

На правах рукописи

Сирота Дмитрий Андреевич

Гибридные технологии в хирургии расслоений грудной аорты.

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

д.м.н., профессор Чернявский А.М.

НОВОСИБИРСК - 2023

Работа выполнена в научно-исследовательском отделе хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, член-корр. РАН, профессор Чернявский Александр Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Комаров Роман Николаевич
(Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова)

доктор медицинских наук, профессор Вачёв Алексей Николаевич
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

доктор медицинских наук Болдырев Сергей Юрьевич
(Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г.Краснодар))

Ведущая организация: Государственный научный центр Российской Федерации «ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,

Защита состоится 13 декабря 2023 на заседании диссертационного совета 21.1.027.01 (Д 208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Адрес: г. Новосибирск-55, ул. Речкуновская, 15, e-mail: ds-meshalkin@yandex.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и на сайте <http://meshalkin.ru>

Автореферат разослан

Ученый секретарь совета
21.1.027.01 (Д 208.063.01)

доктор медицинских наук

Альсов С.А.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия*
- АК – аортальный клапан*
- АКШ – аортокоронарное шунтирование*
- АПГМ – антеградная перфузия головного мозга*
- ВОА – восходящий отдел аорты*
- Восх отдел b – ширина ложного канала аорты в восходящем отделе*
- Восх отдел a - общий диаметр аорты в восходящем отделе*
- Восх отдел c – ширина истинного канала аорты в восходящем отделе*
- ГМ – головной мозг*
- ДАК – двустворчатый аортальный клапан*
- Дуга b - ширина ложного канала аорты в области дуги*
- Дуга a - общий диаметр аорты в области дуги*
- Дуга c - ширина истинного канала аорты в области дуги*
- ИК – искусственное кровообращение*
- Инфраренал b - ширина ложного просвета аорты в нижней половине брюшного отдела аорты*
- Инфраренал a - диаметр общего просвета аорты в нижней половине брюшного отдела аорты*
- Инфраренал c - ширина истинного просвета аорты в нижней половине брюшного отдела аорты*
- Корень b – ширина ложного канала аорты в области корня*
- Корень a – общий диаметр аорты в области корня*
- Корень c – ширина истинного канала аорты в области корня*
- КСК – клапаносодержащий кондуит*
- ЛК – ложный канал*
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография*
- Нисх 1/3 b – ширина ложного канала верхней трети нисходящего отдела грудной аорты*
- Нисх 1/3 a – диаметр общего просвета аорты в верхней трети нисходящего отдела грудной аорты*
- Нисх 1/3 c – ширина истинного канала верхней трети нисходящего отдела грудной аорты*

Нисх 2/3 b - ширина ложного канала средней трети нисходящего отдела грудной аорты
Нисх 2/3 a - диаметр общего просвета аорты в средней трети нисходящего отдела грудной аорты
Нисх 2/3 c - ширина истинного канала средней трети нисходящего отдела грудной аорты
Нисх 3/3 b - ширина ложного канала нижней трети нисходящего отдела грудной аорты
Нисх 3/3 a - диаметр общего просвета аорты в нижней трети нисходящего отдела грудной аорты
Нисх 3/3 c - ширина истинного канала нижней трети нисходящего отдела грудной аорты
НМС – непокрытый металлический стент
ОА – окклюзия аорты
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПКА – подключичная артерия
ПОП – послеоперационный период
РПГМ – ретроградная перфузия головного мозга
СТД – соединительнотканная дисплазия
Супрарен отдел b – ширина ложного просвета аорты в верхней половине брюшного отдела аорты
Супрарен отдел a - диаметр общего просвета аорты в верхней половине брюшного отдела аорты
Супрарен отдел c – ширина истинного просвета аорты в верхней половине брюшного отдела аорты
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦА – циркуляторный арест

