

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1835>

# СРЕДНЕСРОЧНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОМИОПАТИЕЙ

О.Г. Шатова, Т.Л. Денисевич, Е.К. Курлянская, О.Л. Полонецкий, Т.В. Осмоловская

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь  
bai1982@mail.ru

УДК 616.127-005.8-089-06:616.124.2-008

**Ключевые слова:** кардиомиопатия, митральная недостаточность, система MitraClip.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** О.Г. Шатова, Т.Л. Денисевич, Е.К. Курлянская, О.Л. Полонецкий, Т.В. Осмоловская. Среднесрочные и отдаленные результаты интервенционного лечения функциональной митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1835–1844.

В статье представлены результаты лечения пациентов с кардиомиопатией и выраженной функциональной митральной недостаточностью через 6, 12 и 24 месяцев после имплантации устройства MitraClip. Показано, что к 6 месяцу после интервенционного вмешательства на фоне улучшения функции митрального клапана наблюдался регресс ремоделирования левых камер сердца, а также положительная динамика фракции выброса правого желудочка и давления в легочной артерии. Достигнутый

эффект улучшения внутрисердечной гемодинамики сохранялся к 12 месяцу после клипирования митрального клапана. После 12 месяцев выявлены признаки ремоделирования левого желудочка без значимых изменений клапанных характеристик и параметров левого предсердия. В периоды первых 6 месяцев и 6–12 месяцев после установки MitraClip увеличивалась пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы и пиковое потребление кислорода с сохранением высоких значений данных показателей к 24 месяцу наблюдения.

## MID-TERM AND LONG-TERM OUTCOMES OF FUNCTIONAL MITRAL INSUFFICIENCY INTERVENTIONAL TREATMENT IN PATIENTS WITH CARDIOMYOPATHY

O. Shatova, T. Denisevich, E. Kurlyanskaya, O. Poloneckij, T. Asmalouskaya

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

**Key words:** cardiomyopathy, mitral insufficiency, MitraClip device.

**FOR REFERENCES.** O. Shatova, T. Denisevich, E. Kurlyanskaya, O. Poloneckij, T. Asmalouskaya. Mid-term and long-term outcomes of functional mitral insufficiency interventional treatment in patients with cardiomyopathy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1835–1844.

The article presents the outcomes of treatment of patients with cardiomyopathy and pronounced functional mitral insufficiency 6, 12 and 24 months after MitraClip device implantation. We observed that 6 months after the intervention, there was regression of left heart chamber remodeling, as well as positive dynamics of right ventricular ejection fraction and pulmonary artery pressure against the background of mitral valve improvement. The achieved

effect of improved intracardiac hemodynamics persisted in 12 months after mitral valve clipping. After 12 months, there were signs of left ventricular remodeling without significant changes in valve characteristics and left atrial parameters. During the first 6 to 12 months after MitraClip implantation, the distance walked in the 6-minute walk test and peak oxygen consumption increased, with retention of high values of these indicators in 24 months of follow-up.

## Введение

Вторичная, или функциональная митральная недостаточность (МН), часто возникающая в результате патологического ремоделирования миокарда, является наиболее распространенным приобретенным пороком сердца. В свою очередь, тяжелая МН приводит к прогрессированию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и застойной сердечной недостаточности. Хирургическое устранение или уменьшение МН может предотвратить прогрессирование левожелудочковой недостаточности и улучшить качество жизни пациентов. Однако в связи с высоким хирургическим риском и большим числом рецидива МН после пластики митрального клапана (МК) тактика ведения таких пациентов до сих пор дискуссионна. В соответствии с Рекомендациями ESC/EACTS по лечению клапанной болезни сердца (2017 г.) альтернативным методом коррекции МН у пациентов высокого хирургического риска являются методы интервенционного воздействия на МК (класс рекомендаций 2B) [1]. Согласно текущим рекомендациям АНА/ACC 2020 г., при тяжелой вторичной МН, III–IV ФК по NYHA, высоком операционном риске и подходящей анатомии МК целесообразно выполнять интервенционную реконструкцию МК (класс рекомендаций 2A).

Наиболее распространенной интервенционной системой для реконструкции МК методом «край-в-край» является MitraClip. Все рекомендации по применению данного устройства основаны на результатах рандомизированных мультицентровых исследований: EVEREST [2, 3, 4], COAPT [5] и MITRA-FR [6]. Вопросы клипирования МК изучаются и в рамках обсервационных исследований [7, 8, 9, 10, 11]. Несмотря на показанную в ряде работ меньшую эффективность в коррекции МН чрезкожной реконструкции МК по сравнению со стандартным хирургическим вмешательством, эндоваскулярное лечение сопровождалось меньшей частотой развития нежелательных явлений, то есть являлось более безопасным. Тем не менее, вопросы показаний и противопоказаний к транскатетерной реконструкции МК, а также стабильности ее результатов в среднесрочном и отдаленном послеоперационном периодах до сих пор остаются открытыми.

**Цель исследования:** изучить динамику эхокардиографических, клинико-функциональных и клинико-лабораторных показателей в среднесрочном и отдаленном периодах после эндоваскулярного лечения функциональной митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией.

## Материал и методы исследования

В исследование включены 44 пациента с ишемической кардиомиопатией (КМП),

фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 35%, митральной недостаточностью 3–4 ст., отсутствием выраженной трикуспидальной недостаточности. Все пациенты относились к функциональному классу III–IV по NYHA. Эндоваскулярное лечение МН выполнено методом имплантации системы MitraClip.

Оптимальная медикаментозная терапия проводилась в соответствии с клиническим протоколом и включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, диуретики, при необходимости – сердечные гликозиды и антиаритмики III класса (амиодарон).

До, через 6, 12 и 24 месяцев после эндоваскулярного лечения МН выполнены трансэхокардиография (ЭхоКГ), тест 6-минутной ходьбы, спирометрическая проба, определение концентрации NT-proBNP в крови. Определяли следующие параметры ЭхоКГ: показатели состояния МК, объем митральной регургитации (МР), передне-задний размер левого предсердия (ЛП), поперечный размер ЛП (ЛП1), продольный размер ЛП (ЛП2), конечно диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, продольный размер ЛЖ в диастолу, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, ФВ ЛЖ, поперечный и продольный размеры правого предсердия (ПП1 и ПП2) и правого желудочка (ПЖ1 и ПЖ2), объем ПП, индекс объема ПП, ФВ ПЖ, давление в легочной артерии (ДЛА). Выполняли расчет диастолического индекса сферичности (ИСд) и интегрального диастолического индекса ремоделирования (ИДИР) ЛЖ.

Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (LQ; UQ)). Динамику количественных показателей оценивали с помощью рангового критерия Фридмана (Friedman ANOVA  $\chi^2$ ). Парно связанные значения сравнивали с применением парного T-критерия Вилкоксона. Размер эффекта ( $r_w$ ) для оценки относительной величины различия переменных до и после лечения рассчитывали по методу Д. Керби (2014 г.). Полученный размер эффекта интерпретировали по критериям, предложенным Д. Коэном (1988):  $r_w < 0,50$  – малый (слабый) эффект,  $r_w = 0,50–0,79$  – средний эффект,  $r_w \geq 0,80$  – большой (сильный) эффект. Для изучения взаимосвязи количественных переменных использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Величина критического уровня значимости ( $p$ ) для критерия Фридмана и коэффициентов корреляции принималась равной 0,050. Для устранения ошибки первого рода при сравнении медианных значений в различные сроки наблюдения была введена поправка Бонферрони, согласно которой нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости  $p \leq 0,01$ .

## Результаты исследования

При анализе параметров, характеризующих состояние митрального клапана в течение 24 месяцев после имплантации системы MitraClip, выявлено изменение объема МР (ANOVA  $\chi^2 = 59,4$ ,  $p < 0,001$ ) и связанных с ним показателей: Vena contracta (ANOVA  $\chi^2 = 41,64$ ,  $p < 0,001$ ), глубины коаптации (ANOVA  $\chi^2 = 31,9$ ,  $p < 0,001$ ), ERO (ANOVA  $\chi^2 = 49,3$ ,  $p < 0,001$ ) (таблица 1). Статистически значимое умень-

шение медиан объема МР ( $p < 0,001$ ), Vena contracta ( $p < 0,001$ ), глубины коаптации ( $p = 0,003$ ) и ERO ( $p < 0,001$ ) зафиксировано уже к 6 месяцу после эндоваскулярного лечения МН. После 6 месяцев указанные параметры МК не изменялись, но наблюдалась тенденция к увеличению значений объема МР. На протяжении всего периода после установки MitraClip медианы показателей состояния МК были значительно меньше таковых до интвенционного вмешательства ( $p < 0,01$ ).

Показатель	До ЭЛ	После ЭЛ			p по $\chi^2$ Фридмана	p по T- критерию Вилкоксона	Спарклайн
		6 мес	12 мес	24 мес			
Объем МР, мл	42 (36; 48)	12 (10; 20)	15 (10; 25)	21 (12; 27)	< 0,001	$P_{0-6} < 0,001$ $P_{0-12} < 0,001$ $P_{0-24} < 0,001$ $P_{6-12} = 0,063$ $P_{6-24} = 0,089$ $P_{12-24} = 0,068$	
Перешеек регургитации (Vena contracta), мм	7 (6; 8)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 5)	< 0,001	$P_{0-6} < 0,001$ $P_{0-12} < 0,001$ $P_{0-24} < 0,001$ $P_{6-12} = 0,055$ $P_{6-24} = 0,051$ $P_{12-24} = 0,060$	
Глубина коаптации, мм	8 (7; 9)	7 (6; 8)	7 (6; 8)	7 (6; 7)	< 0,001	$P_{0-6} = 0,003$ $P_{0-12} = 0,006$ $P_{0-24} < 0,001$ $P_{6-12} = 0,969$ $P_{6-24} = 0,193$ $P_{12-24} = 0,114$	
ERO, см²	0,26 (0,20; 0,31)	0,10 (0; 0,10)	0,10 (0,05; 0,15)	0,10 (0,05; 0,16)	< 0,001	$P_{0-6} < 0,001$ $P_{0-12} < 0,001$ $P_{0-24} < 0,001$ $P_{6-12} = 0,055$ $P_{6-24} = 0,134$ $P_{12-24} = 0,155$	

ERO, эффективное регургитационное отверстие; ЭЛ, эндоваскулярное лечение; МР, митральная регургитация.

Parameters	Before ET	After ET			P Friedman $\chi^2$ test	P Wilcoxon T-test	Sparkline
		6 months	12 months	24 months			
MR volume, mL	42 (36; 48)	12 (10; 20)	15 (10; 25)	21 (12; 27)	< 0.001	$P_{0-6} < 0.001$ $P_{0-12} < 0.001$ $P_{0-24} < 0.001$ $P_{6-12} = 0.063$ $P_{6-24} = 0.089$ $P_{12-24} = 0.068$	
Vena contracta, mm	7 (6; 8)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 5)	< 0.001	$P_{0-6} < 0.001$ $P_{0-12} < 0.001$ $P_{0-24} < 0.001$ $P_{6-12} = 0.055$ $P_{6-24} = 0.051$ $P_{12-24} = 0.060$	
Coaptation depth, mm	8 (7; 9)	7 (6; 8)	7 (6; 8)	7 (6; 7)	< 0.001	$P_{0-6} = 0.003$ $P_{0-12} = 0.006$ $P_{0-24} < 0.001$ $P_{6-12} = 0.969$ $P_{6-24} = 0.193$ $P_{12-24} = 0.114$	
ERO, cm²	0.26 (0.20; 0.31)	0.10 (0; 0.10)	0.10 (0.05; 0.15)	0.10 (0.05; 0.16)	< 0.001	$P_{0-6} < 0.001$ $P_{0-12} < 0.001$ $P_{0-24} < 0.001$ $P_{6-12} = 0.055$ $P_{6-24} = 0.134$ $P_{12-24} = 0.155$	

ERO, effective regurgitant orifice; ET, endovascular treatment; MR, mitral regurgitation.

