

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ • ORIGINAL ARTICLES

## ВЫБОР ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ИЛИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВАРИАНТА КОРРЕКЦИИ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА НА ОСНОВЕ ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Хубулава Г.Г.<sup>1</sup>, Марченко С.П.\*<sup>1</sup>, Наумов А.Б.<sup>1</sup>, Бирюков А.В.<sup>1</sup>,  
Хубулава А.Г.<sup>1</sup>, Власенко С.В.<sup>2</sup>, Андреев М.С.<sup>1</sup>, Казиев Р.Р.<sup>1</sup>,  
Рзаева Э.Ш.<sup>1</sup>, Иванченко Р.Д.<sup>1</sup>, Азарова И.Н.<sup>1</sup>, Диденко М.В.<sup>2</sup>,  
Сазонов А.Б.<sup>2</sup>, Волков А.М.<sup>2</sup>

DOI: 10.25881/20728255\_2021\_16\_2\_16

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,  
Санкт-Петербург

**Резюме.** Цель исследования: на основании отдаленных результатов лечения больных приобретенными пороками аортального клапана (АК) выявить предикторы неблагоприятного прогноза в зависимости от способа имплантации протеза. Построить регрессионные модели, позволяющие прогнозировать исходы хирургического лечения.

Материалы и методы: основную группу составили 48 пациентов с аортальным стенозом, которым была выполнена чрескожная имплантация аортального клапана (ЧИАК). В контрольную группу вошли 72 пациента. Всем больным выполнялась эхокардиографическая оценка параметров левого желудочка (ЛЖ) и АК. Был проанализирован ряд эхокардиографических параметров ЛЖ (КДО, КСО, ФВ, толщина МЖП, ЗСЛЖ, КДР, КСР) и АК (макс. и ср. градиенты, ЕОА) для прогнозирования неблагоприятного исхода. Отдаленные результаты отслежены у 110 (91,6%) пациентов.

Результаты: общая летальность в группе ЧИАК составила 16,6% и 11,1% — в группе хирургической имплантации, при этом статистически значимых различий выявлено не было. Была обнаружена прямая корреляционная связь средней силы ( $R = 0,55$ ) наличия ХОБЛ и неблагоприятного исхода. Была построена регрессионная модель, основанная на сочетании следующих двух признаков: значения риска, определенного по шкале EuroScore, и фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Эта модель предсказывала неблагоприятный результат хирургического лечения с точностью 92%, с чувствительностью 83%, специфичностью 78% при  $\chi^2 = 12$  и  $p = 0,01$ . Был проведен ROC анализ для каждой из групп. Для первой группы AUC составил 0,789 (95%ДИ: 0,72-0,95) при  $p = 0,03$ , для второй группы AUC составил 0,918 (95%ДИ: 0,834-0,99) при  $p = 0,001$ . Для всех пациентов, включенных в исследование, AUC составил 0,817 (95%ДИ: 0,755-0,91) при  $p = 0,02$ . Были рассчитаны критические значения вероятности летального исхода для каждой группы: в группе ЧИАК — 75% (чувствительность 85%, специфичность 77%), в группе хирургической имплантации 37% (чувствительность 83%, специфичность 85%).

Выводы: полученная в данном исследовании регрессионная модель позволяет рассчитать риск неблагоприятного исхода после вмешательства на АК. Выявленные критические значения для данной модели могут служить показанием при определении способа лечения патологии АК.

**Ключевые слова:** аортальный стеноз, имплантация протеза, регрессионная модель.

## RISK OF DEATH CALCULATION AFTER PERCUTANEOUS OR OPEN SURGICAL AORTIC VALVE REPLACEMENT IN HIGH-RISK PATIENT GROUP: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

Hubulava G.G.<sup>1</sup>, Marchenko S.P.\*<sup>1</sup>, Naumov A.B.<sup>1</sup>, Biryukov A.V.<sup>1</sup>, Hubulava A.G.<sup>1</sup>,  
Vlasenko S.V.<sup>2</sup>, Andreev M.S.<sup>1</sup>, Kaziev R.R.<sup>1</sup>, Rzaeva E.SH.<sup>1</sup>, Ivanchenko R.D.<sup>1</sup>,  
Azarova I.N.<sup>1</sup>, Didenko M.V.<sup>2</sup>, Sazonov A.B.<sup>2</sup>, Volkov A.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military medical academy, St. Petersburg

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg

**Abstract.** Based on the long-term results of treatment of patients with acquired aortic valve disease, identify predictors of an unfavorable outcome depending on the method of prosthesis implantation. Create regression models for prediction of the outcomes of surgical treatment.

Materials and Methods: the main group included 48 patients with aortic stenosis who underwent percutaneous aortic valve implantation (TAVI). The control group included 72 patients who were operated on using frameless bioprostheses (AVR) in the period from 2002 to 2008. All patients underwent echocardiographic assessment of the parameters of the left ventricle and aortic valve. In order to assess the influence of individual factors, the method of multiple regression was used.

Results: the overall mortality rate in TAVI group was 16.6% and 11.1% in AVR group, with no statistically significant differences revealed. There was a direct correlation between the presence of COPD and poor outcomes of moderate strength ( $R = 0.55$ ). A regression model was made based on a combination of the EuroScore risk, and the left ventricular ejection fraction. This model predicted an adverse surgical outcome with an accuracy of 92%, sensitivity of 83%, specificity of 78% at  $\chi^2 = 12$  and  $p = 0.01$ . An ROC analysis was performed for each group. For the first group, the AUC was 0.789 (95% CI: 0.72-0.95) at  $p = 0.03$ , for the second group, the AUC was 0.918 (95% CI: 0.834-0.99) at  $p = 0.001$ . For all patients included in the study, the AUC was 0.817 (95% CI: 0.755-0.91) at  $p = 0.02$ . The critical value of the probability of death was calculated for each group: in the TAVI group — 75% (sensitivity 85%, specificity 77%), in AVR group 37% (sensitivity 83%, specificity 85%).

Conclusions: the regression model obtained in this study allows us to calculate the risk of unfavorable outcome after intervention on the aortic valve. The identified critical values for this model can serve as an indication in determining the method of treating pathology of the aortic valve.

