \sigma$	0,6 \pm 0,2	(0,56–0,64)	0,6 \pm 0,2	(0,55–0,64)	1,0
Gmean, мм рт. ст., $\mu \pm \sigma$	55,2 \pm 15,8	(52,1–58,3)	55,3 \pm 11	(52,7–57,9)	0,16
АН I ст., n	65	65 (55–74)	45	65 (53–75)	1,0
АН II ст., n	6	6 (3–12)	3	4 (1–12)	0,56
АН >II ст., n	0	0	0	0	1,0
Двустворчатый АК, n	5	5 (2–11)	2	3 (1–9)	0,52
ФВ ЛЖ, %, $\mu \pm \sigma$	53,9 \pm 13,1	(51,3–56,5)	55,3 \pm 8,7	(53,2–57,3)	0,44
ФВ ЛЖ < 30%, n	4	4 (2–10)	1	1 (0,2–8)	0,24
ИММ, г/м ² , $\mu \pm \sigma$	157,7 \pm 50	(147,8–167,6)	150,5 \pm 36	(141,9–159)	0,3

Таблица 12 – Сравнение исходных клинико-демографических показателей между общей группой ПАК (N = 100) и подгруппой очного осмотра (n = 58)

Показатель	Общая группа ПАК (N = 100)		Подгруппа очного осмотра ПАК (n = 58)		P
	Значение	% (95%-й ДИ)	Значение	% (95%-й ДИ)	
Возраст, $\mu \pm \sigma$	72,2 \pm 3,1	(71,6–72,8)	72,2 \pm 4,2	(71,1–73,3)	1,0
Мужской пол, n	34	34 (25–44)	17	29 (19–42)	0,52
Шкала риска STS, %, $\mu \pm \sigma$	8,9 \pm 4,6	(8,0–9,8)	8,8 \pm 3,7	(7,5–9,4)	0,89
Шкала риска EuroSCORE, %, $\mu \pm \sigma$	9,5 \pm 2,9	(8,9–10,1)	9,5 \pm 3,2	(8,7–10,3)	1,0
Показатель STS выше 8%, n	41	41 (32–51)	21	36 (25–49)	0,53
Показатель EuroSCORE выше 8%, n	46	46 (37–56)	23	40 (28–52)	0,46
Функциональный класс сердечной недостаточности, NYHA					
II, n	21	21 (14–30)	11	19 (11–30)	0,76
III или IV, n	77	77 (68–84)	47	81 (69–89)	0,55
ИБС, n	45	45 (36–55)	25	43 (31–51)	0,81
ПИКС, n	2	2(0,5–7)	1	2 (0,3–9)	1,0
Мультифокальный атеросклероз, n	20	20 (13–29)	10	17 (10–28)	0,64
ХОБЛ, n	15	15 (9–23)	6	10 (5–20)	0,42
Сахарный диабет, n	25	25 (18–34)	16	27 (18–40)	0,78
ХБП, n	22	22 (15–31)	10	17 (10–28)	0,45
Показатели ЭхоКГ					
Площадь эффективного отверстия АК, см ² , $\mu \pm \sigma$	0,61 \pm 0,3	(0,55–0,7)	0,6 \pm 0,24	(0,54–0,66)	0,83
Gmean, мм рт. ст., $\mu \pm \sigma$	57,1 \pm 9,4	(55,2– 59)	54 \pm 13,7	(50,4–57,6)	0,09
АН I ст., n	61	61 (51–70)	40	69 (56–79)	0,31
АН II ст., n	14	14 (8–22)	8	13 (7–24)	0,86
АН > II ст., n	3	3 (1–8)	1	2 (0,3–9)	0,7
Двустворчатый АК, n	12	12 (7–20)	4	7 (3–16)	0,32
ФВ ЛЖ, %, $\mu \pm \sigma$	56,7 \pm 9,3	(54,9–58,5)	57,7 \pm 6,2	(56,1–59,3)	0,47
ФВ ЛЖ < 30%, n	7	7 (3–14)	3	5 (2–16)	0,62
ИММ, г/м ² , $\mu \pm \sigma$	146,3 \pm 39	(138,6–154)	145,6 \pm 24	(139,3–151,9)	0,9

Среди них 5 смертей пришлось на госпитальный этап (структура этой части летальности детально описана в разделе «Непосредственные клинические и гемодинамические эффекты»); 4 летальных исхода отмечено в отдалённом периоде. 2 пациента умерло от острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН) через 3 и 13 месяцев после операции. Один пациент скончался от пневмонии через 2 месяца после операции в стационаре по месту жительства. В одном случае смерть наступила в результате «естественных причин» через 15 месяцев после ТИАК. При аутопсии дислокации, деформации, эндокардита или тромбоза протеза АК выявлено не было.

В группе ПАК 3-летняя выживаемость составила 89% (95%-й ДИ 81–94) (Рисунок 19). Среди 11 смертей 6 пришлось на госпитальный период. В отдалённом периоде у 2 пациентов в качестве причины смерти указана ОССН, однако аутопсия не проводилась. В 1 случае смерть настала вследствие МИ. Ещё два летальных исхода наступили по причине прогрессирующей хронической сердечной недостаточности (ХСН) и онкологического заболевания. Структура летальных исходов по этиологии представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Структура летальных исходов в отдалённом периоде наблюдения

<i>Причина смерти</i>	<i>Период после операции</i>	<i>Аутопсия</i>	<i>Структурные изменения / дислокация / тромбоз / эндокардит протеза АК</i>
Группа ТИАК			
Пневмония	2 месяца	проведена	нет
ОССН	3 месяца	проведена	нет
ОССН	13 месяцев	проведена	нет
«Естественные причины»	15 месяцев	проведена	нет
Группа ПАК			
ОССН	4 месяца	не было	–
МИ	14 месяцев	проведена	нет
Прогрессирующая ХСН	22 месяца	проведена	нет
ОССН	25 месяцев	не было	–
Онкологическое заболевание	34 месяца	не было	–

Вероятностная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана – Майера в группах ТИАК и ПАК, представлена на Рисунке 19.

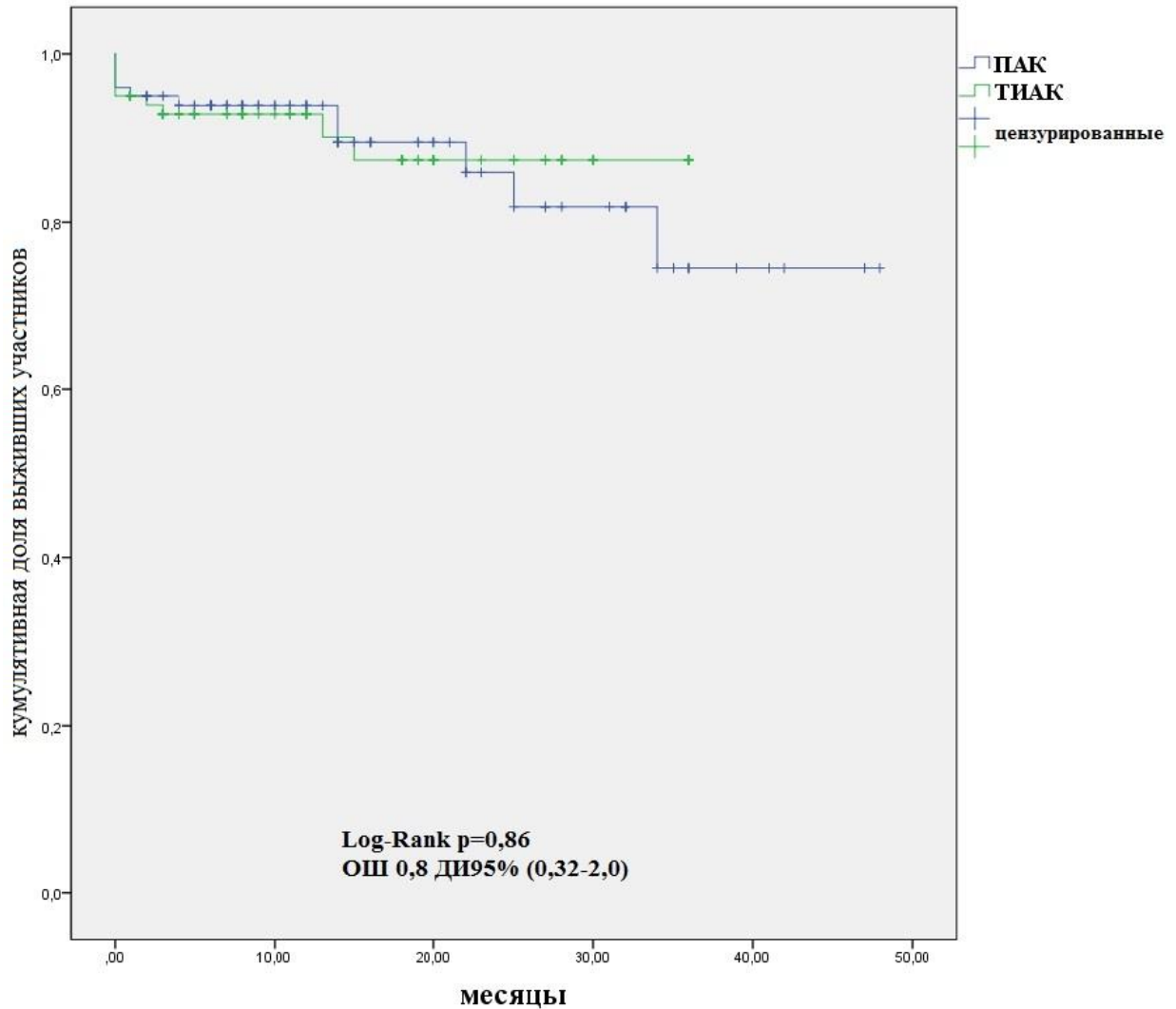


Рисунок 19 – Вероятность выживания в группах ТИАК и ПАК в отдалённом периоде, метод Каплана – Майера

В группе ТИАК единственный случай клинически значимого МИ был выявлен на госпитальном этапе; на протяжении всего срока отдалённого наблюдения среди пациентов исследуемой группы МИ отмечено не было.

В группе сравнения (ПАК) в отдалённом периоде произошёл 1 МИ; данное событие стало причиной летального исхода.

Вероятность отсутствия МИ в отдалённом периоде в группе ТИАК составила 99% (95%-й ДИ 95–99,8), в группе ПАК 97% (95%-й ДИ 92–99); график Каплана – Майера представлен на Рисунке 20.