Таблица 1. Динамика показателей эхокардиографии, характеризующих состояние митрального клапана, после эндоваскулярного лечения МН у пациентов с кардиомиопатией (Me (LQ; UQ))

Table 1. Dynamics of echocardiographic parameters, describing the state of the mitral valve after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy (Me (LQ; UQ))

Изучение эхокардиографических характеристик ЛП после ЭЛ показало статистически значимую положительную динамику поперечного размера (ANOVA  $c^2 = 16,0,4$ ,  $p = 0,001$ ), объема (ANOVA  $c^2 = 18,6$ ,  $p = 0,001$ ) и индекса объема ЛП (ANOVA  $c^2 = 18,5$ ,  $p < 0,001$ ) (таблица 2). Уменьшение медианных значений ЛП1 ( $p < 0,001$ ), объема ЛП ( $p < 0,001$ ) и индекса объема ЛП ( $p < 0,001$ ) наблюдалось уже к 6 месяцу после клипирования МК. В период от 6 до 24 месяцев не отмечено существенных изменений данных показателей. Величины указанных характеристик ЛП на всех этапах обследования были тесно взаимосвязаны, о чем свидетельствовали коэффициенты корреляции Спирмена  $r_s \geq 0,80$ . Значения параметров ЛП во все сроки обследования после установки MitraClip были меньше, чем до интервенционного вмешательства. Объем ЛП является одним из косвенных показателей выраженности митральной недостаточности, так как хроническая недоста-

точность МК приводит к растяжению ЛП, степень которого зависит от тяжести и длительности существования МН [12]. Кроме того, расширенное ЛП приводит к изменению натяжения створок МК [13]. Данный феномен J.J. Silbiger объясняет тесным взаимодействием задней стенки ЛП и фиброзного кольца МК [14]. В нашем исследовании корреляция объема ЛП с диаметром кольца МК ( $r_s = 0,70$ ,  $p < 0,001$ ), объемом МР ( $r_s = 0,47$ ,  $p = 0,002$ ), Vena contracta ( $r_s = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ), ERO ( $r_s = 0,43$ ,  $p = 0,005$ ) и площадью натяжения створок МК ( $r_s = 0,49$ ,  $p = 0,006$ ) была более тесной, чем с КДО ЛЖ ( $r_s = 0,34$ ,  $p = 0,027$ ) и КСО ЛЖ ( $r_s = 0,34$ ,  $p = 0,024$ ). Признаки регресса ремоделирования ЛП в среднесрочном периоде и отсутствие его патологических изменений в отдаленном периоде после имплантации системы MitraClip является прогностически благоприятным, так как ремоделирование ЛП является предиктором возникновения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с КМП [15].

Таблица 2. Динамика эхокардиографических характеристик ЛП после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией (Me (LQ; UQ))

Показатель	До ЭЛ	После ЭЛ			р по $\chi^2$ Фридмана	р по Т- критерию Вилкоксона	Спарклайн
		6 мес	12 мес	24 мес			
ЛП передне-задний размер, мм	50 (46; 56)	49 (46; 53)	50 (46; 53)	51 (46; 56)	0,275	$P_{0-6} = 0,073$ $P_{0-12} = 0,060$ $P_{0-24} = 0,847$ $P_{6-12} = 0,653$ $P_{6-24} = 0,084$ $P_{12-24} = 0,070$	
ЛП1, мм	50 (47; 57)	47 (45; 52)	47 (44; 52)	49 (44; 52)	<b>0,001</b>	$P_{0-6} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-12} = \mathbf{0,001}$ $P_{0-24} = \mathbf{0,001}$ $P_{6-12} = 0,323$ $P_{6-24} = 0,963$ $P_{12-24} = 0,490$	
ЛП2, мм	66 (61; 71)	67 (61; 71)	67 (62; 70)	67 (67; 72)	0,137	$P_{0-6} = 0,896$ $P_{0-12} = 0,358$ $P_{0-24} = 0,897$ $P_{6-12} = 0,085$ $P_{6-24} = 0,648$ $P_{12-24} = 0,108$	
Объем ЛП, мл	117 (102; 162)	107 (93; 145)	115 (93; 140)	115 (100; 145)	<b>0,001</b>	$P_{0-6} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-12} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-24} = \mathbf{0,002}$ $P_{6-12} = 0,109$ $P_{6-24} = 0,904$ $P_{12-24} = 0,268$	
Индекс объема ЛП	62 (50; 80)	57 (46; 72)	59 (48; 69)	59 (48; 70)	<b>&lt; 0,001</b>	$P_{0-6} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-12} < \mathbf{0,001}$ $P_{0-24} = \mathbf{0,001}$ $P_{6-12} = 0,233$ $P_{6-24} = 0,831$ $P_{12-24} = 0,408$	

ЭЛ, эндоваскулярное лечение; ЛП, левое предсердие.

Table 2. Dynamics of LA echocardiographic parameters after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy (Me (LQ; UQ))

Parameters	Before ET	After ET			Friedman $\chi^2$ test	p Wilcoxon T-test	Sparkline
		6 months	12 months	24 months			
LA antero-posterior dimension, mm	50 (46; 56)	49 (46; 53)	50 (46; 53)	51 (46; 56)	0.275	$P_{0-6} = 0.073$ $P_{0-12} = 0.060$ $P_{0-24} = 0.847$ $P_{6-12} = 0.653$ $P_{6-24} = 0.084$ $P_{12-24} = 0.070$	

End of table 2

Parameters	Before ET	After ET			Friedman $\chi^2$ test	P	Wilcoxon T-test	Sparkline
		6 months	12 months	24 months				
LA1, mm	50 (47; 57)	47 (45; 52)	47 (44; 52)	49 (44; 52)	<b>0.001</b>	$P_{0-6} < 0.001$ $P_{0-12} = 0.001$ $P_{0-24} = 0.001$ $P_{6-12} = 0.323$ $P_{6-24} = 0.963$ $P_{12-24} = 0.490$		
LA2, mm	66 (61; 71)	67 (61; 71)	67 (62; 70)	67 (67; 72)	0.137	$P_{0-6} = 0.896$ $P_{0-12} = 0.358$ $P_{0-24} = 0.897$ $P_{6-12} = 0.085$ $P_{6-24} = 0.648$ $P_{12-24} = 0.108$		
LA volume, mL	117 (102; 162)	107 (93; 145)	115 (93; 140)	115 (100; 145)	<b>0.001</b>	$P_{0-6} < 0.001$ $P_{0-12} < 0.001$ $P_{0-24} = 0.002$ $P_{6-12} = 0.109$ $P_{6-24} = 0.904$ $P_{12-24} = 0.268$		
LA volume index	62 (50; 80)	57 (46; 72)	59 (48; 69)	59 (48; 70)	<b>&lt; 0.001</b>	$P_{0-6} < 0.001$ $P_{0-12} < 0.001$ $P_{0-24} = 0.001$ $P_{6-12} = 0.233$ $P_{6-24} = 0.831$ $P_{12-24} = 0.408$		

ET, endovascular treatment; LA, left atrium.