**Keywords:** cardiac surgery, aortic valve replacement, transcatheter aortic-valve implantation, high risk patients.

\* e-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com

## Введение

Последние 30 лет развития сердечно-сосудистой хирургии показали, что каждая новая модель имплантата (например, стента или клапана) лучше предыдущего и, как только появляются неблагоприятные результаты применения какой-либо процедуры, она сразу заменяется на новую [1]. Именно динамичность развития и замены технологий в области выбора имплантата для аортальной позиции является причиной актуальности сравнительного анализа результатов различных видов аортальных протезов для чрескожной и открытой хирургической имплантации в ближайшем и отдаленном периодах. В 65 странах в период с 2012 по 2019 гг. количество ЧИАК увеличилось с 32000 до 144000. Основной вопрос на сегодняшний день в этой области можно сформулировать следующим образом — как дифференцированно подойти к вопросу выбора варианта лечения аортального стеноза с учетом появившихся новых осложнений, присущих чрескожной процедуре, у больных наиболее высокого риска? Появление большого количества имплантатов в аортальную позицию привело к тому, что определение показаний и выбор оптимального протеза АК остаются дискуссионными вопросами [2].

Наличие оставленного измененного АК при использовании интервенционной процедуры приводит к возникновению областей замедления кровотока в области некоронарного синуса. Это теоретически требует индивидуального подбора антитромботической терапии для предотвращения эмболических осложнений в сосуды головного мозга. Отдаленные результаты говорят о высокой частоте инсультов после ЧИАК. Зона замедления кровотока в области некоронарного синуса является потенциальной локализацией тромботических масс и источниками эмболических осложнений как в коронарные, так и в системные артерии. Тромбоз любого имплантата в аортальной позиции является жизнеугрожающим состоянием, которое требует своевременной диагностики.

Опубликованные результаты ЧИАК настоятельно диктуют необходимость уточнения некоторых существовавших до сего времени представлений о показаниях к оперативным вмешательствам, сроках операций при аортальном стенозе, факторах риска развития осложнений в ближайшие и отдаленные сроки. Все это побудило к специальному исследованию результатов лечения больных, оперированных по поводу аортального стеноза с использованием ЧИАК, в сравнительном аспекте с хирургической заменой АК в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Наличие надежных отдаленных результатов (более 30 лет) применения открытых кардиохирургических операций по имплантации каркасных биопротезов пациентам старшей возрастной группы и механических молодым пациентам привело к возникновению определенных стандартов в сердечно-сосудистой хирургии. Сравнительный анализ результатов, планирование независимых научных исследований (финансируемых университетски-

ми структурами), у пациентов в возрастном диапазоне от 20 до 40 лет для решения вопроса о возможности расширения показаний к применению современных технологий чрескожной имплантации клапанов сердца затруднено по этическим, временным и экономическим аспектам. Большинство исследований эндоваскулярных имплантатов проведено у пациентов старшей возрастной группы и финансируются производителями, что вносит определенные трудности в интерпретацию результатов из-за стремления исследователей получить лучшие результаты по сравнению с уже существующими хирургическими технологиями [2–6].

Расширение показаний к применению новых эндоваскулярных технологий на фоне отсутствия подтвержденных данных о более 5 летней частоте инсультов после ЧИАК, снижение возраста больных, подвергающихся чрескожным вмешательствам, привело к появлению новых осложнений в отдаленные сроки [2; 7]. Наиболее серьезным осложнением является стабильная ежегодная высокая частота развития инсультов на фоне отсутствия стандартизации проведения антитромботической терапии, продолжающемся технологическом прогрессе и модификациях имплантатов.

## Материалы исследования и общая характеристика больных

Контрольную группу составили 72 пациента, оперированных с использованием бескаркасных биопротезов в период с 2002 по 2008 гг. в клинике хирургии усовершенствования врачей №1 им. П.А. Куприянова Военно-медицинской академии. Основную группу составили 48 пациентов с аортальным стенозом, которым была выполнена ЧИАК в научно-исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Из них отдаленные результаты отслежены у 110 (91,6%) пациентов.

Набор пациентов основной группы осуществлялся проспективно.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- наличие гемодинамически значимого аортального стеноза;
- пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- наличие отдаленных результатов не менее одного года после операции.

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе исследования;
- гемодинамически значимая (требующая коррекции) патология митрального, трикуспидального или пульмонального клапанов сердца.

У больных с аортальным стенозом часто развивается сочетанная митральная недостаточность из-за высокого

конечно-диастолического давления в ЛЖ, такие больные боли исключены из исследования [8].

Общая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1 и рисунке 1. Выраженность сердечной недостаточности оценивали с помощью классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA). Основная часть больных (79,2%) были отнесены к III функциональному классу NYHA, ко II и IV, соответственно, 8,3 и 12,5%.

Распределение триады симптомов аортального стеноза представлено в таблице 2.

У всех больных в первой группе наблюдался изолированный аортальный стеноз. В контрольной группе у 49 (68,1%) был изолированный аортальный стеноз, у 8 (11,1%) — аортальная недостаточность и у 15 (20,8%) — комбинированный порок с преобладанием стеноза.

#### Методы обследования больных

Эхокардиографические исследования проводились на ультразвуковом аппарате Acuson CV-70 методом трансторакальной и транспицеводной эхокардиографии. Выполнялась оценка следующих параметров:

- Левый желудочек
  - Конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ)
  - Конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ)
  - Фракция выброса левого желудочка (ФВ) по Teicholtz
  - Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
  - Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
  - Конечно-диастолический размер левого желудочка
  - Конечно-систолический размер левого желудочка
- Аортальный клапан:
  - Диаметр кольца клапана
  - Средний градиент на уровне стеноза до и после вмешательства
  - Степень недостаточности/параклапанной регургитации

В клинической практике для оценки функции имплантированного протеза рассчитывался комплекс эхокардиографических параметров [9].

Эффективная площадь отверстия клапана (effective orifice area, EOA) вычислялась на основе уравнения непрерывности потока. Сначала производилось вычисление ударного объема ЛЖ путем умножения интегральной скорости потока через клапан на площадь поперечного сечения клапана. Затем производился расчет EOA по формуле:

$$EOA = SV / TVI_{jet} = CSA_{LVO} \times TVI_{LVO} / TVI_{jet},$$

где: SV — ударный объем (stroke volume) в мл,  $TVI_{LVO}$  — интеграл времени и скорости потока в выходном отделе ЛЖ,  $TVI_{jet}$  — интеграл времени и скорости потока в аорте (time velocity

Табл. 1. Характеристика пациентов

	Группа 1 (ЧИАК), n = 48	Группа 2 (ПАК в условиях ИК), n = 72	Значение p
Женский пол, n (%)	31 (64,6)	28 (38,9)	0,006
Средний возраст, лет (SD)	77 (7,6)	66 (7,6)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	2,38	2,4	0,646
EuroScore, M (SD)	17,9 (6,77)	19,6 (5,98)	0,566
Артериальная гипертензия, n (%)	24 (50,0)	38 (52,8)	0,765
Сахарный диабет, n (%)	11 (22,9)	22 (30,6)	0,359
Хроническая обструктивная болезнь лёгких, n (%)	13 (27,1)	32 (44,4)	0,054
Цереброваскулярная патология, n (%)	15 (31,3)	22 (30,6)	0,936