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования, его цель и задачи

Основным, а в некоторых случаях единственным, способом лечения расслоения аорты является открытая реконструкция аорты. Однако, несмотря на прогресс хирургического лечения данного заболевания, уровень осложнений и летальности, остается достаточно высоким. При этом, при постепенном улучшении непосредственных результатов лечения расслоения аорты, отдаленные результаты в большой степени зависят от наличия функционирующего ложного канала, который является предиктором повторных вмешательств и летальности (Song J., 2007; Choi S., 2013; Белов Ю., 2018; Чарчян Э., 2019). Поэтому современная хирургическая тактика нацелена на устранение расслоения на как можно большем протяжении поврежденной аорты, без значительного ухудшения непосредственных результатов. Другими словами, имеется необходимость разработки методов лечения, позволяющих выполнить радикальную реконструкцию аорты с минимально возможной операционной травмой (Козлов Б., 2017; Белов Ю., Чарчян Э., Хачатрян З. 2019). Этим требованиям отвечают современные гибридные вмешательства с использованием различных типов стентов, стент-графтов и гибридных протезов. В настоящее время, для увеличения радикальности, стало технически возможным лечение расслоения аорты путем имплантации дополнительных устройств одновременно с выполнением стандартного вмешательства, которое обычно представляет собой выполнение реконструкции по типу «полудуги» или тотальную замену дуги аорты обычным протезом. Однако, эффективность дополнительного стентирования аорты при выполнении реконструктивных операции на аорте до сих пор изучена крайне недостаточно. При этом, имеются сообщения об относительно удовлетворительных ближайших и отдаленных результатах стандартного хирургического подхода, что ставит под сомнение необходимость имплантации дополнительных устройств во время хирургического вмешательства (Sun L. 2009; Hoffman, A 2013).

Теоретически, использование непокрытого металлического стента позволяет восстановить и расширить просвет истинного канала, путем компрессии ложного, и при этом сохранив проходимость боковых ветвей в зоне имплантации. Однако, после начала клинического использования данного устройства, вся опубликованная информация, касающаяся Djumbodis колеблется между удовлетворительными и менее удовлетворительными результатами (Ius F. 2014, Caus T. 2016). По этой причине имеется необходимость в выполнении обширного сравнительного исследования, затрагивающего ближайшие и отдаленные результаты использования непокрытых металлических стентов в реконструктивной хирургии расслоений аорты.

Использование гибридных протезов хоть и демонстрирует хорошие непосредственные и отдаленные результаты (Uchida N. 2009; Jakob H. 2013, Козлов Б. 2017), требует более детального изучения в аспекте применения данной технологии при различной анатомии расслоения аорты. Кроме того, применение гибридного протеза имеет свои нюансы в хирургической технике, периоперационном обеспечении и отборе пациентов.

До сих пор нет четкого понимания предикторов периоперационных осложнений и летальности относительно типа применяемой хирургической технологии при лечении расслоения аорты.

Все эти нерешенные вопросы определяют актуальность данного исследования.

Цель исследования

- Разработать стратегию лечения хронического проксимального расслоения аорты с применением гибридных технологий (непокрытых металлических стентов и эндопротезов).

Задачи:

1. Оценить эффективность и безопасность реконструкции грудной аорты при ее расслоении с использованием непокрытого металлического стента в ближайшем

и отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с группой пациентов со стандартным хирургическим подходом.

2. Оценить эффективность и безопасность применения гибридного протеза для реконструкции грудной аорты при ее расслоении в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с группой пациентов со стандартным хирургическим подходом.
3. Сравнить клинические результаты применения реконструкции грудной аорты при ее расслоении с помощью гибридного протеза аорты по сравнению с использованием непокрытого металлического стента в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.
4. Выявить предикторы возникновения летальности и аортосвязанных событий в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с расслоением аорты после выполненной реконструкции грудной аорты с использованием непокрытого металлического стента и гибридного протеза аорты.
5. Определить предикторы развития полного тромбоза и полной проходимости ложного канала аорты после выполненной реконструкции грудной аорты
6. Определить предикторы расширения аорты после выполненной реконструкции грудной аорты с использованием непокрытого металлического стента и гибридного протеза аорты.

Новизна исследования.