После эндоваскулярной реконструкции МК отмечены изменения планиметрических и объемных показателей ЛЖ: КДР (ANOVA  $c^2 = 9,7$ ,  $p = 0,022$ ), КСР (ANOVA  $c^2 = 13,7$ ,  $p = 0,003$ ), КДО (ANOVA  $c^2 = 12,3$ ,  $p = 0,007$ ) и КСО (ANOVA  $c^2 = 9,4$ ,  $p = 0,025$ ) (таблица 3). Значимых отклонений от исходных значений ФВ ЛЖ не обнаружено (ANOVA  $c^2 = 4,9$ ,  $p = 0,110$ ), но прослеживалась тенденция к ее увеличению в течение всего периода исследования после клипирования МК. Спарклайны, представленные в таблице 3, демонстрируют, что все перечисленные параметры ЛЖ характеризовались однонаправленной динамикой: медианные значения статистически значимо уменьшались к 6 месяцу после установки системы MitraClip с сохранением достигнутого эффекта обратного ремоделирования ЛЖ до 12 месяцев. Но в период с 12

до 24 месяцев выявлена тенденция к увеличению размеров ЛЖ и достоверное увеличение его объемных показателей (КДО ( $p = 0,010$ ) и КСО ( $p = 0,005$ )), в результате чего различия медиан показателей ЛЖ до и после установки митральных клипс, выявленные в сроки обследования 6 и 12 месяцев, нивелировались к 24 месяцу послеоперационного наблюдения. Следует отметить, что, несмотря на указанные признаки прогрессирования ремоделирования ЛЖ, большинства параметров МК и ЛП в период от 12 до 24 месяцев не изменялись и оставались меньше стартовых значений (таблицы 1 и 2). Корреляционный анализ показал связь КДО ЛЖ с рядом характеристик МК: тесную – с площадью натяжения створок МК ( $r_s = 0,71$ ,  $p < 0,001$ ) и умеренную – с объемом МР ( $r_s = 0,36$ ,  $p = 0,042$ ) и с диаметром кольца МК ( $r_s = 0,43$ ,  $p = 0,004$ ).

Показатель	До ЭЛ	После ЭЛ			P по $\chi^2$ Фридмана	P по T-критерию Вилкоксона	Спарклайн
		6 мес	12 мес	24 мес			
Продольный размер ЛЖ в диастолу, мм	94 (88; 104)	96 (88; 104)	94 (89; 104)	94 (90; 104)	0,119	$P_{0-6} = 0,507$ $P_{0-12} = 0,776$ $P_{0-24} = 0,585$ $P_{6-12} = 0,224$ $P_{6-24} = 0,097$ $P_{12-24} = 0,415$	
КДР ЛЖ, мм	74 (68; 78)	72 (65; 77)	72 (65; 76)	75 (67; 79)	0,022	$P_{0-6} = 0,005$ $P_{0-12} = 0,004$ $P_{0-24} = 0,115$ $P_{6-12} = 0,094$ $P_{6-24} = 0,087$ $P_{12-24} = 0,085$	

Таблица 3. Динамика эхокардиографических показателей левых камер сердца после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией (Me (LQ; UQ))

Окончание табл. 3

КСР ЛЖ, мм	63 (54; 66)	60 (53; 66)	60 (54; 64)	68 (56; 70)	<b>0,003</b>	P <sub>0-6</sub> = <b>0,005</b> P <sub>0-12</sub> = <b>0,001</b> P <sub>0-24</sub> = 0,078 P <sub>6-12</sub> = 0,055 P <sub>6-24</sub> = 0,094 P <sub>12-24</sub> = 0,081	
КДО ЛЖ, мл	252 (212; 294)	243 (196; 300)	245 (198; 272)	251 (212; 318)	<b>0,007</b>	P <sub>0-6</sub> = <b>0,010</b> P <sub>0-12</sub> = <b>0,004</b> P <sub>0-24</sub> = 0,137 P <sub>6-12</sub> = 0,487 P <sub>6-24</sub> = 0,046 P <sub>12-24</sub> = <b>0,010</b>	
КСО ЛЖ, мл	174 (138; 225)	166 (132; 198)	163 (136; 214)	180 (150; 236)	<b>0,025</b>	P <sub>0-6</sub> = <b>0,002</b> P <sub>0-12</sub> < <b>0,001</b> P <sub>0-24</sub> = 0,048 P <sub>6-12</sub> = 0,626 P <sub>6-24</sub> = 0,063 P <sub>12-24</sub> = <b>0,005</b>	
ФВ ЛЖ, %	31 (28; 35)	32 (29; 37)	33 (27; 36)	34 (27; 36)	0,110	P <sub>0-6</sub> = 0,047 P <sub>0-12</sub> = 0,164 P <sub>0-24</sub> = 0,099 P <sub>6-12</sub> = 0,435 P <sub>6-24</sub> = 0,058 P <sub>12-24</sub> = 0,023	

КДР, конечный диастолический размер; КСР, конечный систолический размер; КДО, конечный диастолический объем; КСО, конечный систолический объем; ФВЛЖ, фракция выброса левого желудочка.

Table 3. Dynamics of echocardiographic parameters of left heart chambers after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy (Me (LQ; UQ))