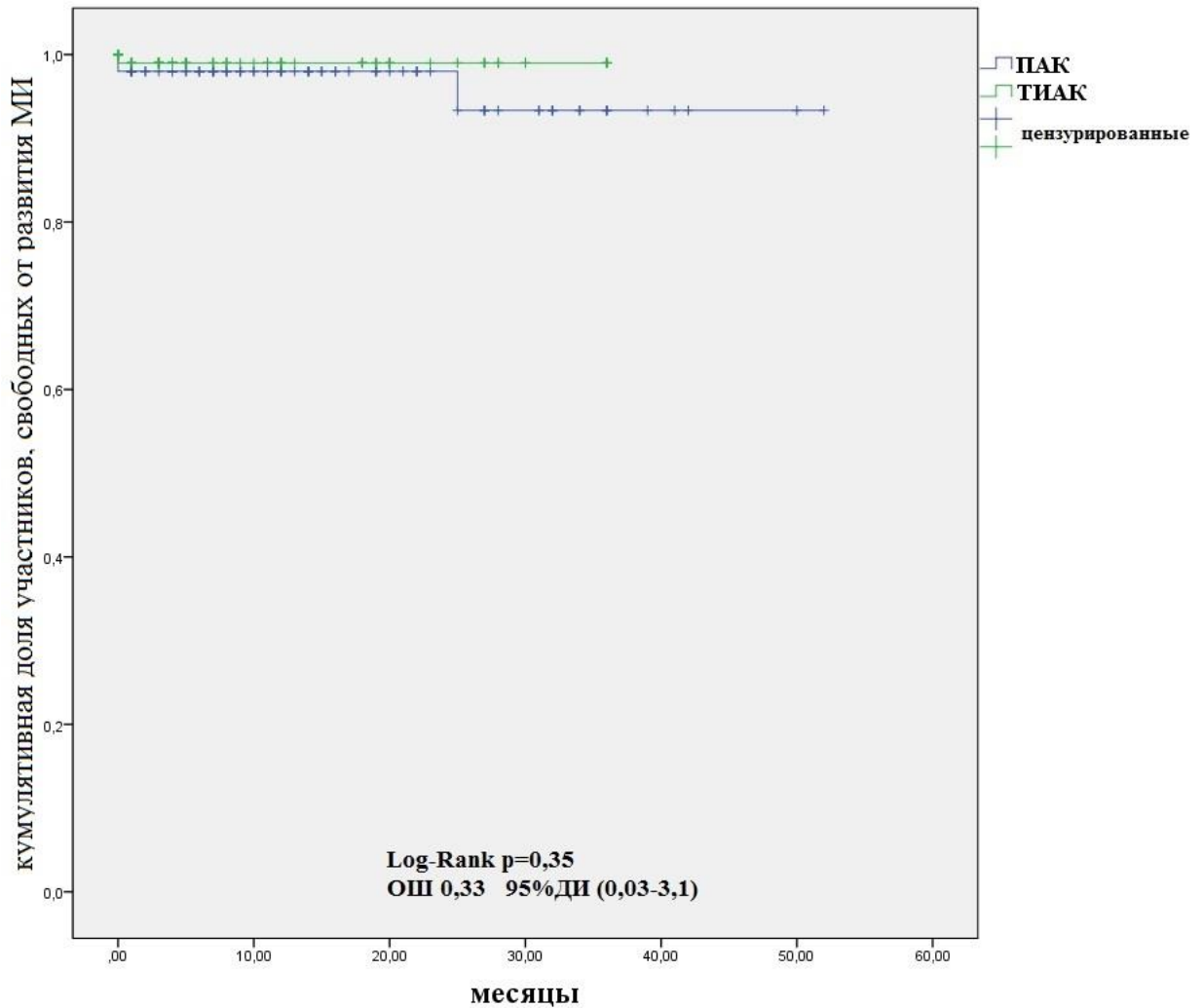


Рисунок 20 – Вероятность отсутствия развития МИ в группах ТИАК и ПАК, метод Каплана – Майера

Различий по вероятностным показателям выживаемости и свободы от МИ в отдалённом периоде не выявлено ($p = 0,86$ и $0,35$ соответственно).

Очный осмотр выживших пациентов с выполнением ЭхоКГ в отдалённом периоде проведён в 64 случаях в группе ТИАК и в 52 случаях в группе ПАК. Результаты обследования представлены в Таблице 14.

При анализе гемодинамических показателей на АК по данным ЭхоКГ, полученных в отдалённом периоде, были получены значительные различия по средним значениям площади эффективного отверстия АК, а также градиента в пользу ТИАК.

Средний показатель ИММ в отдалённом периоде в группе ТИАК составил $113,7 \pm 30,1$ г/м². Перед операцией в этой группе среднее значение данного параметра было $161,8 \pm 43,5$ г/м². Таким образом, различие между дооперационным и отдалённым средними значениям ИММ, полученными до операции и в отдалённом периоде наблюдения, оказалось статистически значимым ($p = 0,0001$), что позволяет признать факт регрессии гипертрофии ЛЖ.

Таблица 14 – Показатели ЭхоКГ в отдалённом периоде

<i>Показатель</i>	<i>ТИАК (n = 64)</i>	<i>% (95%-й ДИ)</i>	<i>ПАК (n = 52)</i>	<i>% (95%-й ДИ)</i>	<i>p</i>
Площадь эффективного отверстия АК, см ² , $\mu \pm \sigma$	2,17 \pm 0,65	(2,0–2,3)	1,8 \pm 0,48	(1,7–1,9)	0,0009
Gmean, мм рт. ст., $\mu \pm \sigma$	8,75 \pm 3,9	(7,8–9,7)	11,0 \pm 4,4	(9,8–12,2)	0,004
Паравальвулярная регургитация I ст., n	7	11 (5– 21)	6	11,5 (5–23)	0,93
Паравальвулярная регургитация II ст., n	1	1,6 (0,3 – 8,0)	0	0	0,36
Паравальвулярная регургитация > II ст., n	0	0	0	0	1
Трансвальвулярная регургитация \geq I ст., n	0	0	0	0	1

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Пороки АК остаются актуальной проблемой современной медицины, причём на сегодняшний день только хирургическая коррекция является доказано эффективным методом лечения для этой группы патологии сердца. Если период времени, в течение которого АС рутинно подвергается исправлению в кардиохирургической клинике, мы можем назвать «эрой», то внедрение транскатетерной замены АК смело можно считать началом «эпохи ТИАК».

Со времени первого клинического описания технология ТИАК претерпела стремительное развитие, которое продолжается и в данный момент, и, без сомнения, продолжится в перспективе [12; 44]. Хотя первоначальное предназначение методики состояло в том, чтобы предложить альтернативу пациентам с симптоматическим, но неоперабельным ввиду тяжести состояния, АС, её результаты постепенно привели к расширению показаний на группы больных с низким хирургическим риском [12; 44]. После 15 лет усовершенствования и многочисленных технических доработок устройств, клинических испытаний и реализации кривой обучения хирургических бригад, ТИАК стала альтернативой хирургическому ПАК у пациентов с симптоматическим АС, относящихся к высокому и промежуточному уровню риска хирургического вмешательства. Получены предварительные результаты РКИ, проводимых в группе низкого риска [163]. В приведённом исследовании большинство пациентов имели высокий уровень хирургического риска.

Результаты РКИ PARTNER, PARTNER II, SURTAVI демонстрируют, что методика ТИАК может уверенно конкурировать с ПАК по безопасности и эффективности. В группе высокого риска периоперационная летальность при ТИАК составила 5%; в течение 2 лет наблюдений этот показатель определен как 34,6% [94]. Среди пациентов промежуточного риска 30-дневная летальность варьировала в пределах от 1,1% до 3,9%; 2-летняя – от 11,4% до 16,1% [95; 133; 163]. Наше исследование продемонстрировало сопоставимый результат: 5%-я периоперационная летальность и 91%-я 3-летняя выживаемость. Следует учесть, что средние показатели шкал риска в исследуемой группе составили 10,4% и 9,9% по версии STS и EuroSCORE, соответственно.

Изучены гемодинамические показатели для баллон-расширяемых транскатетерных протезов АК: средний показатель градиента через год после имплантации составляет $13,2 \pm 11,2$ мм рт. ст.; площадь эффективного отверстия АК $1,6 \pm 0,5$ см²; значимая АН отмечена в 15% [94]. По данным нашего исследования эти параметры составили соответственно $8,75 \pm 3,9$ мм рт. ст.; $2,17 \pm 0,65$ см²; и 1,6%.

Отсутствие необходимости в стернотомии, ИК и кардиоплегии являются основными преимуществами ТИАК. Наиболее распространённым на сегодняшний день в мире является феморальный доступ; также используются каротидный, субклавикулярный, трансаортальный и трансапикальный доступы [12]. В данной работе во всех случаях имплантация осуществлялась через верхушку ЛЖ, поскольку другие виды систем доставки на момент проведения исследования находились на стадии доклинических испытаний. Вместе с тем, следует отметить очевидные технические преимущества трансапикального доступа: позиционирование проводника в просвете стенозированного АК происходит по направлению тока крови, а не против него, как при использовании других доступов; конец жесткого направляющего проводника может быть доведён до просвета общей подвздошной артерии, что обеспечивает запас его длины для предотвращения выхода из кольца АК во время смены интродьюсера.

Кардиоплегия является фактором, который может значительно повлиять на непосредственные результаты операции. Все пациенты, составившие группу сравнения в данном исследовании, перенесли ПАК на «остановленном» сердце, однако частота развития периоперационного ОИМ в группах различалась незначительно ($p=0,65$).

Так же, как при использовании других широко известных моделей транскатетерных протезов АК, «МедЛАБ-КТ» имплантируется при высокочастотной желудочковой электрокардиостимуляции: 180 импульсов в минуту. Таким образом, этот вариант управляемой желудочковой тахикардии позволяет прекратить выброс ЛЖ на период имплантации устройства для предотвращения его дислокации. Практикуется использование как эпикардальных, так и эндокардиальных временных электродов ЭКС. Первый вариант предпочтительнее из-за надежности контакта

электрода и миокарда. Однако при выполнении ТИАК нетрансапикальным доступом возможно применение только эндокардиальной стимуляции желудочков. Описана методика воздействия через эндокард ЛЖ [59]. В данной работе всем пациентам исследуемой группы интраоперационно имплантировались эпикардиальные электроды ЭКС.

В настоящее время в мировой клинической практике наиболее востребованы две модели транскатетерных биопротезов сердца: клапан Edwards SAPIEN 3® (Edward Lifesciences, Ирвин, Калифорния, США) и CoreValve Evolute R® (Medtronic, Миннеаполис, Миннесота, США). Створки первого изготовлены из бычьего ксеноперикарда, они прикреплены к рентгеноконтрастному стенту из хром-кобальта с «юбкой» из ПТФЭ. Размерный ряд Edwards SAPIEN 3 включает номера 23, 26 и 29, что соответствует наружному диаметру в мм. Протез вручную обжимают на баллоне интраоперационно непосредственно перед имплантацией [95; 160]. Биопротез Evolute R® представляет собой саморасширяющийся стент из нитинола с запирающим механизмом в виде трёх створок из свиного ксеноперикарда. Существует четыре размера: 23 мм, 26 мм, 29 мм и 34 мм. Клапан устанавливается в интродьюсер диаметром от 14 до 18 F перед имплантацией. Есть возможность репозиционирования и реимплантации протеза CoreValve [133]. В дополнение к ЭхоКГ, которая является скрининговым методом выявления патологии АК, морфология корня аорты должна быть изучена с помощью КТ и коронароаортографии. Принципиальная возможность выполнения ТИАК у пациента с АС и клиническими показаниями к замене АК определяется, прежде всего, на основании КТ; это же исследование является основным для выбора размера протеза. Производители каждой модели предлагают собственный алгоритм определения размера клапана. В данном исследовании приведено руководство для выбора номера протеза, которое было разработано на доклинической фазе испытаний устройства с учетом существующих методических рекомендаций для других баллон расширяемых стент-клапанов; дополнительные коррективы были внесены в ходе клинических испытаний.