1. Установлено, что тип проводимого вмешательства на дуге аорты (стандартное вмешательство, имплантация непокрытого стента или гибридный протез) не оказывает значительного влияния на летальность, количество аортосвязанных событий и комбинированную точку (летальность и аортосвязанные события) в отдаленном периоде до 5 лет.
2. Доказано, что в отдаленном периоде количество аортосвязанных событий в группе с использованием непокрытого стента не отличается от такового при использовании стандартной методики.

3. Установлено, что отдаленные результаты использования гибридного протеза демонстрируют сильное возрастание доли пациентов свободных от реинтревенций на аорте.
4. Установлено, что свобода от комбинированной точки - аортосвязанных событий и летальности в группе реконструкции с использованием непокрытого стента в отдаленном периоде не отличается от такового при использовании стандартной методики.
5. При использовании гибридного протеза уровень свободы от событий комбинированной точки (летальность и аортосвязанные события) достигает 89-100% в зависимости от группы сравнения.
6. Доказано, что имплантация непокрытого металлического стента, являлась предиктором, уменьшающим шанс полного тромбоза ложного канала в отдаленном периоде, при этом имплантация гибридного протеза являлась сильным предиктором тромбоза ложного канала в отдаленном периоде.
7. Имплантация непокрытого металлического стента по количеству случаев тромбоза ложного канала не отличается от стандартной методики реконструкции дуги аорты, а в сравнении с имплантацией гибридного протеза значительно уступает последнему.
8. Установлено, что имплантация непокрытого металлического стента во время реконструкции грудного отдела аорты не дает преимуществ по сравнению со стандартной методикой реконструкции дуги аорты в части наличия полностью проходимого ложного канала.
9. Выявлено, что имплантация непокрытого металлического стента, во время реконструкции грудного отдела аорты, в сравнении с имплантацией гибридного протеза демонстрирует значительно большее число случаев полной проходимости ложного канала.
10. Полный тромбоз ложного канала явился сильным предиктором, влияющим на скорость расширения аорты в отдалённом периоде наблюдения.

***Отличие полученных новых научных результатов от результатов,
опубликованных другими авторами***

О важности выполнения реконструкции аорты в грудном отделе на большом протяжении для формирования ремоделирования аорты сообщалось и ранее, поэтому попытки вызвать данный процесс предпринимаются с момента появления соответствующих технических устройств [Uchida N et al 2011, Kobayashi K. 2022, Shrestha M. 2013]. Однако, в доступной литературе были обнаружены лишь разрозненные и скудные сведения, касающихся сравнения ближайших и отдаленных результатов применения непокрытых стентов и гибридных протезов при лечении пациентов с расслоением аорты. Также в литературе не описаны предикторы летальности и осложнений при использовании непокрытых металлических стентов и гибридных протезов при хирургическом лечении расслоения аорты.

В проведенном исследовании впервые определено место гибридных технологий лечения в хирургии расслоений грудной аорты. Впервые проведено сравнение ближайших и отдаленных результатов стандартного подхода, технологии реконструкции аорты дополненной имплантацией непокрытого стента и гибридных протезов, а также описаны предикторы возникновения неблагоприятных событий в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде при использовании каждой из методик.

Практическая значимость работы

Анализ результатов проведенного исследования доказывает, что применение непокрытого металлического стента во время реконструкции дуги не дает никаких преимуществ по сравнению со стандартной методикой по уровню летальности, при этом демонстрирует значительно большее количество периоперационных осложнений по сравнению со стандартной методикой реконструкции грудной аорты.

Использование непокрытого металлического стента при лечении расслоений аорты, оказывает отрицательное влияние на отдалённые результаты хирургического

вмешательства и уступает результатам использования гибридного протеза аорты, поэтому не может быть рекомендована в качестве дополнительной интервенции.

Применение гибридных протезов должно быть значительно расширено, поскольку, эта методика позволяет уменьшить количество аортосвязанных осложнений и летальности в отдалённом периоде по сравнению со стандартной методикой, не увеличивая количество осложнений как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

При реконструкции грудного отдела аорты с помощью гибридных протезов в 4,19 раза увеличивается частота тромбоза ложного канала аорты, что значительно снижает вероятность аневризматического расширения аорты в отдаленном периоде наблюдения.