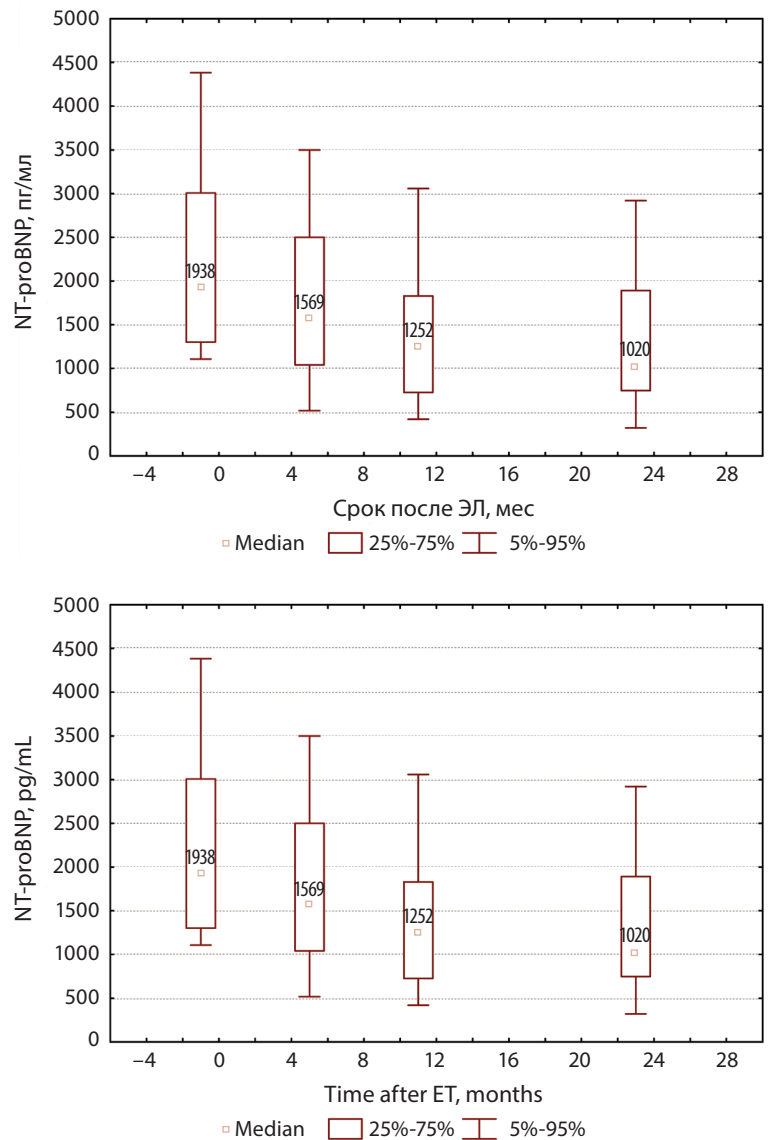
Parameters	Before ET	After ET			Friedman $\chi^2$ test	p		Sparkline
		6 months	12 months	24 months		Wilcoxon T-test		
LV longitudinal diastolic dimension, mm	94 (88; 104)	96 (88; 104)	94 (89; 104)	94 (90; 104)	0,119	P <sub>0-6</sub> = 0,507 P <sub>0-12</sub> = 0,776 P <sub>0-24</sub> = 0,585 P <sub>6-12</sub> = 0,224 P <sub>6-24</sub> = 0,097 P <sub>12-24</sub> = 0,415		
LV EDD, mm	74 (68; 78)	72 (65; 77)	72 (65; 76)	75 (67; 79)	<b>0,022</b>	P <sub>0-6</sub> = <b>0,005</b> P <sub>0-12</sub> = <b>0,004</b> P <sub>0-24</sub> = 0,115 P <sub>6-12</sub> = 0,094 P <sub>6-24</sub> = 0,087 P <sub>12-24</sub> = 0,085		
LV ESD, mm	63 (54; 66)	60 (53; 66)	60 (54; 64)	68 (56; 70)	<b>0,003</b>	P <sub>0-6</sub> = <b>0,005</b> P <sub>0-12</sub> = <b>0,001</b> P <sub>0-24</sub> = 0,078 P <sub>6-12</sub> = 0,055 P <sub>6-24</sub> = 0,094 P <sub>12-24</sub> = 0,081		
LV EDV, mL	252 (212; 294)	243 (196; 300)	245 (198; 272)	251 (212; 318)	<b>0,007</b>	P <sub>0-6</sub> = <b>0,010</b> P <sub>0-12</sub> = <b>0,004</b> P <sub>0-24</sub> = 0,137 P <sub>6-12</sub> = 0,487 P <sub>6-24</sub> = 0,046 P <sub>12-24</sub> = <b>0,010</b>		
LV ESV, mL	174 (138; 225)	166 (132; 198)	163 (136; 214)	180 (150; 236)	<b>0,025</b>	P <sub>0-6</sub> = <b>0,002</b> P <sub>0-12</sub> < <b>0,001</b> P <sub>0-24</sub> = 0,048 P <sub>6-12</sub> = 0,626 P <sub>6-24</sub> = 0,063 P <sub>12-24</sub> = <b>0,005</b>		
LVEF, %	31 (28; 35)	32 (29; 37)	33 (27; 36)	34 (27; 36)	0,110	P <sub>0-6</sub> = 0,047 P <sub>0-12</sub> = 0,164 P <sub>0-24</sub> = 0,099 P <sub>6-12</sub> = 0,435 P <sub>6-24</sub> = 0,058 P <sub>12-24</sub> = 0,023		

EDD, end-diastolic dimension; ESD, end-systolic dimension; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Не получено значимых отличий предоперационных значений и значений после интервенционного лечения МН показателей геометрического ремоделирования ЛЖ: ИСд (ANOVA  $c^2 = 6,9, p = 0,073$ ), ИСд базальный (ANOVA  $c^2 = 6,7, p = 0,074$ ), ИСд средний (ANOVA  $c^2 = 2,4, p = 0,872$ ), ИСд верхний (ANOVA  $c^2 = 3,0, p = 0,637$ ), ИДИР (ANOVA  $c^2 = 3,7, p = 0,295$ ).

Анализ уровня NT-proBNP (ANOVA  $c^2 = 43,2, p < 0,001$ ) показал устойчивое снижение концентрации данного кардиомаркера в течение 12 месяцев после ЭЛ: с 1938 (1303; 3000) пг/мл до 1569 (1013; 2500) пг/мл через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ), до 1252 (727; 1830) пг/мл в период 6-12 месяцев ( $p < 0,001$ ) (рисунок 1). В интервале с 12 до 24 месяцев не выявлено изменений концентрации NT-proBNP ( $p = 0,842$ ). К 6, 12 и 24 месяцам медианные значения данного показателя были значительно меньше, чем до ЭЛ (соответственно  $p = 0,001, p = 0,002$  и  $p = 0,010$ ). Известно, что активное высвобождение BNP из кардиомиоцитов обусловлено механическими (дилатация желудочков, повышение конечно-диастолического давления в желудочках сердца, формирование легочной гипертензии) и нейрогуморальными (ренин, норадреналин, ангиотензин-2) стимулами [16]. Установлено, что существенное повышение уровня BNP тесно связано с прогрессированием сердечной недостаточности, поэтому является одним из предикторов неблагоприятного прогноза заболевания [16].