Коронарография позволяет выявить наличие и морфологию поражения КА. В представленном исследовании 34% пациентам выполнено плановое ЧКВ на КА, как сочетано с ТИАК, так и этапно, в зависимости от степени, вида и распространенности стенозов КА.

По данным литературы необходимость в постоянном ЭКС после ТИАК развивается значительно чаще, чем при открытом ПАК. Это объяснимо, поскольку собственные кальцинированные створки АК, «отжимаемые» каркасом транскатетерного протеза, деформируют миокард в области предсердно-желудочкового проводящего пути. По данным нашего исследования ЭКС потребовался в 2% случаев после ТИАК и в 1% после ПАК, что соответствует общей статистике [10; 175].

Умеренная или выраженная АН после операции, связанная с парапротезными фистулами, доказано связана с худшей выживаемостью в отдаленном периоде [95; 87]. Частота значимой резидуальной АН после ТИАК по данным РКИ варьирует от 3,5 до 8,8% [178]. В приведённой работе не было отмечено случаев транспротезной регургитации в исследуемой группе, а АН II степени выявлена в 1%.

Хотя частота периоперационного ИМ при ТИАК в течение 15 лет сократилась, это осложнение остается значительным ограничивающим фактором для данного метода. По существующим на сегодняшний день данным, частота этого осложнения в 30-дневный период после операции составляет 3,5–5,5% и от 2,6% до 7,8% через 2 года [94; 95; 133; 163]. Нет окончательного решения проблемы тромбоза створок протеза после ТИАК. Оставшиеся нативные створки АК зачастую создают условия для образования тромбов на аортальной поверхности нестворок. Это обстоятельство, в свою очередь, может приводить к тромбоэмболическим осложнениям, прежде всего, цереброваскулярным, а также дисфункции АК [31; 103; 109]. По рекомендациям некоторых руководств пациентам после ТИАК показана двойная антиагрегантная терапия [15; 31; 137]. В настоящее время проводятся РКИ для определения оптимального варианта антикоагулянтной/антиагрегантной терапии для предотвращения этого типа осложнений. В обсуждаемом исследовании в группе ТИАК отмечен 1 случай МИ на госпитальном этапе. МИ в отдаленном

периоде, а также случаев тромбоза устройства за весь период наблюдения не зарегистрировано. При этом пациенты после ТИАК, включённые в это исследование, получали антикоагулянтную терапию Варфарином в течение 3 месяцев после вмешательства, с последующим переходом на моноантиагрегантную ацетилсалициловой кислотой.

Частота разрыва фиброзного кольца АК при ТИАК по данным разных авторов варьирует от 0,4% до 2,3%. Накопление опыта хирургических бригад и использование дооперационной КТ привело к значительному снижению частоты этого осложнения [69; 93; 121; 178; 179]. В нашем исследовании подобный инцидент произошёл в 1 случае (1%) в группе ТИАК, он привёл к острой фатальной диссекции аорты.

Европейские рекомендации пересмотра 2017 года говорят о предпочтении ТИАК перед ПАК в большинстве клинических ситуаций, за исключением инфекционного эндокардита АК, наличия тяжелого сопутствующего поражения сердца и внутривентрикулярных отделов магистральных сосудов, требующего открытого хирургического вмешательства, а также несоответствия требованиям морфологии элементов корня аорты по данным КТ. Участники из группы ТИАК в нашем исследовании абсолютно соответствуют этим критериям.

Методика ТИАК является революционной в части лечения АС, она стала спасительной альтернативой для пациентов высокого хирургического риска. Последующее распространение метода на группы пациентов промежуточного, а затем и низкого риска, стало логичным следствием совершенствования транскатетерных устройств, с одной стороны, и накопления общемирового опыта и навыков отдельными «Heart Team» – с другой.

В доступной литературе не найдено сведений об использовании моделей протеза АК, створки которого выполнены из ПТФЭ. Основным материалом для производства этого имплантата является биологическая ксено-, алло- или аутокань. Имеются лишь сообщения об успешном применении протезов клапана легочной артерии, створки которых сделаны из ПТФЭ [110; 111; 185].

Протез «МедЛАБ-КТ» не является биологическим. Материал, из которого выполнены его створки – ПТФЭ, инертен и не является биodeградируемым. В то

же время, его механические свойства – упругость, эластичность, прочность, и их выраженность, позволяют выдержать нагрузку, эквивалентную не менее чем 10 годам функционирования в позиции створок АК в условиях организма человека. Это было доказано *in vitro* на этапе доклинического исследования с помощью пульс дубликатора. Таким образом, биологическая инертность створок протеза «МедЛАБ-КТ» – с одной стороны, и их механические свойства – с другой, позволяют рассчитывать на хорошие отдаленные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическая коррекция является единственным доказано эффективным методом лечения критического аортального стеноза (АС). Сроки выполнения вмешательства остаются дискуссионным вопросом при субклиническом течении заболевания. Предложены различные диагностические алгоритмы, направленные на определение оптимального момента для замены аортального клапана (АК), однако совершенно очевидно, что исходом естественного течения этой патологии является декомпенсация гипертрофического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), что, в конечном итоге, приводит к уменьшению продолжительности и ухудшению качества жизни пациента. Распространенность АС значительно выше в когортах пожилого и старческого возраста. Таким образом, увеличение продолжительности жизни в общей популяции ожидаемо привело к необходимости решения проблемы радикального лечения АС, в том числе в группах пациентов пожилого и старческого возраста, часто имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую и экстракардиальную патологию.

Транскатетерная имплантация АК (ТИАК) – процедура, вошедшая в арсенал интервенционной кардиологии и кардиохирургии в 2002 году и с того момента претерпевшая грандиозные перемены как в части конструктивных решений имплантируемых протезов и доставляющих систем, так и с позиции клинических данных и показаний к её выполнению. Если на начальном этапе целевую группу для данной операции составляли пациенты, для которых традиционное открытое протезирование АК (ПАК) было противопоказано в виду крайне высокого периоперационного риска, и ТИАК на тот момент была вероятной альтернативой паллиативной терапии, то сегодня этот вид помощи конкурирует с ПАК во всех группах больных АС, включая когорту низкого хирургического риска. Основанием для столь значительного прогресса являются результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) PARTNER 1,2,3; SURTAVI; SURTAVI low risk; NOTION. По данным, полученным по итогам РКИ, основные клинические и гемодинамические эффекты ТИАК в непосредственном и отдалённом периоде после операции не уступают или превосходят результаты консервативной терапии и ПАК. Сотни тысяч процедур

ТИАК сделано во всём мире за последние 16 лет, частота их выполнения увеличивается в геометрической прогрессии в большинстве развитых стран. Некоторые ведущие европейские клиники демонстрируют ситуацию, когда число выполняемых ТИАК в течение последних 5 лет постепенно приближалось и в итоге превысило количество ПАК.

Таким образом, накопление клинического опыта и непрерывное конструктивное совершенствование систем ТИАК привело к расширению показаний для выполнения данной процедуры; однако эти же обстоятельства ставят перед клиницистами, компаниями-разработчиками и исследователями новые вопросы: применима ли ТИАК у пациентов с двустворчатым АК? Есть ли перспектива использования этого вида помощи при изолированной аортальной недостаточности? Какой из вариантов интервенционного доступа предпочтителен? Нужна ли специфическая шкала оценки рисков при выполнении ТИАК? Для ответа на эти вопросы в настоящее время планируются и проводятся многоцентровые РКИ.

Замена АК подразумевает использование искусственного протеза. Тканевые, или биологические протезы по своей функции в организме имитируют работу нативного клапана. Такая биомеханика обеспечивает оптимальный гемодинамический эффект. Однако створки протезов этой категории выполнены из биологического ксеноматериала, обладающего существенным недостатком, а именно – склонностью к биодеградации в условиях организма, что ограничивает срок службы в пределах 7–10 лет. Использование полимеров в качестве материала для створок искусственного клапана сердца с концепцией биомеханики, близкой к естественной, не является новаторской идеей. Подобные попытки возникали с 50-х годов прошлого века; одним из материалов, прошедшим испытания, является политетрафторэтилен (ПТФЭ). Отсутствием на тот момент времени технологий, позволяющих получать пластину толщиной до 0,1 мм, можно объяснить безуспешность этих попыток, поскольку оптимальная толщина створки наряду с механическими свойствами материала обеспечивает совокупность таких качеств, как

эластичность, гибкость и прочность. Именно эти свойства являются определяющими для гемодинамической эффективности и долговечности искусственного клапана сердца.

Что касается использования ТИАК в клинической практике отечественных специалистов, то ограничением для этого наряду с другими причинами до недавнего времени являлось отсутствие российских моделей транскатетерных протезов клапанов сердца. В 2015 году к клиническому использованию была принята модель «МедЛАБ-КТ». Этот российский протез клапана сердца представляет собой транскатетерно имплантируемый баллон расширяемый стент с запирающим элементом, выполненным в виде трёх лепестковых створок из пластины ПТФЭ толщиной 0,1 мм. Приоритетным и на данный момент самым большим опытом клинического использования данной системы обладает коллектив ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России, г. Пенза (далее – Центр).

Из представленных выше данных вытекает **практическая значимость**, заключающаяся в необходимости оценки результатов клинического применения ТИАК «МедЛАБ-КТ» на основании обобщения и систематизации опыта Центра, с определением показаний к её использованию. **Научная новизна** заключается в том, что впервые была проведена оценка клинических и гемодинамических результатов использования транскатетерного протеза АК, запирающий элемент которого выполнен в виде створок из пластин ПТФЭ.

Исходя из вышеперечисленного, были сформулированы цель и задачи приведённого исследования.

Цель работы: оценить безопасность и эффективность ТИАК с использованием протеза «МедЛАБ-КТ».

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- изучить технические особенности выполнения ТИАК «МедЛАБ-КТ»;
- оценить клинические и гемодинамические результаты применения протеза «МедЛАБ-КТ», полученные на госпитальном этапе;
- проанализировать эффект ТИАК системой «МедЛАБ-КТ», полученный в отдалённом периоде (в срок до 3 лет после операции);

- сравнить клинические и гемодинамические результаты при ТИАК с использованием «МедЛАБ-КТ» и открытом биопротезировании АК;
- сформулировать показания к ТИАК с использованием системы «МедЛАБ-КТ».