Табл. 2. Частота встречаемости триады симптомов аортального стеноза до вмешательства

	Группа 1 (ЧИАК), n = 48	Группа 2 (ПАК в условиях ИК), n = 72	Значение p
Одышка, n (%)	46 (95,8)	62 (86,1)	0,082
Головокружения, n (%)	12 (25,0)	21 (29,1)	0,617
Боли в грудной клетке, n (%)	13 (27,1)	21 (29,1)	0,804

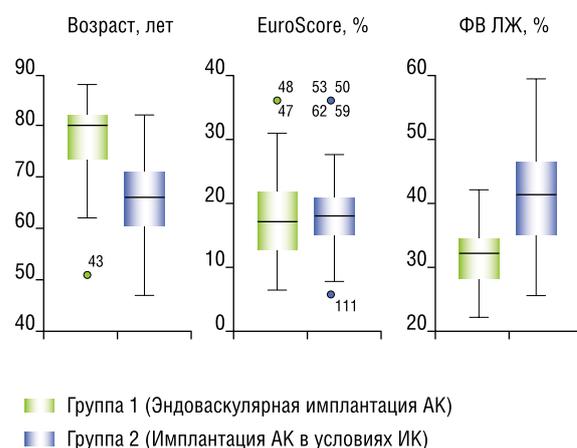


Рис. 1. Распределение больных по возрасту, EuroScore, ФВ ЛЖ между группами.

integral),  $CSA_{LVO}$  — площадь поперечного сечения выходного отдела ЛЖ в см<sup>2</sup> (cross-sectional area in the left ventricular outflow). Систолическая функция ЛЖ оценивалась путем расчета фракции выброса (ФВ ЛЖ) и определения индекса MPI [10; 11].

#### Методы статистической обработки данных

Анализ полученных в ходе исследования данных проводился с помощью программы «IBM SPSS Statistics». Про-

Табл. 3. Основные клинико-гемодинамические параметры в группах

	Группа 1 (TAVI), n = 48 Me (Q1:Q2; мин-макс)	Группа 2 (AVR), n = 72 Me (Q1:Q2; мин-макс)	Z (p)
ФВ ЛЖ, %	32,3 (28,2: 34,4; 22,3-42,0)	41,2 (41,2:46,4; 25,6-59,3)	-6,1 (0,001)
NYHA	3,0 (3,0:4,0; 2,0-4,0)	3,0 (3,4; 2,0-4,0)	-0,6 (0,5)
КДО ЛЖ, мл	95,8 (78:140,9; 52,2-282,5)	90,6 (90:94; 73-100)	-1,3 (0,17)
Толщина стенки ЛЖ, см	1,4 (1,2: 1,5; 1,0-1,8)	1,4 (1,4:1,6; 0,9-1,9)	-0,5 (0,5)
Средний градиент на АК, мм рт. ст.	44,8 (41,4: 51,2; 26,8-59,8)	45,7 (45:51; 31,5-63,7)	-0,6(0,5)
Толщина межжелудочковой перегородки, см	2,2 (2,1: 2,3; 1,6-3,0)	2,3 (2,3:2,5; 1,9-3,0)	-3,1 (0,001)

верка гипотезы о нормальности распределения признаков и условие о равенстве дисперсий производились с помощью критериев Шапиро-Уилка и Левена, соответственно. Вероятность ошибки 1-го типа была принята за 0,05.

С целью определения достоверности межгрупповых различий применялись следующие критерии: в группах непрерывных данных — критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения признака, в группах порядковых данных — непараметрический U-критерий Манна-Уитни, в группах номинальных данных — критерий хи-квадрат.

С целью оценки влияния индивидуальных факторов применялся метод множественной регрессии. Множественная регрессия — это статистический метод, который используется для анализа взаимосвязи между одной зависимой переменной и несколькими независимыми переменными. Целью множественного регрессионного анализа является использование независимых переменных, значения которых известны, для прогнозирования значения единственного зависимого значения. Каждое значение предиктора взвешивается, причем вес обозначает их относительный вклад в общий прогноз.

Имплантация бескаркасных протезов АК осуществлялась в субкоронарной позиции. Данные литературы говорят о том, что биомеханическая функция имплантата, определяющая его износоустойчивость в аортальной позиции, еще до операции требует подбора модели биологического протеза в зависимости от морфогометрических характеристик корня аорты пациента [12; 13]. Подбор осуществлялся до операции с помощью эхокардиографического исследования, особое внимание к подбору размера протеза требовалось у женщин с малым индексом массы тела и узким корнем аорты [14; 15]. ИК осуществлялось по стандартной методике, применялась кровяная холодовая кардиолегия. Модифицированная ультрафильтрация осуществлялась при наличии у больного признаков декомпенсации сердечной недостаточности предоперационно [16]. При необходимости проведения временной электрокардиостимуляции после имплантации осуществлялась бивентрикулярная стимуляция [17; 18].

#### Техника имплантации АК

Субкоронарную имплантацию бескаркасного биопротеза выполняли из стернотомного доступа по стандартной технологии имплантации бескаркасного протеза.

Транскатетерную имплантацию выполняли с помощью устройства доставки. Транскатетерные клапаны позиционировали с помощью аортографии и рентгеноскопии и, в некоторых случаях, чреспищеводного эхокардиографического контроля. При имплантации применялась быстрая желудочковая стимуляция (180–220 уд. в мин.), чтобы снизить сердечный выброс и избежать неточного позиционирования клапана.

#### Результаты исследования

При оценке в группах ФВ ЛЖ до операции было выявлено, что в 1 группе ее значение было существенно ниже, чем во 2 группе (Таблица 3). Не было выявлено значимых различий в группах по значениям среднего градиента АК, толщины задней стенки ЛЖ и КДО ЛЖ. Однако толщина межжелудочковой перегородки во второй группе существенно отличалась в большую сторону в сравнении с первой группой. Значительных отличий между группами при оценке выраженности стадии сердечной недостаточности по NYHA выявить не удалось.