Уменьшение размеров и объемов левых камер сердца после клипирования МК сопровождалось положительной динамикой ДЛА (ANOVA  $c^2 = 25,7, p < 0,001$ ) и ФВ ПЖ (ANOVA  $c^2 = 20,3, p = 0,009$ ). Статистически значимое снижение ДЛА ( $p < 0,001$ ) и увеличение ФВ ПЖ ( $p = 0,006$ ) выявлено через 6 месяцев (рисунок 2). Достигнутые изменения сохранялись и к 12 месяцу наблюдения (соответственно  $p < 0,001$  и  $p = 0,008$ ). На этапах обследования через 6 и 12 месяцев после ЭЛ медианы ДЛА были ниже ( $p < 0,001$ ), а ФВ ПЖ выше ( $p = 0,006$  и  $p = 0,008$  соответственно) дооперационных. Однако, к 24 месяцу значения данных показателей приближались к исходным. Не претерпевали достоверных изменений размеры правого предсердия и правого желудочка, а также показатели объема ПП. У пациентов с КМП, осложненной тяжелой МН, наряду с ремоделированием левых камер сердца нередко выявляются симптомы недостаточности правых отделов сердца. Левожелудочковая недостаточность может провоцировать правожелудочковую посредством следующих механизмов: сужение и пролиферативные изменения в мелких легочных артериях вследствие хронического повышения давления в ЛП; увеличение постнагрузки через повышение венозного легочного и артериального легочного давления;

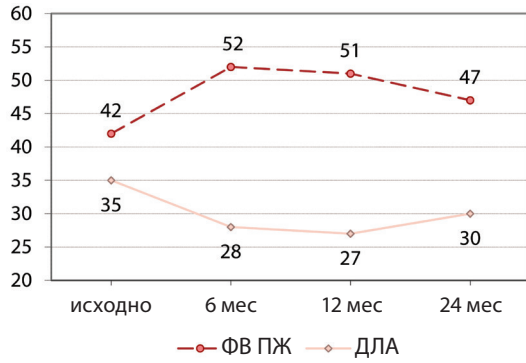


распространение кардиомиопатических изменений на оба желудочка сердца; снижение систолического давления наполнения в коронарном бассейне правого желудочка; дисфункция межжелудочковой перегородки [17]. Одним из механизмов развития недостаточности ПЖ является «рестрикционно-дилатационный синдром». Это своеобразный «порочный круг», когда повышение давления и/или объема в малом круге кровообращения (в результате дисфункции ЛЖ) приводит к дисфункции ПЖ, что посредством межжелудочкового взаимодействия еще более усугубляет левожелудочковую недостаточность [18]. В подтверждение сказанному нами получены сильные взаимосвязи поперечных размеров ПП и ПЖ с поперечным размером ЛП (соответственно  $r_s = 0,72$  и  $r_s = 0,70$  при  $p < 0,001$ ), а также умеренные корреляции ФВ ПЖ с КДО ЛЖ ( $r_s = -0,39, p = 0,009$ ) и ДЛА с объемом ЛП ( $r_s = 0,40, p = 0,008$ ).

Рисунок 1. Концентрация NT-proBNP в различные сроки после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией

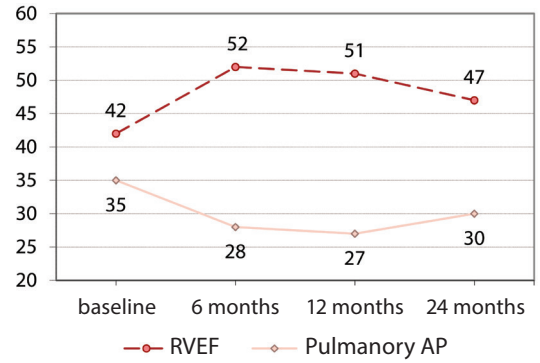
Figure 1. NT-proBNP concentration at different times after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy

Рисунок 2. Динамика значений ФВ ПЖ (%) и ДЛА (мм.рт.ст.) в различные сроки после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией



\* – различия исходных значений ( $p < 0,010$ )

Figure 2. Dynamics of RVEF (%) and pulmonary artery pressure (mm Hg) values in different times after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy

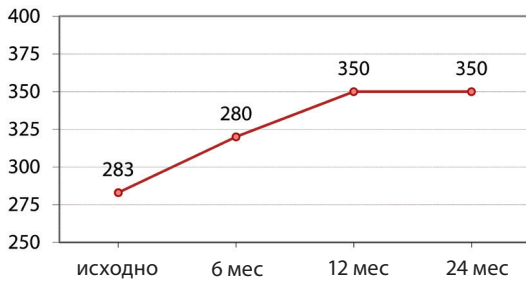


\* – differences in baseline values ( $p < 0.010$ )

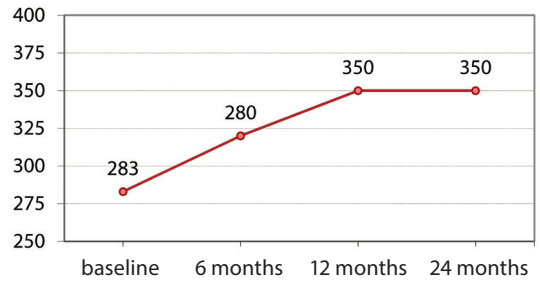
После имплантации системы MitraClip увеличивались показатели теста 6-минутной ходьбы (ANOVA  $\chi^2 = 49,4$ ,  $p < 0,001$ ) и спироВЭП (ANOVA  $\chi^2 = 15,1$ ,  $p = 0,002$ ). Результаты клинично-функциональных тестов, выполненных после малоинвазивного лечения МН, продемонстрировали устойчивую положительную динамику в первые 12 месяцев послеоперационного наблюдения. Пройденная за 6 минут дистанция увеличивалась в периоды 6 месяцев (с 283 (250; 300) м до 320 (300; 350) м,  $p < 0,001$ ) и с 6 до 12 месяцев (до 380 (320; 390) м,  $p = 0,007$ ) после клипирования МК (рисунок 3).

Аналогично изменялся после установки митральных клипс и показатель пикового потребления кислорода: увеличивался в первые 6 месяцев с 11,2 (9,8; 12,2) мл/кг/мин до 12,3 (10,8; 13,0) мл/кг/мин ( $p < 0,001$ ) и с 6 до 12 месяцев – до 13,1 (11,0; 14,5) мл/кг/мин ( $p = 0,009$ ) (рисунок 4).