В соответствии с целями и задачами исследования и в зависимости от вида вмешательства было выделено 2 группы пациентов. В 1-ю исследуемую группу проспективно включено 100 больных, перенесших ТИАК с использованием системы «МедЛАБ-КТ». Вторая группа сравнения составлена ретроспективно из 100 пациентов, которым было выполнено биологическое ПАК. Для подбора участников этой группы, сопоставимой по исходным клиничко-демографическим показателям с исследуемой, был использован метод сопоставления «один к одному» propensity score matching method (PSM). Таким образом, были составлены исследуемая группа (ТИАК) и группа сравнения (ПАК) для изучения клинических и гемодинамических результатов замены АК двумя способами в непосредственном и среднесрочном периоде.

Было приведено подробное описание технических и функциональных характеристик транскатетерного стент-клапана «МедЛАБ-КТ», а также расширенный алгоритм подбора пациентов для ТИАК данной системой на основании результатов компьютерной томографии (КТ) сердца, корня и восходящего отдела аорты. Кроме того, изложено детальное описание предоперационной подготовки пациента, хода операции, включая доступ и оперативный приём, анестезиологического пособия и алгоритма послеоперационного ведения больного при ТИАК «МедЛАБ-КТ». Следовательно, работа содержит методическое пособие по выполнению данной процедуры, включая пред-, пери- и послеоперационный период.

Анализ исходных данных продемонстрировал, что общим признаком для участников обеих групп было наличие критического АС (средний показатель площади эффективного отверстия АК для групп ТИАК и ПАК составил 0,6 см² и 0,61 см² соответственно). Средний возраст для исследуемой группы был 73,3 года, для группы сравнения – 72,2 года. Большинство пациентов обеих групп относились к категории высокого хирургического риска по версии шкал EuroSCORE и STS. Ис-

ходя из приведённых обстоятельств, нужно отметить, что в исследование, в основном, вошли больные пожилого возраста с тяжёлым преморбидным фоном.

На госпитальном этапе в исследуемой группе были проанализированы такие показатели, как частота инцидентов, связанных с протезом и системой доставки; для обеих групп были оценены частота развития летальных исходов, острых инфарктов миокарда (ОИМ), мозговых инсультов (МИ), кровотечений, почечной недостаточности, сосудистых осложнений, нарушений проводимости сердца. Также проведено сравнение гемодинамических показателей после замены АК по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), а именно: площадь эффективного отверстия АК, средний и максимальный градиенты на АК (G_{mean} и G_{max}), частота встречаемости аортальной недостаточности (АН) по степеням. Наблюдался 1 случай дислокации протеза АК в группе ТИАК, произошедший на 6-е сутки в результате непрямого массажа сердца на фоне нарушения ритма. Летальность в исследуемой когорте составила 5%, частота ОИМ – 2%, МИ – 1%. 2 пациента после операции нуждались в имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС), также было отмечено 2 случая почечной недостаточности. При сравнении частоты развития клинически значимых инцидентов между группами статистически достоверных различий получено не было ($p > 0,05$). Средний показатель площади эффективного отверстия АК был значительно больше в группе ТИАК ($2,6 \text{ см}^2$ против $1,9 \text{ см}^2$; $p = 0,0000$). В исследуемой группе достоверно чаще встречалась паравальвулярная АН 1-й степени (11 случаев) при отсутствии таковых в группе ПАК ($p = 0,0006$), в то время как транспротезная регургитация в группе ТИАК не была отмечена, а в группе ПАК она выявлена в 4 случаях ($p = 0,04$). На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что в непосредственном периоде наблюдения по результатам сравнения клинически значимых показателей различий между группами получено не было; по большинству гемодинамических параметров группы также не отличались.

В отдалённом периоде были проанализированы выживаемость и свобода от развития МИ, а также гемодинамические показатели на основании данных ЭхоКГ. Максимальный отдалённый срок наблюдения составил 4,3 года, средний срок для

группы ТИАК был 12,4 месяца, для ПАК 14,2 месяца. В исследуемой группе выживаемость с учётом летальных исходов на госпитальном этапе составила 91%, в группе сравнения – 89%; свобода от развития МИ – 99% и 97% соответственно ($p > 0,05$). Следует отметить, что для отдалённого периода наблюдения оценка частоты событий производилась с учётом соответствующих инцидентов, произошедших на госпитальном этапе. При анализе данных ЭхоКГ в отдалённом периоде между группами были получены значительные различия по средним показателям площади эффективного отверстия АК и G_{mean} на АК, говорящие в пользу методики ТИАК. Таким образом, соответствующие значения для исследуемой группы и группы сравнения составили при оценке площади эффективного отверстия АК $2,17\text{см}^2$ и $1,8\text{см}^2$ ($p = 0,0009$); G_{mean} – 8,75 мм рт. ст. и 11,0 мм рт. ст. ($p = 0,004$). Следовательно, при анализе среднесрочных результатов можно сделать вывод, что по значениям выживаемости и свободы от развития МИ статистически значимых различий между группами получено не было; сравнение по таким гемодинамическим параметрам как площадь эффективного отверстия АК и G_{mean} продемонстрировало преимущество ТИАК.

Приведённое выше одноцентровое исследование клинических и гемодинамических эффектов ТИАК с использованием системы «МедЛАБ-КТ» в непосредственном и среднесрочном периоде, с одной стороны, и накопленный значительный мировой опыт ТИАК с применением других импортных моделей, обобщённый и опубликованный в крупных РКИ – с другой, позволяют сопоставить полученные результаты. Результаты РКИ в группе высокого хирургического риска демонстрируют периоперационную летальность при ТИАК в пределах 5%; в течение 2 лет наблюдений этот показатель определен как 34,6% [Leon M.V. et al., 2010]. Среди пациентов промежуточного риска 30-дневная летальность варьировала в пределах от 1,1% до 3,9%; 2-летняя – от 11,4% до 16,1% [Thyregod H.G., 2015; Leon M.V. et al., 2016; Reardon M.J. et al., 2017]. Приведённое здесь исследование показало сопоставимые результаты: 5%-я периоперационная летальность и 91%-я 3-летняя выживаемость. Необходимо подчеркнуть, что средние показатели шкал риска в ис-

следуемой группе составляли 10,4% и 9,9% по версии STS и EuroSCORE, соответственно. По данным опубликованных на сегодняшний день РКИ частота развития МИ в 30-дневный период после операции составляет 3,5–5,5%, и от 2,6% до 7,8% в течение 2 лет [Leon M.V. et al., 2010, 2016; Thyregod H.G., 2015; Reardon M.J. et al., 2017;]. В обсуждаемом исследовании в группе ТИАК был отмечен 1 случай МИ на госпитальном этапе, в отдаленном периоде подобных инцидентов зарегистрировано не было. Гемодинамические показатели для баллон-расширяемых транскатетерных протезов АК по данным публикаций таковы: среднее значение градиента через год после имплантации составляет $13,2 \pm 11,2$ мм рт. ст.; площадь эффективного отверстия АК $1,6 \pm 0,5$ см²; значимая АН отмечена в 15% [Leon M.V. et al., 2010]. В нашем исследовании эти параметры составили соответственно $8,75 \pm 3,9$ мм рт. ст.; $2,17 \pm 0,65$ см²; и 1,6%. Таким образом, клинические и гемодинамические результаты ТИАК «МедЛАБ-КТ» были сопоставимы с соответствующими показателями для импортных моделей транскатетерных протезов АК по данным РКИ.

Выводы

Суммируя всё вышеизложенное, необходимо сделать следующие выводы:

1. Анализ непосредственных клинических результатов использования транскатетерного протеза АК «МедЛАБ-КТ» продемонстрировал частоту осложнений, сопоставимую с соответствующими показателями в группе открытого биологического ПАК: летальность 5% против 6% ($p = 0,76$); ОИМ 2% против 3% ($p = 0,65$); МИ 1% против 2% ($p = 0,56$); кровотечение 1% против 2% ($p = 0,56$); вновь возникшие нарушения проводящей системы сердца, требующие имплантации ЭКС 2% против 3% ($p = 0,65$).

2. При сравнении выживаемости и свободы от развития МИ в отдалённом периоде в группах ТИАК и ПАК, достоверных различий получено не было: выживаемость составила 91% и 89%, $\log \text{rank } p = 0,86$; свобода от МИ 99% и 97%, $\log \text{rank } p = 0,35$ соответственно.

3. Гемодинамические показатели по данным ЭхоКГ на протезе АК в группе ТИАК были сопоставимы или превосходили соответствующие значения для группы ПАК на госпитальном этапе: средний показатель площади эффективного отверстия АК 2,6 см² и 1,9 см² ($p = 0,0000$); Gmean 5,5 мм рт. ст. и 6,1 мм рт. ст. ($p = 0,17$); в отдалённом периоде: площадь эффективного отверстия АК 2,17 см² и 1,8 см² ($p = 0,0009$); Gmean 8,75 мм рт. ст. и 11,0 мм рт. ст. ($p = 0,004$).

4. На основании полученных в проведённом исследовании результатов могут быть сформулированы показания и противопоказания к использованию системы «МедЛАБ-КТ» в клинической практике.

Практические рекомендации

1. Рекомендовано считать показанием для выполнения ТИАК с использованием системы «МедЛАБ-КТ» совокупность следующих признаков:

– тяжёлый АС с показателем среднего градиента на АК более 40 мм рт. ст. (при сохранённой фракции выброса ЛЖ), площадью эффективного отверстия АК менее 1 см, скоростью трансортального кровотока более 4 м/с (при сохранённой фракции выброса ЛЖ);

– пожилой и старческий возраст пациента;

– высокий и промежуточный риск хирургического вмешательства по версии шкалы EuroSCORE и/или STS;

– соответствие элементов корня аорты пациента определенным анатомическим критериям по данным дооперационной КТ:

- наличие кальциноза створок и фиброзного кольца АК;
- соответствие диаметра фиброзного кольца АК существующему размерному ряду протезов (от 18 до 25 мм);
- расстояние от фиброзного кольца АК до устьев КА не менее 10 мм;
- отсутствие крупных кальцинатов коронарных створок АК;
- диаметр корня аорты на уровне синусов Вальсальвы не менее 27 мм;
- высота синусов Вальсальвы не менее 15 мм.

2. Противопоказаниями к выполнению ТИАК «МедЛАБ-КТ» рекомендуется определить:

– инфекционный эндокардит, сепсис или другая активная инфекция на момент имплантации;

– наличие абсолютных показаний к выполнению сочетанного открытого хирургического вмешательства на сердце и внутриперикадиальных отделах магистральных сосудов;

– ОИМ в течение месяца до планируемого вмешательства;

– сердечная недостаточность, требующая инотропной поддержки;

– дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ;

- наличие тромбов или опухоли в полостях сердца (по данным ЭхоКГ или КТ);
- инсульт и/или транзиторные ишемические атаки в течение 6 месяцев до вмешательства, выраженный неврологический дефицит;
- ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года из-за сопутствующей экстракардиальной патологии, рассеянные злокачественные опухоли;
- предшествующее протезирование АК клапана.