Частота встречаемости диспноэ в группах значимо не отличалась, так же как не было выявлено отличий в частоте проявлений других признаков выраженного аортального стеноза — головокружения и болей за грудиной (Таблица 4). Однако выраженность патологического процесса, связанного с морфологическими проявлениями сердечной дисфункции на фоне перегрузки левых камер высоким давлением в виде систолической дисфункции ЛЖ, была более явная у пациентов, оперированных с применением эндоваскулярной технологии. Так, снижение ФВ < 40% наблюдалось у большинства больных в группе ЧИАК, в то время, как в группе открытой хирургии доля пациентов с систолической дис-

Табл. 4. Клинические проявления аортального стеноза и частота встречаемости систолической дисфункции

Параметр	Группа 1 (TAVI), n = 48	Группа 2 (AVR), n = 72	$\chi^2$ (p)
Диспноэ, n (%)	46 (95,8%)	62 (86,1%)	3,0 (0,07)
Головокружение, n (%)	12 (25%)	21 (29,2%)	0,2 (0,6)
Боли в сердце, n (%)	13 (27,1%)	21 (29,2%)	0,06 (0,8)
ФВ ЛЖ менее 40%, n (%)	47 (97,9%)	31 (43,1%)	38 (0,001)
ФВ ЛЖ менее 30%, n (%)	17 (35,4%)	7 (9,7%)	11 (0,001)

функцией была менее половины. Так же, значительное снижение систолической функции ЛЖ (расценивалось как ФВ ЛЖ < 30% [19]) наиболее часто встречалась в группе пациентов с ЧИАК.

#### Анализ летальности в группах

Не было выявлено статистически значимых различий при оценке общей летальности в группах (внутригоспитальные и отдаленные исходы) (Таблица 5).

Среди умерших пациентов существенных различий по клиническим дооперационным признакам выраженности патологии АК выявлено не было. У всех пациентов наблюдались классические признаки триады аортального стеноза (Таблица 6). Всем больным проводилась инотропная поддержка и инфузия левосимендана в раннем послеоперационном периоде [20]. Так же не было выявлено существенных отличий у этих больных по частоте встречаемости основных сопутствующих заболеваний, за исключением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Нами было выявлено, что ХОБЛ, как сопутствующее заболевание, наблюдалось практически у всех умерших пациентов, оперированных с применением ИК. Несмотря на то, что частота встречаемости ХОБЛ в группах не имела статистически значимых отличий (27,1% в группе TAVI и 44,4% в группе хирургической коррекции при  $\chi^2 = 3,7$  и  $p = 0,065$ ), в группе с ЧИАК не было выявлено корреляционной связи наличия этого заболевания с неблагоприятным исходом. В то же время, в группе с открытой хирургией АК была обнаружена прямая корреляционная связь средней силы ( $R = ,55$ ) наличия ХОБЛ и неблагоприятного исхода (оцененного по общей летальности) при  $\chi^2 = 18$  и  $p = 0,001$ . Необходимо отметить, что внутригоспитальная летальность так же была связана с этой патологией респираторной системы, однако корреляция была меньшей силы и составляла  $R = 0,3$  при  $\chi^2 = 8,1$  и  $p = 0,01$ .

Среди умерших пациентов существенных различий между группами по возрасту, стадии сердечной недостаточности, эхокардиографическим признакам проявлений дисфункции АК и систолической дисфункции, значениям шкалы EuroScore выявлено не было (Таблица 7).

Выполненный ROC анализ показал, что часть исследованных параметров напрямую может быть связана с исходами оперативного лечения (Таблица 8). Исследование возраста пациентов показало, что этот показатель имеет достаточно низкую чувствительность и специфичность по отношению к развитию неблагоприятного исхода оперативного лечения для пациентов, которым был имплантирован протез клапана посредством эндоваскулярного доступа. Для пациентов, которым выполнялось открытое вмешательство, возраст пациента имел несколько большие значения чувствительности и специфичности по отношению к летальности, однако, по нашему мнению, изолированное использование этого показателя не может быть основным критерием для прогнозирования исхода в виду недостаточной статистической мощности. Однако

Табл. 5. Анализ летальности в группах

Параметр	Группа 1 (TAVI), n = 48	Группа 2 (AVR), n = 72	$\chi^2$ (p)
Внутригоспитальная летальность, n (%)	3 (6,3%)	2 (2,8%)	0,1 (0,7)
Отдаленная летальность, n (%)	5 (10,4%)	6 (8,3%)	0,15 (0,7)
Общая летальность, n (%)	8 (16,6%)	8 (11,1%)	0,7 (0,5)

Табл. 6. Сравнительная характеристика параметров среди умерших пациентов

Параметр	Группа 1 (TAVI), n = 8	Группа 2 (AVR), n = 8	$\chi^2$ (p)
Диспноз, n (%)	8 (100%)	8 (100%)	–
Головокружение, n (%)	8 (100%)	8 (100%)	–
Боли в сердце, n (%)	8 (100%)	8 (100%)	–
ФВ ЛЖ < 40%, n (%)	2 (66,7%)	7 (87,5%)	6,3 (0,01)
ФВ ЛЖ < 30%, n (%)	0 (0%)	5 (62,5%)	7,2 (0,01)
ХОБЛ, n (%)	0 (0%)	7 (87,5%)	12 (0,001)
ХБП, n (%)	3 (37,5%)	4 (50%)	0,6 (0,25)
Диабет, n (%)	2 (25,0%)	4 (50,0%)	1,0 (0,3)
ЦББ, n (%)	2 (25,0%)	3 (37,0%)	0,29 (0,5)

Табл. 7. До операционные характеристики пациентов с неблагоприятным исходом

Параметр	Группа 1 (TAVI), n = 8	Группа 2 (AVR), n = 8	$\chi^2$ (p)
Возраст, лет	79 (68–83)	69 (51–81)	-1,6 (0,9)
NYHA	3 (3–4)	4 (2–4)	-0,3 (0,4)
ФВ ЛЖ, %	38 (35–42)	33 (25–41)	-1,6 (0,1)
КДО ЛЖ, мл	81 (78–90)	82 (73–103)	-0,04 (0,9)
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,6 (1,3–1,9)	1,5 (1,3–1,8)	-0,7 (0,4)
Толщина межжелудочковой перегородки, см	3 (2–3)	2,5 (1,9–2,3)	-0,3 (0,7)
Средний градиент на АК, мм рт. ст.	48 (26–52)	45 (31–58)	-0,1 (0,8)
EuroScore	36 (31–36)	20 (9–36)	-1,1 (0,1)

в ходе статистического анализа было выявлено, что критическое значение возраста пациента, при превышении которого наступает максимальная вероятность неблагоприятного исхода в группе ЧИАК значительно выше, чем у пациентов группы открытой хирургии. Так индекс Йодена для первой группы составил 79 лет, а для второй 65 лет. Оценка пациентов обеих групп по прогностической шкале EuroScore, показала, что этот показатель имеет более значимые предикторы для летальности. Однако критические значения для исследованных групп так же оказались разными, так для первой группы составило 27%, а для пациентов второй группы 13% причем с очень низкими параметрами специфичности. ФВ для ЛЖ, как изолированный критерий неблагоприятного исхода, показала весьма значительные значения чувствительности и специфичности для обеих групп, и так же критическое значение этого показателя в обеих группах существенно