При планировании хирургических вмешательств у пациентов с соединительнотканной дисплазией, всегда следует учитывать высокую вероятность повторного вмешательства на неоперированных участках аорты.

Во время реконструктивных хирургических вмешательств на дуге аорты следует особое внимание уделять профилактике неврологических осложнений, так как это является сильным предиктором летальности в период наблюдения до 5 лет.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в повседневную практику отделения хирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор лично проводил отбор больных с расслоением аорты, выполнял часть хирургических операций в качестве основного хирурга и ассистента, занимался предоперационной подготовкой и послеоперационным лечением больных, осуществлял диспансерное обследование в отдаленном послеоперационном периоде. Провел анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных

всех 213 пациентов. Принимал участие в статистическом анализе и интерпретации данных, публикации результатов в печати.

Объем и структура диссертации

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 4 глав собственного материала, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста и содержит 24 таблицы и 49 рисунков. Список использованной литературы содержит перечень 137 работ: отечественных - 11 и зарубежных авторов – 126.

Краткая характеристика клинического материала

Многоцентровое ретроспективное обсервационное клиническое исследование. В исследование включены пациенты, оперированные в клиниках ФГБУ НМИЦ им. Мешалкина (Новосибирск), НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск), а также Университетской клиники г.Амьен (Франция), оперированные последовательно в период с 2001 по 2017 гг с диагнозом расслоение аорты I типа по Де Бейки.