3. Решение о проведении ТИАК системой «МедЛАБ-КТ» в каждом клиническом случае рекомендуется принимать коллегиально группой, включающей сердечно-сосудистого хирурга, врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, врача-кардиолога, рентгенолога с возможностью привлечения штатных и внештатных врачей других специальностей.

4. Выполнение ТИАК «МедЛАБ-КТ» рекомендовано в условиях лечебного учреждения, имеющего в своём составе отделение сердечно-сосудистой хирургии с возможностью проведения операций с ИК, отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения с операционной, оснащённой стационарным ангиографом, и возможностью размещения в ней аппаратов ИВЛ, УЗИ, АИК; а также при наличии штатных специалистов анестезиологов и врачей функциональной диагностики, имеющих значительный опыт работы с пациентами кардиохирургического профиля.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИК – аппарат искусственного кровообращения
- АК – аортальный клапан
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АН – аортальная недостаточность
- АС – аортальный стеноз
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка
- ДИ – доверительный интервал
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
- ИК – искусственное кровообращение
- ИММ – индекс массы миокарда
- КА – коронарная артерия
- КДО – конечно-диагностический объём
- КТ – компьютерная томография
- ЛЖ – левый желудочек
- МИ – мозговой инсульт
- МНО – Международное нормализованное отношение
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность
- ОШ – отношение шансов
- ПАК – протезирование аортального клапана
- ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
- ПТФЭ – политетрафторэтилен
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана

ФВ – фракция выброса

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрезкожное вмешательство

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

BNP – натрийуретический пептид

EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery

ESC – European Society of Cardiology

Gmean – средний градиент давления на клапане

Gmax – пиковый градиент давления на клапане

PSM – propensity score matching method

Vmax – пиковая скорость струи

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акчурин, Р. С. Транскатетерное протезирование аортального клапана у больных с операциями на сердце в анамнезе / Р. С. Акчурин, Т. Э. Имаев, А. Е. Комлев [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 27. [= Akchurin, R. S. Transcatheter aortic valve replacement for patients after cardiac surgery / R. S. Akchurin, T. E. Imaev, A. E. Komlev [et al.] // Eurasian Cardiological Journal. – 2017. – Vol. 3. – P. 27.]

2. Имаев, Т. Э. Прогноз при транскатетерной имплантации аортального клапана / Т. Э. Имаев, А. Е. Комлев, Р. С. Акчурин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 718–724. [=Imaev, T. E. Prognosis after transcatheter aortic valve replacement / T. E. Imaev, A. E. Komlev, R. S. Akchurin // Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2016. – N 12 (6). – P. 718–724.] DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-718-724.

3. Имаев, Т. Э. Пятилетний опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана в ФБГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России / Т. Э. Имаев, А. Е. Комлев, М. А. Саидова [и др.] [= Imaev, T. E. 5-years experience of transcatheter aortic valve replacement by Russian Cardiologist Scientific Center / T. E. Imaev, A. E. Komlev, M. A. Saidova [et al.]] // Consilium Medicum. – 2015. – N 17 (10). – P. 67–72. DOI:10.26442/2075-1753_2015.10.67-72.

4. Abdul-Jawad Altisent, O. Embolic protection devices during TAVI: current evidence and uncertainties / O. Abdul-Jawad Altisent, R. Puri, J. Rodes-Cabau // Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.). – 2016. – N 69. – P. 962–972 DOI: 10.1016/j.rec.2016.04.056.

5. Adams, D. H. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis / D. H. Adams, J. J. Popma, M. J. Reardon [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – N 370. – P. 1790–1798. – DOI 10.1056/NEJMoa1400590.

6. Andersen, H. R. Transluminal implantation of artificial heart valves: description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs / H. R. Andersen, L. L. Knudsen, J. M. Hasenkam [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1992. – N 13. – P. 704–708.

7. Ando, T. Does mild paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation affect survival? A meta-analysis. + Show Affiliations / T. Ando, A. Briasoulis, T. Telila [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2018 Jan 1. – N 91(1)/ – P. 135– 147. – DOI 10.1002/ccd.27336. – Epub 2017 Sep 30. – PubMed ID 28963761.

8. Ando, M. Ten-year experience with handmade trileaflet polytetrafluoroethylene valved conduit used for pulmonary reconstruction / M. Ando, Y. Takahashi // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2009. – N 137. – P. 124–131 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.060.

9. Auensen, A. Morbidity outcomes after surgical aortic valve replacement / A. Auensen, A. I. Hussain, B. Bendz [et al.] // *Open Heart.* – 2017. – N 4. – P. e000588 DOI:10.1136/openhrt-2017-000588.

10. Auffret, V. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: current status and future perspectives / V. Auffret, R. Puri, M. Urena [et al.] // *Circulation* 2017. – N 136 (11). – P. 1049–1069 DOI: 10.1161.117.028352

11. Auffret, V. Predictors of early cerebrovascular events in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement / V. Auffret [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – N 68. – P. 673–684.

12. Auffret, V. Temporal trends in transcatheter aortic valve replacement in France: France 2 to France tavi / V. Auffret, T. Lefevre, E. Van Belle [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – N 70 (1). – P. 42–55.

13. Azevedo, C. F. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease / C. F. Azevedo, M. Nigri, M. L. Higuchi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – N 56. – P. 278–287.

14. Barone-Rochette, G. Prognostic significance of LGE by CMR in aortic stenosis patients undergoing valve replacement / G. Barone-Rochette, S. Piérard, C. De

Meester de Ravenstein [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – N 64. – P. 144–154
DOI:10.1007/978-1-4471-4619-3_23.

15. Baumgartner, H. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner, V. Falk, J. J. Bax [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2017. – N 38. – P. 2739–2791.

16. Bellhouse, B. J. Fluid mechanics of the aortic valve / B. J. Bellhouse, K. G. Reid // *Br. Heart. J.* – 1969. – N 31. – P. 391.

17. Bergler-Klein, J. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study / J. Bergler-Klein, G. Mundigler, P. Pibarot [et al.] // *Circulation.* – 2007. – N 115. – P. 2848–2855.

18. Bernacca, G. M. Calcification and fatigue failure in a polyurethane heart valve / G. M. Bernacca, T. G. Mackay, D. J. Wheatley, D. J. Wheatley // *Biomaterials.* – 1995. – N 16. – P. 279–285.

19. Bernacca, G. M. Mechanical and morphological study of biostable polyurethane heart valve leaflets explanted from sheep / G. M. Bernacca, I. Straub, D. J. Wheatley // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2002. – N 61. – P. 138–145.

20. Bernacca, G. M. In vitro function and durability of a polyurethane heart valve: material considerations / G. M. Bernacca, T. G. Mackay, D. J. Wheatley // *J. Heart Valve. Dis.* – 1996. – N 5. – P. 538–542.

21. Bernacca, G. M. Polyurethane heart valve durability: effects of leaflet thickness and material / G. M. Bernacca, T. G. Mackay, M. J. Gulbransen [et al.] // *Int J Artif Organs.* – 1997. – N 20. – P. 327–331.

22. Bernacca, G. M. Hydrodynamic function of polyurethane prosthetic heart valves: influences of Young's modulus and leaflet thickness / G. M. Bernacca, B. O'Connor, D. F. Wheatley // *Biomaterials.* – 2002. – N 23. – P. 45–50.

23. Black, M. M. Mechanical and other problems of artificial valves / M. M. Black, P. J. Drury // *Curr. Top. Pathol.* – 1994. – N 86. – P. 127–159 DOI: 10.1007/978-3-642-76846-0_4.

24. Bodnar, E. Replacement cardiac valves / E. Bodnar, R. Frater., eds. – New York : Pergamon press, 1991. – 482 p.
25. Brown, J. M. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database / J. M. Brown [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – N 137. – P. 82–90.
26. Burriesci, G. Design of a novel polymeric heart valve / G. Burriesci, F. C. Marincola, C. Zervides // *Journal of medical engineering & technology.* – 2010. – N 34 (1). – P. 7–22 DOI: 10.3109/03091900903261241.
27. Cacciola, G. A synthetic fiber-reinforced stentless heart valve / G. Cacciola, G. W. Peters, F. P. Baaijens // *J. Biomech.* – 2000. – N 33. – P. 653–658 DOI: 10.1016/S0021-9290(00)00003-8.
28. Cannegieter, S. C. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses / S. C. Cannegieter, F. R. Rosendaal, E. Briët // *Circulation.* – 1994. – N 89. – P. 635–641 DOI: org/10.1161/01.CIR.89.2.635.
29. Catanese, J. Mechanical properties of medical grade expanded polytetrafluoroethylene: the effects of internodal distance, density, and displacement rate / J. Catanese, D. Cooke, C. Maas, L. Pruitt // *Journal of Biomedical Materials Research.* – 1999. – N 48. – P. 187–192.
30. Chaker, Z. Sex differences in the utilization and outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis / Z. Chaker, V. Badhwar, F. Alqahtani [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2017. – N 6. – P. e006370 DOI: 10.1161/JAHA.117.006370.
31. Chakravarty, T. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study / T. Chakravarty, L. Søndergaard, J. Friedman [et al.] // *Lancet Lond Engl.* – 2017. – N 389 (10087). – P. 2383–2392 DOI:org/10.1016/S0140-6736(17)30757-2.
32. Chamandi, C. Reported versus “real” incidence of new pacemaker implantation post-transcatheter aortic valve replacement / C. Chamandi // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – N 68. – P. 2387–2389.

33. Cheeta, G. The design, fabrication and evaluation of a trileaflet prosthetic heart valve / G. Cheeta, J. Llyod // *J. Biomech. Eng.* – 1980. – N 102. – P. 34–41.
34. Chin, C. W. A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis / C. W. Chin, D. Messika-Zeitoun, A. S. Shah [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2016. – N 37. – P. 713–723 DOI: 10.1093.
35. Chin, C. W. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis / C. W. Chin, A. S. Shah, D. A. McAllister [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2014. – N 35. – P. 2312–2321.
36. Chin, C. W. L. Myocardial fibrosis and cardiac decompensation in aortic stenosis / C. W. L. Chin, R. J. Everett, J. Kwiecinski [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2017. – N 10. – P. 1320–1333.
37. Claiborne, T. Toward optimization of a novel trileaflet polymeric prosthetic heart valve via device thrombogenicity emulation / T. Claiborne, M. Xenos, J. Sheriff [et al.] // *ASAIO Journal.* – 2013. – N 59 (3). – P. 275–283 DOI: 10.1097/MAT.0b013e31828e4d80.
38. Clavel, M. A. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study / M. A. Clavel, P. Pibarot, D. Messika-Zeitoun [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – N 64. – P. 1202–1213 DOI: org/10.1161/01.CIR.0000135469.82545.
39. Clavel, M. A. Magne J, Pibarot P, et al. Low-gradient aortic stenosis / M. A. Clavel, J. Magne, P. Pibarot [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2016. – N 37. – P. 2645–2657 DOI: 10.1093/eurheartj/ehw096.
40. Clavel, M. A. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis : impact on long-term survival / M. A. Clavel, J. Malouf, H. I. Michelena [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – N 63. – P. 2016–2025.
41. Clift, S. E. Finite element stress analysis of a new design of synthetic leaflet heart valve / S. E. Clift, J. Fisher // *Proc. Inst. Mech. Eng.* – 1996. – N 210. – P. 267–272.
42. Connolly, H. M. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction / H. M. Connolly, J. K. Oh, T. A. Orszulak [et al.] // *Prognostic*

indicators. – *Circulation*. – 1997. – N 95. – P. 2395–2400 DOI: [org/10.1161/01.CIR.95.10.2395](https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.10.2395).