Анализ значений размера эффекта, отражающего величину различий до и после эндоваскулярного лечения МН, показал, что у пациентов с КМП через 6 месяцев после клипирования МК большим размером эффекта ( $r_w \geq 0,80$ ) характеризовались следующие показатели: все изучаемые параметры,



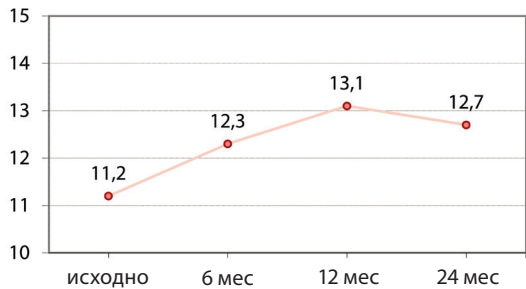
\* – различия исходных значений ( $p < 0,001$ )



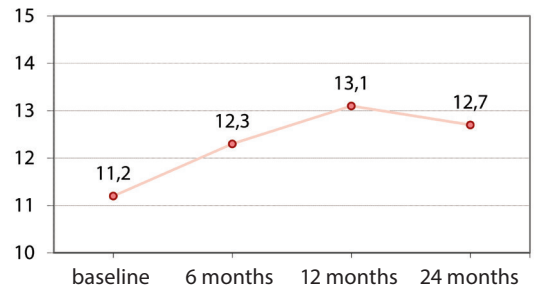
\* – differences in baseline values ( $p < 0.001$ )

Рисунок 3. Динамика значений теста 6-минутной ходьбы (м) в различные сроки после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией

Figure 3. Dynamics of 6-minute walk test values (m) in different times after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy



\* – различия исходных значений ( $p < 0,010$ )



\* – differences in baseline values ( $p < 0.010$ )

Рисунок 4. Динамика значений пикового потребления кислорода (мл/кг/мин) в различные сроки после эндоваскулярного лечения митральной недостаточности у пациентов с кардиомиопатией

Figure 4. Dynamics of peak oxygen consumption values (mL/kg/min) in different times after endovascular treatment of mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy



отражающие состояние МК, пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы и пиковое потребление кислорода (таблица 4). Средний (заметный) эффект ( $r_w = 0,50-0,79$ ) к 6 месяцу после интервенционной реконструкции МК получен по планиметрическим (КДР и КСР) и объёмным (КДО и КСО) показателям ЛЖ, концентрации NT-proBNP, поперечному размеру, объёму и индексу объёма ЛП, ФВ ПЖ и ДЛА. Достигнутые к 6 месяцу эффекты сохранялись до 12 месяцев после установки системы MitraClip.

По ряду изучаемых параметров отмечены признаки «ускользания» эффекта эндоваскулярного лечения МН после 12 месяцев, о чем свидетельствовало уменьшение значения  $r_w$  объёма МР с большого ( $r_w = 1,0$ ) до среднего ( $r_w = 0,67$ ) и малый размер эффекта для показателей состояния ЛЖ (КДР ( $r_w = 0,49$ ), КСР ( $r_w = 0,46$ ), КДО ( $r_w = 0,44$ ), КСО ( $r_w = 0,49$ ), NT-proBNP ( $r_w = 0,49$ )) и правых отделов сердца (ФВ ПЖ ( $r_w = 0,34$ ) и ДЛА ( $r_w = 0,45$ )) к 24 месяцу наблюдения.

## Заключение

У пациентов с КМП улучшение состояния МК к 6 месяцу после имплантации системы MitraClip сопровождалось регрессом ремоделирования левых камер сердца и положительной динамикой ФВ ПЖ и ДЛА. Достигнутый эффект улучшения внутрисердечной гемодинамики сохранялся к 12 месяцу после клипирования МК. После 12 месяцев выявлены признаки ремоделирования ЛЖ без значимых изменений параметров МК и ЛП.

Транскатетерная реконструкция МК благоприятно влияла на клинично-функциональный показатели у пациентов с КМП: в периоды первых 6 месяцев и 6–12 месяцев после интервенционного лечения увеличивалась пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы и пиковое потребление кислорода с сохранением высоких значений данных показателей к 24 месяцу наблюдения.

Наибольший размер эффекта клипирования МК достигнут по параметрам МК ( $r_w \geq 0,80$ ), показателям, характеризующим состояние ЛП ( $r_w = 0,50-0,79$ ) и результатам клинично-функциональных тестов (теста 6-минутной ходьбы ( $r_w = 0,98$ ) и пикового потребления кислорода ( $r_w = 0,96$ )). Через 24 после интервенционного лечения МН отмечены признаки «ускользания» эффекта обратного ремоделирования ЛЖ ( $r_w < 0,50$ ).

## REFERENCES

1. Baumgartner H., Praz F., Milojevic M., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp de Cardiol*, 2017, vol. 71(2), pp. 110.

Таблица 4. Перечень показателей эффективности лечения в среднесрочном и отдаленном периодах наблюдения после эндоваскулярного лечения функциональной МН у пациентов с кардиомиопатией

	Показатель 6 месяцев	Размер эффекта (rw)		
		12 месяцев	24 месяца	
Эхокардио- графический	Объем митральной регургитации, мл	1,0***	0,89***	0,67**
	Vena contracta, мм	1,0***	0,85***	0,98***
	Глубина коаптации, мм	0,87***	0,85***	0,87***
	ERO, см <sup>2</sup>	0,89***	0,86***	0,88***
	КДР ЛЖ, мм	0,69**	0,66**	0,49*
	КСР ЛЖ, мм	0,69**	0,72**	0,46*
	КДО, мл	0,53**	0,55**	0,44*
	КСО, мл	0,64**	0,65**	0,49*
	Поперечный размер ЛП, мм	0,76**	0,70**	0,74**
	Объем ЛП, мл	0,75**	0,74**	0,66**
	Индекс объема ЛП	0,79**	0,77**	0,72**
	ФВ ПЖ, %	0,71**	0,70**	0,34*
	ДЛА, мм рт. ст.	0,72**	0,84***	0,45*
Клинично- функциональный	Тест шестиминутной ходьбы, м	0,98***	0,93***	0,97***
	Пиковое потребление кислорода, мл/кг/мин	0,96***	0,99***	0,83***
Лабораторный	NT-proBNP, пг/мл	0,79**	0,80***	0,49*

Примечания:

1\* – малый размер эффекта,

2\*\* – средний размер эффекта,

3\*\*\* – большой размер эффекта.