Табл. 8. Результаты ROC анализа летальности в группах

Параметр	Группа 1 (TAVI), n = 48 AUX (95%ДИ), p	Группа 1 (TAVI), n = 48 J-индекс (чувствительность, специфичность)	Группа 2 (AVR), n = 72 AUX (95%ДИ), p	Группа 2 (AVR), n = 72 J-индекс (чувствительность, специфичность)
Возраст, лет	0,467 (0,134–0,79), 0,8	79 (66%, 40%)	0,67 (0,53–0,81), 0,02	65 (65%, 45%)
EuroScore	0,98 (0,94–1,0), 0,001	27 (100%, 90%)	0,604 (0,44–0,76), 0,1	13 (85%, 30%)
ФВ ЛЖ, %	0,926 (0,831–1,0), 0,014	24 (100%, 90%)	0,871 (0,8–0,95), 0,04	35 (88%, 75%)
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,911 (0,82–0,99), 0,18	1,7 (100%, 92%)	0,789 (0,67–0,9), 0,01	1,4 (70%, 70%)
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,71 (0,26–1,0), 0,2	2,4 (66%, 90%)	0,71 (0,56–0,86), 0,006	2,3 (70%, 63%)

отличалось. Так, у пациентов с ЧИАК критическое значение ФВ ЛЖ составило 24%, в то время как для пациентов с открытой хирургией — 35%. Кроме того, значимыми параметрами, как предикторы неблагоприятного исхода для этого вида вмешательств, оказались значения толщины задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки. В целом критические значения этих показателей между группами существенно не отличались, однако общая тенденция сводится к тому, что увеличение толщины стенок ЛЖ может рассматриваться, как фактор риска при вмешательствах на АК. Сопоставление полученных данных ROC по обеим группам фактически нам показывает, что значения отдельно взятого показателя не могут быть применены в качестве предикторов исхода, так как для каждой из групп присутствуют индивидуализированные значения чувствительности и специфичности. Поэтому применение комбинации «наиболее сильных факторов» для прогнозирования дооперационного исхода, и в зависимости от этого определить выбор оперативного вмешательства может являться хорошим решением этой задачи.

С помощью метода логистической регрессии нами было создано несколько моделей прогнозирования летального исхода, однако большинство из них показало достаточно низкую точность (менее 80%) предсказания конечного результата. Для последующего применения нами была оставлена «лучшая» модель, основанная на сочетании следующих двух признаков: значения риска, определенного по шкале EuroScore и ФВ ЛЖ. Эта модель предсказывала результат хирургического лечения с точностью 92%, с чувствительностью 83%, специфичностью 78% при  $\chi^2 = 12$  и  $p = 0,01$ . Для модели были рассчитаны следующие параметры, приведенные ниже. Константа  $B1 = -0,22$  коэффициент Вальда для нее составил 14,97, при  $p = 0,001$ . Константа  $B2 = 0,1$ , коэффициент Вальда для  $B2$  составил 6,3, при  $p = 0,02$ . Константа = 5,5, при коэффициенте Вальда = 5,2 и  $p = 0,02$ . Таким образом, общий вид модели имеет вид:

$$R(Y) = \frac{1}{1 + e^{(5,5 - 0,22X_1 + 0,1X_2)}}$$

где:  $X_1$  — ФВ ЛЖ, выраженная в процентах;  $X_2$  — значение EuroScore, %.

Нами была рассчитана по этой модели для каждого пациента, включенного в исследование, вероятность не-

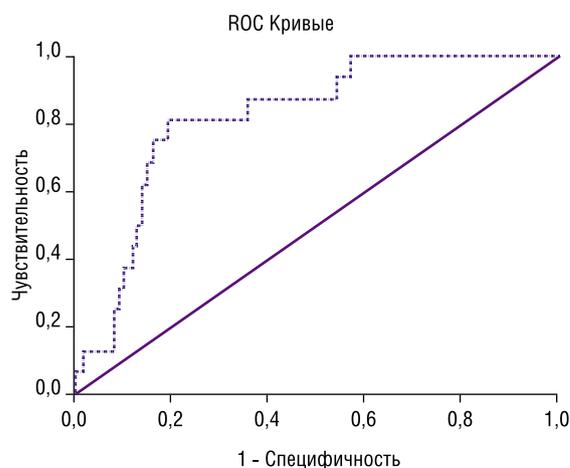
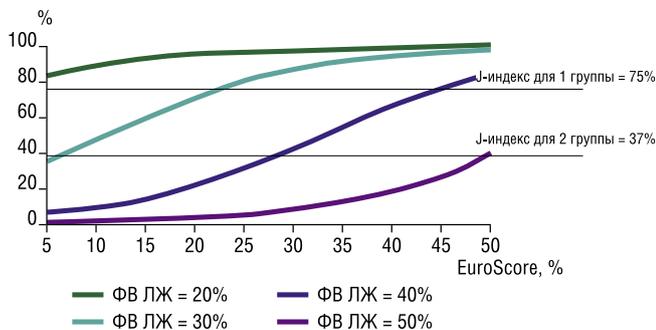


Рис. 2. Кривая ROC анализа прогноза неблагоприятного исхода модели логистической регрессии для всех пациентов, включенных в исследование.

благоприятного исхода, после чего проведен ROC анализ для каждой из групп. Детальное изучение результатов модели показало, что ее значения имеют существенную связь с исходами. Так, для первой группы AUC составил 0,789 (95%ДИ: 0,72–0,95) при  $p = 0,03$ , для второй группы AUC составил 0,918 (95%ДИ: 0,834–0,99) при  $p = 0,001$ . В целом, для всех пациентов, включенных в исследование, AUC составил 0,817 (95%ДИ: 0,755–0,91) при  $p = 0,02$  (Рис. 2).

Выполненный статистический анализ показал, что для каждой группы существует индивидуальное критическое значение (индекс Йодена). Для пациентов с открытой имплантацией протеза АК это значение составило 37% (с чувствительностью 83% и специфичностью 85%), в то время как для пациентов первой группы индекс Йодена был равен 75% (с чувствительностью 85% и специфичностью 77%). Распределение кривых, указывающих на вероятность исхода представлены на графическом отображении рассчитанной модели (Рис. 3).

Графическое отображение модели было рассчитано для четырех вариантов ФВ (20%, 30%, 40% и 50%) и прогностических значений шкалы EuroScore, расположенных на графике по оси ординат. Ось абсцисс отражает расчетное значение модели вероятности исходов, выраженное в процентах. Так же на графике отложены линии пересечения критических значений этой вероятности, рассчитанные для каждой из групп. Применение такого графика, по нашему мнению, упрощает использование



**Рис. 3.** Вероятность развития неблагоприятного исхода в зависимости от значений EuroScore и фракции выброса левого желудочка.