43. Cramariuc, D. Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients : valvular-arterial impedance and systolic function from the SEAS Substudy / D. Cramariuc, G. Cioffi, A. E. Rieck [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2009. – N 2. – P. 390–399.

44. Cribier, A. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description / A. Cribier, H. Eltchaninoff, A. Bash [et al.] // *Circulation*. – 2002. – N 106. – P. 3006–3008. – DOI [10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8).

45. Daebritz, S. H. New flexible polymeric heart valve prostheses for the mitral and aortic positions / S. H. Daebritz, B. Fausten, B. Hermanns [et al.] // *Heart Surg Forum*. – 2004. – N 7. – P. 525–532 DOI: [10.1532/HSF98.20041083](https://doi.org/10.1532/HSF98.20041083).

46. Daebritz, S. H. Introduction of a flexible polymeric heart valve prosthesis with special design for mitral position / S. H. Daebritz, J. S. Sachweh, B. Fausten [et al.] // *Circulation*. – 2003. – N 108 (Suppl. 1). – P. II134–II139 DOI: [10.1161/01.cir.0000087655](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000087655).

47. Das, P. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis / P. Das, H. Rimington, J. Chambers // *Eur. Heart J*. – 2005. – N 26. – P. 1309–1313 DOI: [10.1093/eurheartj/ehi250](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi250).

48. Daubert, M. A. Long-term valve performance of TAVR and SAVR: a report from the PARTNER I Trial / M. A. Daubert [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2017. – N 10. – P. 15–25 DOI: [10.1016/j.jcmg.2016.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.004).

49. Dauerman, H. L. Early recovery of left ventricular systolic function after corevalve transcatheter aortic valve replacement / H. L. Dauerman, M. J. Reardon, J. J. Popma [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2016. – N 9. – P. e003425.

50. De Torres-Alba, F. Changes in the pacemaker rate after transition from Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implantation : the critical role of valve implantation height / F. De Torres-Alba // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2016. – N 9. – P. 805–813 DOI: [10.1016/j.jcin.2015.12.023](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.12.023).

51. Dvir, D. First look at long-term durability of transcatheter heart valves: assessment of valve function up to 10-years after implantation / D. Dvir [et al.] // CRT Online. – 2016. – URL: <http://www.crtonline.org/presentation-detail/first-look-at-long-term-durability-of-transcathete>.

52. Dweck, M. R. 18F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis / M. R. Dweck, W. S. Jenkins, A. T. Vesey [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2014. – N 7. – P. 371–378.

53. Dweck, M. R. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium / M. R. Dweck, N. A. Boon, D. E. Newby // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – N 60. – P. 1854–1863 DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.093.

54. Dweck, M. R. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis / M. R. Dweck, S. Joshi, T. Murigu [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – N 58. – P. 1271–1279.

55. Elder, D. H. Pacing-induced heart disease: understanding the pathophysiology and improving outcomes / D. H. Elder, C. C. Lang, A. M. Choy // *Expert Rev. Cardiovasc.* – 2011. – Ther. 9. – P. 877–886 DOI: 10.1586/erc.11.82.

56. Erkapic, D. Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature / D. Erkapic [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2012. – N 23. – P. 391–397 DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02211.

57. F. Bizzarri, A. Different ways to repair the mitral valve with artificial chordate: a systematic review / F. Bizzarri, A. Tudisco, M. Ricci [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2010. – N 5. – P. 22 DOI: doi: 10.1186/1749-8090-5-22.

58. Fairbairn, T. A. Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement : a cardiovascular magnetic resonance study / T. A. Fairbairn, C. D. Steadman, A. N. Mather [et al.] // *Heart*. – 2013. – N 99. – P. 1185–1191.

59. Faurie, B. Rapid pacing using the left ventricular guidewire: reviving an old technique to simplify BAV and TAVI procedures / B. Faurie, M. Abdellaoui, F. Wautot

[et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. Off. – 2016. – N 88 (6). – P. 988–993
DOI:10.1002/ccd.26666.

60. Flores-Marín, A. Long-term predictors of mortality and functional recovery after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction / A. Flores-Marín, J. J. Gómez-Doblas, J. Caballero-Borrego [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2010. – N 63. – P. 36–45.

61. Franzone, A. Transcatheter aortic valve replacement for the treatment of pure native aortic valve regurgitation: a systematic review / A. Franzone [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2016. – N 9. – P. 2308–2317.

62. Gallocher, S. L. A novel polymer for potential use in a trileaflet heart valve / S. L. Gallocher, A. F. Aguirre, V. Kasyanov [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2006. – N 79. – P. 325–334 DOI: 10.1002/jbm.b.30546..

63. Ghanbari, H. Polymeric heart valves: new materials, emerging hopes / H. Ghanbari, H. Viatge, A. G. Kidane [et al.] // Trends Biotechnol. – 2009. – N 27. – P. 359–367 DOI: 10.1016/j.tibtech.2009.03.002.

64. Gillespie, M. J. Transcatheter pulmonary valve replacement: a current review / M. J. Gillespie, D. B. McElhinney // Current Pediatrics Reports. – 2013. – N1. – P. 83–91 DOI: 10.1007/s40124-013-0013-9.

65. Glaser, N. Prosthetic valve endocarditis after surgical aortic valve replacement / N. Glaser, V. Jackson, M. J. Holzmann [et al.] // Circulation. – 2017. – N 136. – P. 329–331.

66. Guangyu, Z. B. Thermal treatment of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) membranes for reconstruction of a valved conduit Bio-Medical Materials and Engineering / Z. B. Guangyu, Y. Qi, H. Y. Joon, N. Masakazu. – 2015. – N 26. – P. S55–S62. – DOI 10.3233/BME–151289.

67. Hachicha, Z. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis / Z. Hachicha, J. G. Dumesnil, P. Pibarot // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – N 54. – P. 1003–1011 DOI: 0.1016/j.jacc.2009.04.079.

68. Hammermeister, K. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: a final report of the Veterans Affairs randomized

trial / K. Hammermeister, G. K. Sethi, W. G. Henderson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – N 36. – P. 1152–1158.

69. Hayashida, K. Potential mechanism of annulus rupture during transcatheter aortic valve implantation / K. Hayashida, E. Bouvier, T. Lefèvre [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2013. – N 82 (5). – P. E742–746. – DOI 10.1002/ccd.24524. PMID. – 22718400 DOI: org/10.1002/ccd.24524.

70. Hein, S. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms / S. Hein, E. Arnon, S. Kostin [et al.] // *Circulation.* – 2003. – N 107. – P. 984–991 DOI: org/10.1161/01.CIR.0000051865.66123.

71. Hofer, F. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low risk patients: a meta analysis of randomized trials / F. Hofer, C. Hengstenberg, G. Goliash [et al.] // *Clin. Res. Cardiology.* – 2019, 20 Dec. – DOI 10.1007/s00392-019-01571-2.

72. Hufnagel, C. A. Cardiac valve replacementits current status / C. A. Hufnagel, J. F. Gillespie, P. W Conrad [et al.] // *Med. Ann. Dist. Columbia.* – 1966. – N 35. – P. 457–462.

73. Hufnagel, C. A. Reflections on the development of valvular prostheses / C. A. Hufnagel // *Med Instrum.* – 1977. – N 11. – P. 74–76.

74. Hwang, Y. M. Conduction disturbance after isolated surgical aortic valve replacement in degenerative aortic stenosis / Y. M. Hwang, J. Kim, J. H. Lee [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2017. – N 154. – P. 1556–1565.

75. Hyde, J. A. Polymer heart valves / J. A. Hyde, J. A. Chinn, R. E. Phillips // *J. Heart Valve Dis.* – 1999. – N 8. – P. 331–339.

76. Iung, B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe : the euro heart survey on valvular heart disease / B. Iung [et al.] // *Eur. Heart J.* – N 24. – P. 1231–1243.

77. Jiang, H. Design and manufacture of a polyvinyl alcohol (PVA) cryogel tri-leaflet heart valve prosthesis / H. Jiang, G. Campbell, D. Boughner [et al.] // *Med. Eng. Phys.* – 2004. – N 26. – P. 269–277 DOI: 10.1016/j.medengphy.2003.10.007.

78. Jansen, J. Advances in design principle and fluid dynamics of flexible polymeric heart valve / J. Jansen, S. Willeke, B. Reiners [et al.] // *ASAIO Transactions*. – 1991. – N 37 (3). – P. 451–453.

79. Jilaihawi, H. A bicuspid aortic valve imaging classification for the TAVR era / H. Jilaihawi [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2016. – N 9. – P. 1145–1158 DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.12.022..

80. Johnston, D. R. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants / D. R. Johnston, E. G. Soltesz, N. Vakil [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – N 99. – P. 1239–1247 DOI: 0.1016/j.athoracsur.2014.10.070.

81. Kang, D. H. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis / D. H. Kang, S. J. Park, J. H. Rim [et al.] // *Circulation*. – 2010. – N 121. – P. 1502–1509.

82. Kapadia, S. R. Protection against cerebral embolism during transcatheter aortic valve replacement / S. R. Kapadia [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – N 69. – P. 367–377 DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.023.

83. Khatri, P. J. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a met-analysis of contemporary studies / P. J. Khatri [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – N 158. – P. 35–46.

84. Kheradvar, A. Emerging trends in heart valve engineering: Part I. Solutions for future / A. Kheradvar, E. M. Groves, L. P. Dasi [et al.] // *Annals of biomedical engineering*. – 2015. – N 43 (4). – P. 833–843 DOI: 0.1007/s10439-014-1209-z.

85. Kitai, T. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis / T. Kitai, S. Honda, Y. Okada [et al.] // *Heart*. – 2011. – N 97. – P. 2029–2032.

86. Kodali, S. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis / S. Kodali [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – N 37. – P. 2252–2262 DOI: 0.1093/eurheartj/ehw112..

87. Kodali, S. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and

impact on out-comes / S. Kodali, P. Pibarot, P. S. Douglas [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – N 36 (7). – P. 449–456.