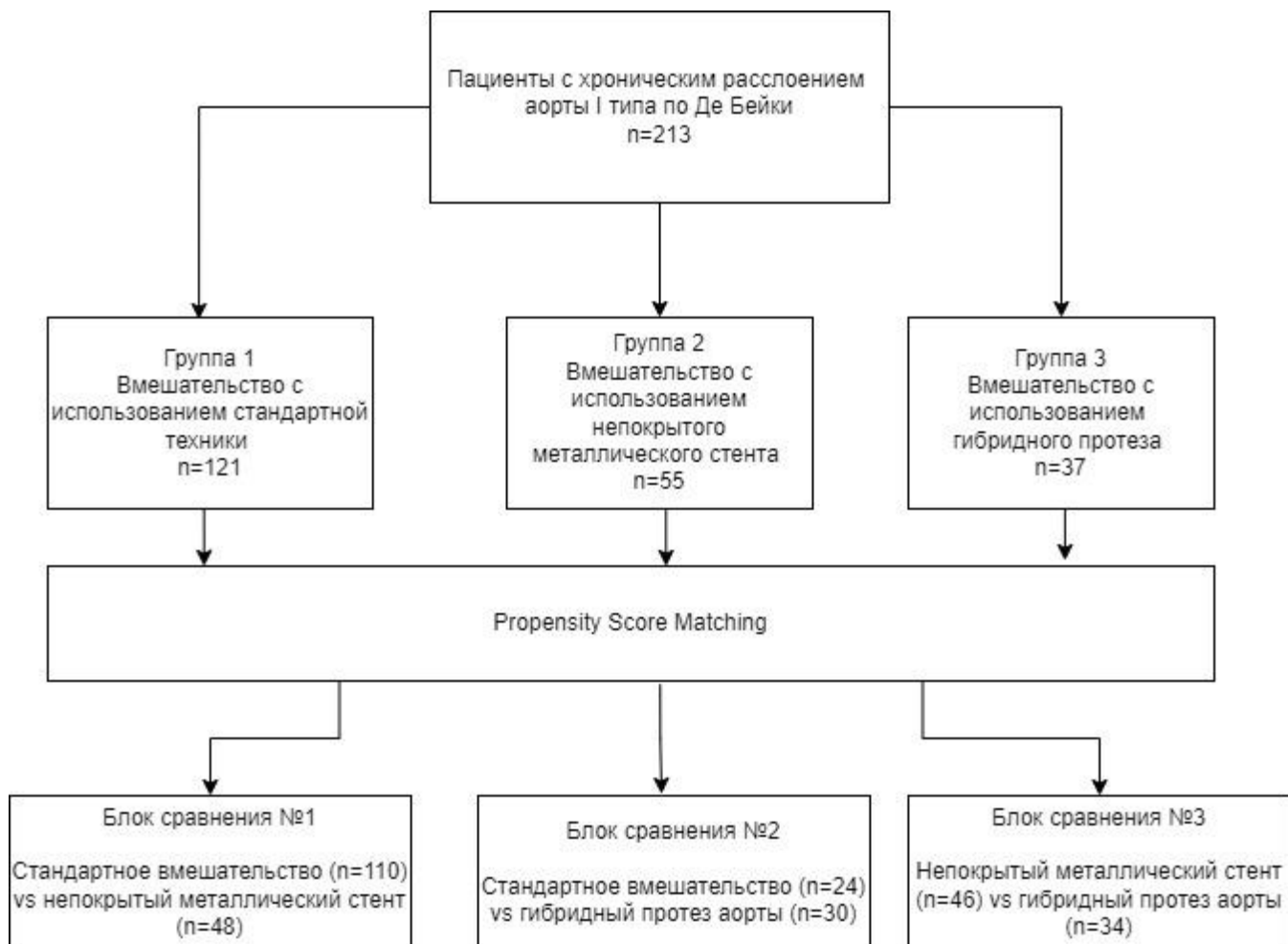


Рис.1 Дизайн исследования

Пациенты были разделены на три группы лечения: 1) с применением стандартных хирургических подходов (протезирование по типу «полудуги» или полное протезирование дуги аорты) – 121 пациент, 2) протезирование по типу «полудуги» или полное протезирование дуги аорты и использование непокрытого металлического стента – 55 пациентов и 3) вмешательство по типу “замороженного хобота слона” (FET – от англ. frozen elephant trunk) – 37 пациентов.

Критериями включения были наличие хронического расслоения аорты 1 типа по классификации Де Бейки и выполненная реконструкция дуги аорты по одной из вышеуказанных методик. Критерии невключения: наличие острого аортального синдрома любого типа.

С учетом ретроспективного характера исследования и неравнозначности групп по отдельным характеристикам производилось выравнивание групп с целью повышения достоверности результатов по методике propensity score matching (PSM). Таким образом сформировано три блока сравнения, которые получили название «блок сравнения 1, 2 и 3». В блоке сравнения №1 оценивались результаты стандартного вмешательства (n=110) с результатами применения непокрытых металлических стентов (n=48). В блоке сравнения №2 оценивались результаты стандартного вмешательства (n=24) с результатами применения гибридных протезов аорты (n=30). В блоке сравнения №3 оценивались результаты применения непокрытых металлических стентов (n=46) с результатами применения гибридных протезов аорты (n=34). Проведен анализ летальности и частоты возникновения осложнений в госпитальном периоде в зависимости от исследуемой группы сравнения. В отдаленном периоде оценивались общая летальность, свобода от аортосвязанных осложнений (аортосвязанные события, реинтервенции на аорте), тромбоз и проходимость ложного канала.

Методы исследования и используемая аппаратура

Всем пациентам проводили рутинную лабораторную и клиническую диагностику. Перед вмешательством и при выписке выполнялась МСКТ ангиография грудной и брюшной аорты, которая также выполнялась для контроля через 6, 12 мес и далее через каждые 12 мес.

Статистическая обработка данных

К исходным группам для выравнивания предоперационных показателей использовался метод ближайшего соседа (Nearest Neighbor Matching) с величиной калибра 0.25 (caliper), с предварительным отбором неподходящих пациентов в группах (discarding), с заданным соотношением искомых групп 3:1 для 1 и 2 группы и 2:1 остальных групп. В результате было отобрано по 110 и 48 пациентов в группы 1 и 2, по 24 и 30 пациентов в группы 1 и 3, по 46 и 34 пациента в группы 2 и 3. В модификации метода ближайшего соседа с калибровкой выбор ближайшего соседа у каждого индивидуума производится в интервале размера калибра, середина

интервала берется равной балам индивидуума. При подборе более чем 2 ближайших соседей может случиться недобор и индивидууму может быть подобрано меньше соседей, чем задано, что в совокупности с предварительным отбором приводит к не строго пропорциональным размерам отобранных групп. Метод ближайшего соседа с калибровкой позволяет более гибко, в отличие от обычного метода ближайшего соседа контролировать соответствие и подбирать большее количество пациентов в группы, без потери качества соответствия. Следует отметить также, что неравное количество пациентов в группах сравнения после применения PSM вызвано стремлением сохранить максимальное количество пациентов, что является допустимым, учитывая отсутствие разницы в исследуемых группах до операции.