Table 4. List of treatment efficacy indicators in the mid-term and long-term follow-up periods after endovascular treatment of functional mitral insufficiency in patients with cardiomyopathy

	Indicators 6 months	Effect size (rw)		
		12 months	24 months	
Echocardiographic	Mitral regurgitation volume, mL	1.0***	0.89***	0.67**
	Vena contracta, mm	1.0***	0.85***	0.98***
	Coaptation depth, mm	0.87***	0.85***	0.87***
	ERO, sm <sup>2</sup>	0.89***	0.86***	0.88***
	LV EDD, mm	0.69**	0.66**	0.49*
	LV ESD, mm	0.69**	0.72**	0.46*
	EDV, mL	0.53**	0.55**	0.44*
	ESV, mL	0.64**	0.65**	0.49*
	LA longitudinal dimension, mm	0.76**	0.70**	0.74**
	LA volume, mL	0.75**	0.74**	0.66**
	LA volume index	0.79**	0.77**	0.72**
	RVEF, %	0.71**	0.70**	0.34*
	Pulmonary artery pressure, mm Hg.	0.72**	0.84***	0.45*
Clinical and Functional	Six-minute walk test, m	0.98***	0.93***	0.97***
	Peak oxygen consumption, mL/kg/min	0.96***	0.99***	0.83***
Laboratory	NT-proBNP, pg/mL	0.79**	0.80***	0.49*

Note:

1\* – small effect size,

2\*\* – medium effect size,

3\*\*\* – large effect size.

2. Feldman T., Kar S., Rinaldi M., Fail P., Hermiller J., Smalling R., Whitlow P.L., Gray W., Low R., Herrmann H.C., Lim S., Foster E., Glower D., EVEREST Investigators. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009, vol. 54(8), pp. 686-694. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.077.

3. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart S.C., Trento A, Siegel R.J., Apruzzese P, Fail P, Rinaldi M.J., Smalling R.W., Hermiller J.B., Heimansohn D., Gray W.A., Grayburn P.A., Mack M.J., Lim D.S., Ailawadi G., Herrmann H.C., Acker M.A., Silvestry F.E., Foster E., Wang A., Glower D.D., Mauri L., EVEREST II Investigators. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*, 2015, vol. 66(25), pp. 2844–2854. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.018.28.
4. Glower D.D., Kar S., Trento A., Lim D.S., Bajwa T., Quesada R., Whitlow P.L., Rinaldi M.J., Grayburn P., Mack M.J., Mauri L., McCarthy P.M., Feldman T. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 64(2), pp. 172–181. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.062.
5. Stone G.W., Lindenfeld J., Abraham W.T., Kar S., Lim D.S., Mishell J.M., Whisenant B., Grayburn P.A., Rinaldi M., Kapadia S.R., Rajagopal V., Sarembock I.J., Brieke A., Marx S.O., Cohen D.J., Weissman N.J., Mack M.J., COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2018, vol. 379(24), pp. 2307–2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
6. Obadia J.-F., Messika-Zeitoun D., Leurent G., Lung B., Bonnet G., Piriou N., Lefèvre T., Piot C., Rouleau F., Carrié D., Nejari M., Ohlmann P., Leclercq F., Saint Etienne C., Teiger E., Leroux L., Karam N., Michel N., Gilard M., Donal E., Trochu J.-N., Cormier B., Armoiry X., Boutitie F., Maucort-Boulch D., Barnel C., Samson G., Guerin P., Vahanian A., Mewton N., MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2018, vol. 379(24), pp. 2297–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
7. Adamo M., Godino C., Giannini C., Scotti A., Liga R., Currello S., Fiorina C., Chiari E., Chizzola G., Abbenante A., Visco E., Branca L., Fiorelli F., Agricola E., Stella S., Lombardi C., Colombo A., Petronio A.S., Metra M., Etori F. Left ventricular reverse remodelling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry. *Eur J Heart Fail*, 2019, vol. 21(2), pp. 196–204. doi: 10.1002/ehf.1343.
8. Geis N.A., Puls M., Lubos E., Zuern C.S., Franke J., Schueler R., von Bardeleben R.S., Boekstegers P., Ouarrak T., Zahn R., Ince H., Senges J., Katus H.A., Bekerredjian R. Safety and efficacy of MitraClip™ therapy in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*, 2018, vol. 20(3), pp. 598–608. doi: 10.1002/ehf.910.
9. Neuss M., Schau T., Schoepp M., Seifert M., Holschermann F., Meyhofer J., Butter C. Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2013, vol. 15(7), pp. 786–795. doi: 10.1093/eurjhf/hfs214.
10. Swaans M.J., Bakker A.L.M., Alipour A., Post M.C., Kelder J.C., de Kroon T.L., Eefting F.D., Rensing B.J.W.M., Van der Heyden J.A.S. Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, vol. 7(8), pp. 875–881. doi: 10.1016/j.jcin.2014.01.171.
11. Velazquez E.J., Samad Z., Al-Khalidi H.R., Sangli C., Grayburn P.A., Massaro J.M., Stevens S.R., Feldman T.E., Krucoff M.W. The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: a propensity-matched comparison. *Am Heart J*, 2015, vol. 170(5), pp. 1050–1059.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.004.
12. Bokeriya L.A., Goluhova E.Z., Kochladze N.G., Aleksandrova S.A., Makarenko V.N., Serov R.A. Prognosticheskoe i klinicheskoe znachenie markerov remodelirovaniya predserdij pri fibrillyacii predserdij [Prognostic and clinical significance of atrial remodeling markers in atrial fibrillation]. *Annaly aritmologii*, 2004, no. 1, pp. 71–77. (in Russian).
13. Silbiger, J.J. Novel pathogenetic mechanisms and structural adaptations in ischemic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, vol. 26(10), pp. 1107–1117. doi: 10.1016/j.echo.2013.07.003.
14. Silbiger, J.J. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J*, 2012, vol. 164(2), pp. 163–176. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.014.
15. Andrianova A.M., Saidova M.A. Ishemicheskaya mitralnaya nedostatochnost': sovremennye kriterii ocenki po dannym transtorakalnoj ekhokardiografii [Ischemic mitral regurgitation: modern criteria of evaluation using transthoracic echocardiography]. *Lechebnoe delo (Moscow)*, 2015, no. 3, pp. 93–102. (in Russian).
16. Kopeva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. Novye markery serdечноj nedostatochnosti: znachenie dlya diagnostiki i prognozirovaniya NT-proBNP i interlejkinovyh receptorov – chlenov semejstva ST2 [New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member ST2]. *Kompleks. problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*, 2018, vol. 7(1), 94–101. (in Russian).
17. Wood P. An appreciation of mitral stenosis – I. Clinical features. *Br Med J*, 1954, vol. 1(4870), pp. 1113–1124. doi: 10.1136/bmj.1.4870.1051
18. Antunes M.J., Barlow J.B. Management of tricuspid valve regurgitation. *Heart*, 2007, vol. 93(2), pp. 271–276. doi: 10.1136/hrt.2006.095281.

Поступила: 05.02.2023