88. Korossis, S. A. Cardiac valve replacement: a bioengineering approach / S. A. Korossis, J. Fisher, E. Ingham // *Biomed Mater Eng.* – 2000. – N 10. – P. 83–124.

89. Krayenbuehl, H. P. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, Education in Heart and late after aortic valve replacement / H. P. Krayenbuehl, O. M. Hess, E. S. Monrad [et al.] // *Circulation.* – 1989. – N 79. – P. 744–755.

90. Kusunose, K. Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction / K. Kusunose, A. Goodman, R. Parikh [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – N 7. – P. 938–945.

91. Latsiosac, G. Multi-slice ct (msct) imaging in pretrans-catheter aortic valve implantation (tavi) screening. how to perform and how to interpret / G. Latsiosac, Spyridopoulos T. N., Toutouzas K [et al.] / *Hellenic J. Cardiol.* – 2018, Jan – Feb. – N 59 (1). – P. 3–7. – DOI 10.1016/j.hjc.2017.09.013.

92. Leat, M. E. A synthetic leaflet heart valve with improved opening characteristics / M. E. Leat, J. Fisher // *Med. Eng. Phys.* –1994. – N 16. – P. 470–476.

93. Lembo, N. J. Fatal aortic rupture during percutaneous balloon valvuloplasty for valvular aortic stenosis / N. J. Lembo, S. B. King, G. S. Roubin [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – N 60. – P. 733–736. – DOI 10.1016/0002-9149(87)90397-3. – PMID: 3661448.

94. Leon, M. B. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery / M. B. Leon, C. R. Smith, M. Mack [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – N 363. – P. 1597–1607. – DOI 10.1056/NEJMoa1008232.

95. Leon, M. B. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients / M. B. Leon, C. R. Smith, M. J. Mack [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – N 374. – P. 1609–1620. – DOI 10.1056/NEJMoa1514616.

96. Ludman, P. Transcatheter Aortic Valve Implantation / P. Ludman // *UK TAVI Audit.* – 2016. – URL: <https://www.bcis.org.uk/wp-content/uploads/TAVI-slide-deck-to-data-for-web-as-.pdf>.

97. Lund, O. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. : prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms / O. Lund, C. Flø, F. T. Jensen [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 1997. – N 18. – P. 1977–1987.

98. Lv, W. The 'obesity paradox' does exist in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis / W. Lv, S. Li, Y. Liao [et al.] // *Interact Cardiovasc Thorac. Surg.* – 2017, Oct 01. – N 25 (4). – P. 633–642. – PubMed ID28962502.

99. Mack, M. J. 5-Year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial / M. J. Mack [et al.] // *Lancet.* – 2015. – 2015. – N 385. – P. 2477–2484.

100. Mack, M. J. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States / M. J. Mack [et al.] // *JAMA.* – 2013. – N 310. – P. 2069–2077.

101. Mack, M. J. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients / M. J. Mack, M. B. Leon, V. Thourani [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – N 380 (18). – P. 1695–1705. – DOI. org/10.1056/NEJMoa1814052.

102. Mackay, T. G. New polyurethane heart valve prosthesis: design, manufacture and evaluation / T. G. Mackay, D. J. Wheatley, G. M. Bernacca [et al.] // *Biomaterials.* – 1996. – N 17. – P. 1857–1863.

103. Makkar, R. R. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves / R. R. Makkar, G. Fontana, H. Jilaihawi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – N 373 (21). – P. 2015–2024 DOI: 10.1056/NEJMoa1509233.

104. Malaisrie, S. C. Mortality while waiting for aortic valve replacement / S. C. Malaisrie, E. McDonald, J. Kruse [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – N 98. – P. 1564–1571. – discussion 1570–1571.

105. Mazur, W. Ross Procedure / W. Mazur, M. Siegel, T. Miszalski-Jamka [et al.] // *CT Atlas of Adult Congenital Heart Disease.* – 2nd ed.– London : Springer, 2013. – P. 319–321.

106. Mercer, J. L. The geometry and construction of the aortic leaflet / J. L. Mercer, M. Benedicty, H. T. Bahnson // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1973. – N 65. – P. 511–518.

107. Meredith, A. M. Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the REPRISE II study / A. M. Meredith [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – N 64. – P. 1339–1348 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.067.

108. Mylotte, D. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve disease / D. Mylotte [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – N 64. – P. 2330–2339 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.039..

109. Midha, P. A. The fluid mechanics of transcatheter heart valve leaflet thrombosis in the neosinus / P. A. Midha, V. Raghav, R. Sharma [et al.] // Circulation. – 2017. – N 136 (17). – P. 1598–1609.

110. Miyazaki, T. Expanded polytetrafluoroethylene valved conduit and patch with bulging sinuses in right ventricular outflow tract reconstruction / T. Miyazaki, M. Yamagishi, A. Nakashima // J. Thorac Cardiovasc Surg. – 2007. – Vol. 134. – P. 327–332. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2007.03.030.

111. Miyazaki, T. Expanded polytetrafluoroethylene conduits and patches with bulging sinuses and fan-shaped valves in right ventricular outflow tract reconstruction : multicenter study in Japan / T. Miyazaki, M. Yamagishi, Y. Maeda // J. Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol. 142. – P. 1122–1129. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2011.08.018.

112. Miyazaki, T. Long-term outcomes of expanded polytetrafluoroethylene conduits with bulging sinuses and a fan-shaped valve in right ventricular outflow tract reconstruction / T. Miyazaki, M. Yamagishi, Y. Maeda [et al.] // J. Thorac Cardiovasc. Surg. – 2018. – N 155. – P. 2567–2576. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2017.12.137.

113. Monin, J. L. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics / J. L. Monin, J. P. Quéré, M. Monchi [et al.] // Circulation. – 2003. – N 108. – P. 319–324.

114. Mori, H. Design and durability test of Silastic trileaflet aortic valve prostheses / H. Mori, E. A. Hessel, R. J. Nelson [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1973. – N 65. – P. 576–582.

115. Mylotte, D. Transcatheter aortic valve replacement in Europe : adoption trends and factors influencing device utilization / D. Mylotte, R. L. Osnabrugge, S. Windecker [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – N 62. – P. 210–219. – DOI 10.1016/j.jacc.2013.03.074.

116. Nishimura, R. A. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow [et al.] // *Cardiology.* – 2014. – N 63. – P. 57–185. – DOI 10.1016/j.jacc.2014.02.536.

117. Nistal, F. In vivo experimental assessment of polytetrafluoroethylene trileaflet heart valve prosthesis / F. Nistal, V. García-Martínez, E. Arbe [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1990. – N 99. – P. 1074–1081.

118. Ootaki, Y. Medium-term outcomes after implantation of expanded polytetrafluoroethylene valved conduit / Y. Ootaki, S. W. Allison, M. J. Walsh [et al.] // *Ann Thorac. Surg.* – 2018. – Vol. 105. – P. 843–850. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2017.07.013.

119. Otto, C. M. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis / C. M. Otto, O. G. Burwash, M. E. Legget [et al.] // *Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome.* – *Circulation.* – 1997. – N 95. – P. 2262–2270.

120. Paradis, J. M. Aortic stenosis and coronary artery disease: what do we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment algorithms / J. M. Paradis, J. Fried, T. Nazif [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – N 35. – P. 2069–2082.

121. Pasic, M. Annular rupture during transcatheter aortic valve replacement: classification, pathophysiology, diagnostics, treatment approaches, and prevention / M. Pasic, A. Unbehaun, S. Buz [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2015. – N 8 (1 Pt A). – P. 1–9. – DOI 10.1016/j.jcin.2014.07.020. – PMID: 25616813. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.07.020.

122. Patel, J. S. Access options for transcatheter aortic valve replacement in patients with unfavorable aortoiliiofemoral anatomy / J. S. Patel [et al.] // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2016. – N 18. – P. 110 DOI: 10.1007/s11886-016-0788-8.

123. Pavcnik, D. Development and initial experimental evaluation of a prosthetic aortic valve for transcatheter placement: work in progress / D. Pavcnik, K. C. Wright, S. Wallace // *Radiology.* – 1992. – N 183. – P. 151–154.

124. Pawade, T. A. Calcification in aortic stenosis: the skeleton key / T. A. Pawade, D. E. Newb, M. R. Dweck // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – N 66. – P. 561–577 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.066.

125. Pellikka, P. A. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up / P. A. Pellikka, M. E. Sarano, R. A. Nishimura [et al.] // *Circulation.* – 2005. – N 111. – P. 3290–3295.

126. Perlman, G. Y. Bicuspid aortic valve stenosis: favorable early outcomes with a next-generation transcatheter heart valve in a multicenter study / G. Y. Perlman [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2016. – N 9. – P. 817–824 DOI: 10.1016/j.jcin.2016.01.002.

127. Petrov, G. Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement / G. Petrov, E. Dworatzek, T. M. Schulze [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – N 7. – P. 1073–1080 DOI: Org/10.1016/j.hlc.2015.05.019.

128. Popma, J. J. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients / J. J. Popma, G. M. Deeb, S. J. Yakubov [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – N 380 (18). – P. 1706–1715. – DOI 10.1056/NEJMoa1816885.

129. Prawel, D. A. Hemocompatibility and Hemodynamics of Novel Hyaluronan-Polyethylene Materials for Flexible Heart Valve Leaflets / D. A. Prawel, H. Dean, M. Forleo [et al.] // *Cardiovascular engineering and technology.* – 2014. – N 5 (1). – P. 70–81.

130. Puri, R. TAVI or no TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation / R. Puri, B. Iung, D. J. Cohen, J. Rodes-Cabau // *Eur. Heart J.* – 2016. – N 37. – P. 2217–2225.

131. Puri, R. Transcatheter aortic valve replacement: a revolution in evolution / R. Puri, J. Rodes-Cabau // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2016. – N 9. – P. 364–366.

132. Rafique, A. M. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis / A. M. Rafique, S. Biner, I. Ray [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – N 104. – P. 972–977.

133. Reardon, M. J. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients / M. J. Reardon, N. M. Van Mieghem, J. J. Popma [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – N 376. – P. 1321–1331. – DOI 10.1056/NEJMoa1700456.

134. Reinohl, J. Effect of availability of transcatheter aortic-valve replacement on clinical practice / J. Reinohl [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – N 373. – P. 2438–2447.

135. Ribeiro, H. B. Myocardial injury after transaortic versus transapical transcatheter aortic valve replacement / H. B. Ribeiro [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – N 99. – P. 2001–2009 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.01.029.

136. Ribeiro, H. B. Predictors and impact of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter registry / H. B. Ribeiro [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – N 66. – P. 2075–2088 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.666.

137. Rodés-Cabau, J. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following trans-catheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (aspirin versus aspirin + clopidogrel following transcatheter aortic valve implantation) randomized clinical trial / J. Rodés-Cabau, J. B. Masson, R. C. Welsh [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2017. – N 10 (13). – P. 1357–1365.