модели логистической регрессии. Так, например, пациент со значением ФВ ЛЖ 30% и 15% по шкале EuroScore будет иметь расчетное значение вероятности исхода равное 60%. Это значение существенно выше критического значения для открытой операции (37%), но не является пограничным для ЧИАК. Таким образом, пациенту с такими параметрами нецелесообразно выполнение открытой операции, в данном случае более безопасно выполнение ЧИАК.

### Обсуждение

Данное исследование было выполнено на основе анализа результатов лечения 120 пациентов, среди которых подавляющее большинство были больные старшей возрастной категории. Между исследованными группами не было найдено существенных отличий по риску оперативного вмешательства, оцененного по шкале Euroscore, однако в ходе анализа было выявлено, что по возрастному признаку группы не были сопоставимы. Пациенты с выполненным ЧИАК были значительно старше, чем больные, подвергшиеся открытой хирургии АК ( $Z = -6,5$ ,  $p = 0,001$ ). Более того, детальный анализ показал, что группы существенно отличались по признаку систолической дисфункции ЛЖ. В группе пациентов с выполненным ЧИАК частота встречаемости ФВ <40% и <30% была значительно выше, чем у пациентов с открытой хирургией при  $p = 0,001$ . В то время как у пациентов с ЧИАК такой связи не было. Выявленное снижение ФВ левого желудочка в обеих группах имело связь с летальными исходами. Особенно это было характерно для пациентов, подвергшихся открытой хирургии АК с ФВ ЛЖ <35%. У этих пациентов была выявлена прямая корреляционная связь с неблагоприятным исходом ( $R = 0,49$ ,  $\chi^2 = 17,3$ ,  $p = 0,0001$ ), в то время как для пациентов группы ЧИАК такой связи выявлено не было ( $R = 0,22$ ,  $\chi^2 = 2,0$ ,  $p = 0,1$ ). Так же в пользу того, что для открытой хирургии фактором риска является снижение ФВ ЛЖ <35%, указывают значения ОШ = 30,2 (95%ДИ:3,4-270,2,  $p = 0,001$ ). В то же время, при ФВ <35% у пациентов с ЧИАК ОШ для неблагоприятного исхода составила незначительную величину: 0,2 (95%ДИ:0,05-1,5,  $p = 0,12$ ). Важно отметить, что, выявленное с помощью

ROC анализа критическое значение ФВ ЛЖ, равное 24% у пациентов, подвергшихся ЧИАК, имело невысокое значение ОШ к неблагоприятному исходу и составляло 2,5 (95% ДИ:1,7-12,1,  $p = 0,04$ ). Таким образом, на основании полученных данных можно предполагать, что возраст и сниженная ФВ при операциях на АК являются общими факторами риска как для открытых операций, так и для ЧИАК [21]. Однако переносимость вмешательства на АК у пациентов старшей возрастной категории и с более выраженными проявлениями систолической дисфункции лучше при ЧИАК.

В ходе анализа исходов хирургического лечения было выявлено, что ХОБЛ может вносить существенный риск неблагоприятного течения послеоперационного периода. Это обстоятельство достаточно широко известно и выраженность ХОБЛ давно оценивается как один неблагоприятных дооперационных факторов, отрицательно влияющих на исход. Особенно это характерно для вмешательств с применением ИК. В нашем исследовании мы получили схожие данные, выраженные, главным образом, в том, что для пациентов с открытой хирургией АК существует прямая связь неблагоприятного исхода с наличием ХОБЛ в диагнозе. И по нашим данным ОШ неблагоприятного исхода для этой категории больных составляет 3,4 (95%ДИ:1,7-9,8,  $p = 0,03$ ). У пациентов с ЧИАК такой взаимосвязи ХОБЛ и неблагоприятного исхода выявлено не было. Таким образом, можно констатировать, что ХОБЛ, как системное сопутствующее заболевание может являться фактором риска для открытой операции при вмешательстве на АК. В то же время, для вмешательств с применением эндоваскулярных технологий наличие ХОБЛ не является отягчающим заболеванием.

Установление показаний для ЧИАК или открытой хирургии ранее основывалось на риске развития стерильной инфекции после операций с ИК. В последние годы разработанные технологии элиминации стерильной инфекции, примененные в нескольких российских центрах показали, что стернотомия не является аргументом, влияющим на принятие решения о варианте коррекции аортального порока [22–26]. Риск развития летального исхода у пациентов, которым решается вопрос о выполнении ЧИАК, не зависит от хирургического доступа в настоящее время по данным последнего многоцентрового исследования [27; 28].

В целом, поиск универсальных предикторов, позволяющих прогнозировать исходы оперативного лечения аортального стеноза тем или иным методом в ходе анализа полученных нами данных, не дал убедительного результата. Это обстоятельство направило на поиск наиболее информативной комбинации из исследованных факторов. Так в результате многочисленных статистических расчетов была найдена оптимальное сочетание признаков: риск по шкале EuroScore и ФВ ЛЖ. Модель была отработана исключительно на пациентах с ЧИАК, как на группе с более выраженными первичными факто-

рами риска — возраст и ФВ ЛЖ. Результаты, получаемые от расчетов по данной модели, были применены как для группы с ЧИАК, так и для открытой хирургии АК. В конечном итоге, были получены критические значения по данной модели для каждой из исследованной группы, которые показали достаточно выраженную статистическую мощь и точность предсказания неблагоприятного исхода. Эти результаты убеждают в том, что при превышении значения от модели более 37% открытое оперативное вмешательство сопряжено со значительным риском неблагоприятного исхода хирургического лечения стеноза АК ОШ 27,2 (95%ДИ:3,5–240,1 при  $p = 0,001$ ). По нашему мнению, эти расчеты позволяют пересмотреть план лечения пациента и возможно сделать выбор в пользу ЧИАК. Однако превышение значений получаемой от предлагаемой нами модели более 75% будет указывать на очень высокий риск вмешательства даже при ЧИАК, ОШ = 6,0 (95%ДИ:1,5–33,1 при  $p = 0,03$ ).