138. Rodes-Cabau, J. The caval-aortic access for performing TAVR: pushing the limits of alternative access for nontransfemoral candidates / J. Rodes-Cabau, R. Puri, C. Chamandi // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – N 69. – P. 522–525.

139. Roe, B. B. ‘Extinct’ cardiac valve prosthesis / B. B. Roe // Bodnar, E. *Replacement Cardiac Valves* / E. Bodnar, R. Frater, R., editors. – McGrawHill, 1992. – Chapter 13. – P. 307–332.

140. Roe, B. B. Experimental results with a prosthetic aortic valve / B. B. Roe, J. W. Owsley, P. C. Boudoures // *J. Thorac. Surg.* – 1958. – N 36. – P. 563–570.

141. Roe, B. B. Tricuspid leaflet aortic valve prosthesis / B. B. Roe, P. B. Kelly, J. L. Myers, D. W. Moore // *Circulation*. – 1966. – N 33. – P. 124–130.

142. Rosenhek, R. Natural history of very severe aortic stenosis / R. Rosenhek, R. Zilberszac, M. Schemper [et al.] // *Circulation*. – 2010. – N 121. – P. 151–156.

143. Rosenhek, R. Mild and moderate aortic stenosis: natural history and risk stratification by echocardiography / R. Rosenhek, U. Klar, M. Schemper [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – N 25. – P. 199–205 DOI: doi: 10.1016/j.ehj.2003.12.002.

144. Rosenhek, R. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis / R. Rosenhek, T. Binder, G. Porenta [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – N 343. – P. 611–617.

145. Ross, J. Aortic Stenosis / J. Ross, E. Braunwald // *Circulation*. – 1968. – N 38 (1S5). – P. 60–61.

146. Roy, D. A. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation / D. A. Roy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – N 61. – P. 1577–1584 DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.018.

147. Sachweh, J. S. Novel "biomechanical" polymeric valve prostheses with special design for aortic and mitral position : a future option for pediatric patients? / J. S. Sachweh, S. H. Daebritz // *ASAIO J.* – 2006. – N 52. – P. 575–580.

148. Sawaya, F. J. Safety and efficacy of transcatheter aortic valve replacement in the treatment of pure aortic regurgitation in native and failing surgical bioprostheses : results from an international registry study / F. J. Sawaya // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2017. – N 10. – P. 1048–1056 DOI:10.1016/j.jcin.2017.03.004.

149. Schofer, J. Prospective multicenter evaluation of the direct flow medical transcatheter aortic valve / J. Schofer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – N 63. – P. 763–768 DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.013.

150. Seiffert, M. Initial German experience with transapical implantation of a second-generation transcatheter heart valve for the treatment of aortic regurgitation / M. Seiffert [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2014. – N 7. – P. 1168–1174

151. Seiffert, M. Single-centre experience with next-generation devices for transapical aortic valve implantation / M. Seiffert [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – N 47. – P. 39–45. – discussion 45.

152. Shah, A. S. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis / A. S. Shah, C. W. Chin, V. Vassiliou [et al.] // *Circulation.* – 2014. – N 130. – P. 1607–1616 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011085.

153. Silaschi, M. The jupiter registry: 1-year results of transapical aortic valve implantation using a second-generation transcatheter heart valve in patients with aortic stenosis / M. Silaschi [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2016. – N 50. – P. 874–881 DOI: 10.1093/ejcts/ezw170.

154. Siontis, G. C. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis / G. C. Siontis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – N 64. – P. 129–140.

155. Smith, C. R. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients / C. R. Smith, M. B. Leon, M. J. Mack [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – N 364. – P. 2187–2198. – DOI 10.1056/NEJMoa1103510.

156. Starr, A. Heart valve replacement surgery: past, present and future / A. Starr, C. L. Fessler, G. Grunkemeier, G. W. He // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2002. – N 29. – P. 735–738.

157. Szycher, M. Biostability of polyurethane elastomers: a critical review / M. Szycher // *J. Biomater. Appl.* – 1988. – N 3. – P. 297–402.

158. Tamburino, C. 1-Year outcomes after transfemoral transcatheter or surgical aortic valve replacement: results from the Italian OBSERVANT study / C. Tamburino, M. Barbanti, P. D'Errigo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – N 66. – P. 804–812. – DOI 10.1016/j.jacc.2015.06.013.

159. Taniguchi, T. Initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis / T. Taniguchi, T. Morimoto, H. Shiomi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – N 66. – P. 2827–2838 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.001..

160. Tchetché, D. New-generation TAVI devices: description and specifications / D. Tchetché, N. M. Mieghem // *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work Group.* – 2014. – N 10 (Suppl U). – P. U90–100 DOI: 10.4244/EIJV10SUA13.

161. Ten Berge, L. A flexible cardiac valve prosthesis: preliminary report on the development of an experimental valvular prosthesis / L. Ten Berge // *Archivum Chirurgicum Neerlandicum.* – 1958. – N 10 (1). – P. 26–33.

162. Thourani, V. H. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis / V. H. Thourani, S. Kodali, R. R. Makkar [et al.] // *Lancet.* – 2016. – N 387. – P. 2218–2225. – DOI 10.1016/S0140–6736(16)30073–3.

163. Thyregod, H. G. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial / H. G. Thyregod, D. A. Steinbrüchel, N. Ihlemann [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – N 65. – P. 2184–2194. – DOI 10.1016/j.jacc.2015.03.014.

164. Tomita, H. Surgical application for a prolapse of the anterior mitral leaflet by replacing artificial chordae with polytetrafluoroethylene grafts / H. Tomita, T. Yasui, T. Iwai [et al.] // *Surgery Today.* – 2005. – N 35. – P. 812–818.

165. Tomohiko, T. On behalf of the current as registry investigators : initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis / T. Tomohiko, M. Takeshi, S. Hiroki [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2015. – Vol. 66. – N 25. – P 2827–2838.

166. Tribouilloy, C. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography / C. Tribouilloy, F. Lévy, D. Rusinaru [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – N 53. – P. 1865–1873 DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.026.

167. Urena, M. Managing heart block after transcatheter aortic valve implantation : from monitoring to device selection and pacemaker indications / M. Urena, J. Rodes-Cabau // *EuroIntervention.* – 2015. – N 11 (Suppl. W). – P. W101–W105. DOI: 10.4244/EIJV11SWA30.

168. Urena, M. Transcatheter aortic valve replacement to treat pure aortic regurgitation on noncalcified native valves / M. Urena [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – N 68. – P. 1705–1706 DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.746.

169. US National Library of Medicine // *ClinicalTrials.gov.* – 2017. – URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825134>.

170. US National Library of Medicine // *ClinicalTrials.gov.* – 2017. – URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03042104>.

171. US National Library of Medicine // *ClinicalTrials.gov.* – 2017. – URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661451>.

172. US National Library of Medicine // *ClinicalTrials.gov.* – 2017. – URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02818959>.

173. US National Library of Medicine // *ClinicalTrials.gov.* – 2017. – URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02732704>.

174. Vahl, T. P. Transcatheter aortic valve replacement: a modern-day "through the Looking-Glass" adventure / T. P. Vahl, S. K. Kodali, M. B. Leon // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – N 67 (12). – P. 1472–1487 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.059..

175. van Rosendaal P. J. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review / P. J. van Rosendaal, V. Delgado, J. J. Bax // *Eur. Heart J.* – 2018 Jun 1. – N. 39 (21). – P. 2003–2013. – DOI 10.1093/eurheartj/ehx785.

176. Vaquette, B. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function : predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long term outcome / B. Vaquette, H. Corbineau, M. Laurent [et al.] // *Heart.* – 2005. – N 91. – P. 1324–1329.

177. Waksman, R. Transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe aortic stenosis / R. Waksman, T. Rogers, R. Torguson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – N 72 (18). – P. 2095–2105. – DOI 10.1016/j.jacc.2018.08.1033.

178. Walther, T. Perioperative results and complications in 15,964 transcatheter aortic valve replacements: prospective data from the GARY Registry / T. Walther [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – N 65. – P. 2173–2180.

179. Watanabe, Y. Transcatheter aortic valve implantation in patients of small body size / Y. Watanabe, K. Hayashida, T. Lefevre [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2014. – N 84. – P. 272–280. – DOI 10.1002/ccd.24970. – PMID: 23613222.

180. Weber, M. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease / M. Weber, R. Arnold, M. Rau [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2005. – N 26. – P. 1023–1030.

181. Weidemann, F. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis / F. Weidemann, S. Herrmann, S. Störk [et al.] // *Circulation.* – 2009. – N 120. – P. 577–584.

182. Wendler, O. Source 3 registry: design and 30-day results of the European Postapproval Registry of the latest generation of the SAPIEN 3 transcatheter heart valve / O. Wendler [et al.] // *Circulation.* – 2017. – N 135. – P. 1123–1132.

183. Wheatley, D. J. Hydrodynamic function of a biostable polyurethane flexible heart valve after six months in sheep / D. J. Wheatley, G. M. Bernacca, M. M. Tolland [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* – 2001. – N 24. – P. 95–101.

184. Wisman, C. B. A polyurethane trileaflet cardiac valve prosthesis: in vitro and in vivo studies / C. B. Wisman, W. S. Pierce, J. H. Donachy [et al.] // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* – 1982. – N 28. – P. 164–168.

185. Yamagishi, M. Fan-shaped expanded polytetrafluoroethylene valve in the pulmonary position / M. Yamagishi, H. Kurosawa, K. Nomura, N. Kitamura // *J. Cardiovasc Surg.* – 2002. – Vol. 43. – P. 779–786.

186. Yoganathan, A. Cardiac Valve Prostheses / A. Yoganathan // *The Biomedical Engineering Handbook.* – CRC Press LLC, 2000. – P. 117–121.

187. Yoon, S. H. Clinical outcomes following transcatheter aortic valve replacement in asian population / S. H. Yoon [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2016. – N 9. – P. 926–933.

188. Yoon, S. H. Outcomes in transcatheter aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis / S. H. Yoon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – N 69. – P. 2579–2589.

189. Yoshida, M. Right ventricular outflow tract reconstruction with contegra bovine valved conduit / M. Yoshida, P. D. Wearden, O. Dur [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2011. – N 91 (4). – P. 1235–1238.

190. Zannad, F. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure / F. Zannad [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – N 9. – P. 7–14.

191. Zhang, B. Transcatheter pulmonary valve replacement by hybrid approach using a novel polymeric prosthetic heart valve: proof of concept in sheep / B. Zhang, X. Chen, T-Y. Xu [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – N 9 (6). – P. e100065. – DOI 10.1371/journal.pone.0100065.

192. Zhang, Z. M. Mortality risk associated with bundle branch blocks and related repolarization abnormalities (from the Women's Health Initiative [WHI]) / Z. M. Zhang [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – N 110. – P. 1489–1495 DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.06.060.