### Ограничения исследования

Найденные в нашей работе закономерности, связанные с применением модели прогнозирования исхода лечения, позволяют в некоторой степени думать о возможности стратификации риска оперативного вмешательства на АК. Что так же может давать надежды на объективное обоснование выбора оперативной тактики в спорных случаях. Однако существует несколько недостатков предлагаемой модели прогнозирования и в первую очередь это тот факт, что в контрольную группу были включены пациенты перенесшие вмешательства в период 2002–2008 гг. За прошедший период до настоящего времени уже изменилось достаточно большое количество хирургических подходов, усовершенствованы элементы стабилизации пациентов после операции. В связи с этим существует теоретическая предпосылка, что выработанное в настоящем исследовании критическое значение модели логистической регрессии для открытой операции на АК, равное 37%, может быть несколько занижено относительно текущих, более совершенных и современных методов послеоперационной стабилизации. С другой стороны, поскольку мы в расчетах использовали не изолированную госпитальную летальность, а общую, включающую в себя и отдаленную, поэтому теоретическое представление о занижении этого значения не должно быть существенно значимым. Второе существенное ограничение данной модели заключается в самой комбинации факторов: значение шкалы EuroScore в сочетании со значениями ФВ ЛЖ. Это обуславливается противоречиями связанными с мультиколлинеарностью используемых величин, так как для расчета операционного риска по шкале EuroScore используются данные о ФВ ЛЖ. С другой стороны, в защиту модели можно обозначить, что для расчета EuroScore используются дискретные значения ФВ ЛЖ, а в самой модели непрерывные. Данное обстоятельство дает основания не отвергать применение предлагаемой модели. Наилучшим выходом из этой ситуации было бы использование другого параметра,

характеризующего систолическую функцию ЛЖ, например, MAPSE, однако на настоящее время нет достаточного количества собранных данных для того, чтобы провести необходимый статистический анализ и выработать более совершенную модель прогнозирования.

### Вывод

Полученная в данном исследовании регрессионная модель позволяет рассчитать риск неблагоприятного исхода после вмешательства на АК. Выявленные критические значения для данной модели могут служить показателем при определении способа лечения патологии АК.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Шихвердиев Н.Н. Лечение Пациентов Кардиологического Профиля. Современные Хирургические Возможности, 2011. [Hubulava G.G., Marchenko S.P., SHihverdiev N.N. Lechenie Pacientov Kardiologicheskogo Profilya. Sovremennyye Hirurgicheskie Vozmozhnosti, 2011. (In Russ).]
2. Cribier A. Right valve for right patient: between economics and data. C3. 2020: 2. Available at: [https://t3-web.meduniwien.ac.at/fileadmin/content/kommunikation/events/2019/10/Pre-Program\\_C3\\_Meeting\\_Vienna\\_2020.pdf](https://t3-web.meduniwien.ac.at/fileadmin/content/kommunikation/events/2019/10/Pre-Program_C3_Meeting_Vienna_2020.pdf).
3. Husser O, Nosek BA. The prosthesis of choice for TAVI, the majority of patients should receive an Acurate neo. C3. 2020.
4. Mack M, Leon M, Thourani V, Makkar R, Kodali S, Russo M, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019; 380(18): 1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052.
5. Leon M, Smith C, Mack M, Miller C, Moses J, Svensson L. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery Martin. N Engl J Med. 2009; 361(2): 123-134. doi:10.1056/NEJMoa0900212.
6. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 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. Lancet. 2015; 385(9986): 2477-2484. doi:10.1016/S0140-6736(15)60308-7.
7. Popma J.J., Michael Deeb G., Yakubov S.J., Mumtaz M., Gada H., O'Hair D., et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019; 380(18): 1706-1715. doi:10.1056/NEJMoa1816885.
8. Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Аскеров М.А. Реконструктивные вмешательства на митральном клапане: варианты коррекции, непосредственные и отдаленные результаты // Артериальная гипертензия. — 2008. — №14(1). — С. 91-96. [SHihverdiev NN, Hubulava GG, Marchenko SP, Askerov MA. Rekonstruktivnyye vmeshatel'stva na mitral'nom klapane: varianty korrektsii, neposredstvennyye i otdalennyye rezul'taty. Arterial'naya gipertenziya. 2008; 14(1): 91-96. (In Russ).]
9. Марченко С.П., Хубулава Г.Г., Наумов А.Б., Селиверстова А.А., Ципурдиева Н.Д., Суворов В.В. и др. Патологические принципы и подходы к оценке гемодинамики // Педиатр. — 2014. — №5(4). — С. 110-115. [Marchenko SP, Hubulava GG, Naumov AB, Seliverstova AA, Cipurdieva ND, Suvorov VV, et al. Patofiziologicheskie principy i podhody k ocenke gemodinamiki. Pediatr. 2014; 5(4): 110-115. (In Russ).]
10. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И., Сморгон А.В. Диагностическое значение эхокардиографического миокардиального индекса Tei в оценке нарушений насосной и контрактильной функций левого желудочка, возрастные и нозологические аспекты // Сибирский медицинский журнал. — 2019. — №34(1). — С.61-68. [Sokolov AA, Marcinkevich GI, Smorgon AV. Diagnosticheskoye znachenie ekhokardiograficheskogo miokardial'nogo indeksa Tei v ocenke narushenij nasosnoj i kontraktil'noj funktsij levogo zheludochka, vozrastnyye i nozologicheskie aspekty. Sibirskiy meditsinskij zhurnal. 2019; 34(1): 61-68. (In Russ).]

11. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Трехмерные, двухмерные и неволюметрические эхокардиографические методы оценки контрактности правого желудочка // Кардиология в Беларуси. — 2016. — №8(1). — С. 98-107. [Sokolov AA, Marcinkevich GI. Trekhmernye, dvuhmernye i nevolymetricheskie ekhokardiograficheskie metody ocenki kontraktiv'nosti pravogo zheludochka. Kardiologiya v Belarusi. 2016; 8(1): 98-107. (In Russ).]
12. Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Старчик Д.А., Суворов В.В., Кривошеков Е.В., Шихвердиев Н.Н. и др. Геометрические и морфологические характеристики корня аорты в норме и при недостаточности аортального клапана // Хирургия. Журнал им НИ Пирогова. — 2018. — №5. — С. 4-12. [Hubulava GG, Marchenko SP, Starchik DA, Suvorov VV, Krivoshchekov EV, SHihverdiev NN, et al. Geometricheskie i morfologicheskie harakteristiki kornya aorty v norme i pri nedostatochnosti aortal'nogo klapana. Hirurgiya. Zhurnal im NI Pirogova. 2018; 5: 4-12 (In Russ).]
13. Старчик Д.А. Конституционально-анатомические особенности сердца человека // Морфологические ведомости. — 2016. — №24(1). — С. 120-124. [Starchik DA. Konstitucional'no-anatomicheskie osobennosti serdca cheloveka. Morfologicheskie vedomosti. 2016; 24(1): 120-124. (In Russ).]
14. Старчик Д.А., Никитюк Д.Б. Особенности индекса массы тела у женщин разных соматотипов // Морфологические ведомости. — 2015. — №4. — С. 21-24. [Starchik DA, Nikityuk DB. Osobennosti indeksa massy tela u zhenshchin raznykh somatotipov. Morfologicheskie vedomosti. 2015; 4: 21-24. (In Russ).]
15. Старчик Д.А. Конституционально-анатомические типы и их количественное представительство среди женщин зрелого возраста // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2015. — №4(4). — С. 44-48. [Starchik DA. Konstitucional'no-anatomicheskie tipy i ih kolichestvennoe predstavitel'stvo sredi zhenshchin zrelogo vozrasta. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2015; 4(4): 44-48. (In Russ).]
16. Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Дубова Е.В., Суворов В.В. Роль модифицированной ультрафильтрации в уменьшении системных проявлений воспаления в кардиохирургии // Педиатр. — 2016. — №7(1). — С. 106-110. [Hubulava GG, Marchenko SP, Dubova EV, Suvorov VV. Rol' modifitsirovannoy ul'trafil'tracii v umen'shenii sistemnykh proyavlenij vospaleniya v kardiokhirurgii. Pediatr. 2016; 7(1): 106-110. (In Russ).]
17. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И., Попов С.В., Савенкова Г.М. Эхокардиографические критерии оптимизации режимов бивентрикулярного стимулятора. Кардиология. — 2007. — №47. С. 29. [Sokolov AA, Marcinkevich GI, Popov SV, Savenkova GM. Ekhokardiograficheskie kriterii optimizatsii rezhimov biventrikulyarnogo stimulyatora. Kardiologiya. 2007; 47: 29. (In Russ).]
18. Марцинкевич Г.И., Соколов А.А., Попов С.В. Электромеханический асинхронизм сердца. Возможности инструментальной оценки при стимуляционных технологиях лечения СН // Вестник аритмологии. — 2003. — №34. — С. 57. [Marcinkevich GI, Sokolov AA, Popov SV. Elektromekhanicheskij asinhronizm serdca. Vozmozhnosti instrumental'noj ocenki pri stimulyacionnykh tekhnologiyah lecheniya SN. Vestnik aritmologii. 2003; 34: 57. (In Russ).]
19. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка — насосная несостоятельность сердца // Кардиология. — 2018. — №58(6). — С. 79-84. [Sokolov AA, Marcinkevich GI. Serdechnaya nedostatochnost' u pacientov s sohranennoj frakciej vybrosa levogo zheludochka — nasosnaya nesostoyatel'nost' serdca. Kardiologiya. 2018; 58(6): 79-84. (In Russ).]
20. Наумов А.Б., Баутин А.Е., Кутин А.М., Поваренков А.С., Козырев И.М., Шихвердиев Н.Н. и др. Применение левосимендана для лечения кардиогенного шока, связанного с развитием острой правожелудочковой недостаточности после аортокоронарного шунтирования // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2009. — №2(1). — С. 79-81. [Naumov AB, Bautin AE, Kutin AM, Povarenkov AS, Kozyrev IM, SHihverdiev NN, et al. Primenenie levosimendana dlya lecheniya kardiogenno shoka, svyazannogo s razvitiem ostroj pravozheludochkovoj nedostatochnosti posle aortokoronarnogo shuntirovaniya. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2009; 2(1): 79-81. (In Russ).]
21. Казаков В.А., Гутор С.С., Суходоло И.В., Шипулин В.М., Кривошеков Е.В. Корреляционные взаимосвязи гистоморфометрических показателей миокарда различных отделов сердца в норме и при хронической сердечной недостаточности // Бюллетень сибирской медицины. — 2009. — №8(3). — С. 43-47. [Kazakov VA, Gutor SS, Suhodolo IV, SHipulin VM, Krivoshchekov EV. Korrelyacionnye vzaimosvyazi gistomorfo-metricheskikh pokazatelej miokarda razlichnykh otdelov serdca v norme i pri hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti. Byulleten' sibirskoj mediciny. 2009; 8(3): 43-47. (In Russ).]
22. Фогт П.Р., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Наумов А.Б., Шмидлин Д., Берда Р. и др. Элиминация Стернальной Инфекции в Кардиохирургии. — Санкт-Петербург: Б. Браун Медикал, 2012. [Fogt PR, Hubulava GG, Marchenko SP, Naumov AB, SHmidlin D, Berda R, et al. Eliminaciya Sternal'noj Infekcii v Kardiokhirurgii. Sankt-Peterburg: B. Braun Medikal; 2012. (In Russ).]
23. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Наумов А.Б., Суворов В.В., Марченко С.П. Патологические механизмы и факторы риска развития стеральной инфекции в кардиохирургии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2013. — №41(1). С. 174-179. [Hubulava GG, SHihverdiev NN, Naumov AB, Suvorov VV, Marchenko SP. Patofiziologicheskie mekhanizmy i faktory riska razvitiya sternal'noj infekcii v kardiokhirurgii. Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii. 2013; 41(1): 174-179. (In Russ).]
24. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Фогт П.Р., Марченко С.П., Наумов А.Б., Суворов В.В. и др. Результаты применения методики элиминации стеральной инфекции у кардиохирургических пациентов // Вестник хирургии им И.И. Грекова. — 2015. — №174(5). С. 57-60. [Hubulava GG, SHihverdiev NN, Fogt PR, Marchenko SP, Naumov AB, Suvorov VV, et al. Rezul'taty primeneniya metodiki eliminacii sternal'noj infekcii u kardiokhirurgicheskikh pacientov. Vestnik hirurgii im I.I. Grekova. 2015; 174(5): 57-60. (In Russ).]
25. Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Суворов В.В. Влияние местного применения ванкомицина на функцию органов после операций на сердце // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2015. — №19(4). — С. 34-37. [SHihverdiev NN, Hubulava GG, Marchenko SP, Suvorov VV. Vliyanie mestnogo primeneniya vankomicina na funkciyu organov posle operacij na serdce. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2015; 19(4): 34-37. (In Russ).]
26. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Фогт П.Р., Марченко С.П., Суворов В.В. Прогнозирование вероятности развития стеральной инфекции у кардиохирургических пациентов. Вестник хирургии им И.И. Грекова. — 2018. — №177(1). С. 11-15. [Hubulava GG, SHihverdiev NN, Fogt PR, Marchenko SP, Suvorov VV. Prognozirovanie veroyatnosti razvitiya sternal'noj infekcii u kardiokhirurgicheskikh pacientov. Vestnik hirurgii im I.I. Grekova. 2018; 177(1): 11-15. (In Russ).]
27. Vogt PR, Darrall A, Berdat P, Schmidlin D, Khubulava GG, Marchenko SP, et al. Significant reduction of sternal wound infection in cardiac surgical patients. Byulleten' NCSSKH im AN Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabolevaniya». 2019; 20(4): 368-378.
28. Vogt P, Darrall A, Santoro G, Schmidlin D, Khubulava G, et al. Reduction of Sternal Wound Infections with a Refined Surgical Technique and Single Shot Systemic and Sternal Spongia Topical Antibiotic Prophylaxis Compared to 24 Hours Systemic Antibiotics. Am J Clin Microbiol Antimicrob. 2019; 2(2): 1-6.