Сравниваемые непрерывные показатели возраста, дней от момента события до операции, веса и роста исследовались на нормальность распределений критерием Шапиро-Уилка и на равенство дисперсий F-критерием Фишера. Ввиду отсутствия нормальности сравнение непрерывных показателей проводилось непараметрическим U-критерием Манна-Уитни. Для оценки различий между непрерывными показателями рассчитывались псевдомедианы (ПСЕВДО МЕД) попарных разностей значений и стандартизированная средняя разность значений (СТД. СРЕД. РАЗН.). Значения непрерывных показателей описывались в виде: медиана [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) и среднее \pm стандартное отклонение (СРЕД \pm СО). Бинарные показатели летальности, осложнений и проходимости ложного канала описывались в виде количества событий, процента от общего числа пациента с построением 95% доверительного интервала (95%ДИ) по формуле Вильсона (n, % [95%ДИ]). Сравнение бинарных показателей проводилось точным двусторонним критерием Фишера с оценкой отношения шансов (ОШ) и разности рисков (РР). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0.05$.

Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879-© 2009-2016 RStudio, Inc., USA)

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование непокрытого металлического стента для реконструкции грудной аорты не улучшает выживаемость в госпитальном и отдаленном периоде наблюдения, и его использование сопряжено с увеличением количества осложнений по сравнению со стандартной технологией реконструкции дуги аорты.
В отдаленном периоде количество аортосвязанных событий и летальности в группе реконструкции с использованием непокрытого металлического стента не отличается от группы стандартной методики
2. Применение гибридного протеза не приводит к увеличению количества осложнений и летальности по сравнению со стандартной методикой реконструкции дуги аорты, в госпитальном периоде.
В отдаленном периоде количество аортосвязанных событий и летальности в группе реконструкции с использованием гибридного протеза, достоверно ниже, по сравнению с группой стандартного лечения.
3. В госпитальном периоде наблюдения отмечается значительное увеличение числа неврологических осложнений в группе непокрытого стента, при этом уровень госпитальной летальности между группами достоверно не отличается.
В отдаленном периоде наблюдения количество аортосвязанных событий и летальности в группе реконструкции с использованием непокрытого стента достоверно не отличается от группы гибридного протеза.
4. Методика реконструкции дуги аорты не оказывает значительного влияния на развитие летальности и аортосвязанных событий. Предикторами летальности явились: наличие неврологических осложнений в послеоперационном периоде и наличие проходимого ложного канала. Предикторами аортосвязанных осложнений явились: пластика аортального клапана и частичный тромбоз ложного канала. Значимым предиктором комбинированной точки (летальность и аортосвязанные события) явился факт наличия проходимого ложного канала к концу госпитализации.
5. Использование гибридного протеза аорты при реконструкции грудной аорты, увеличивает шанс полного тромбоза ложного канала, при этом имплантация

непокрытого металлического стента снижает вероятность тромбоза ложного канала в раннем и отдаленном периоде наблюдения.

6. В отдаленном периоде наблюдения, полный тромбоз ложного канала тормозит скорость увеличения диаметра аорты, профилактирует развитие аневризматического расширения аорты.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Проводился анализ ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с хроническим расслоением аорты, которые были разделены на три блока сравнения (см. дизайн исследования Рис. 1).

Оценка результатов лечения пациентов блока сравнения №1.

Первоначально оценивали результаты госпитального периода блока сравнения №1 в который вошли пациенты с использованием стандартной техники лечения и вмешательства с использованием непокрытого металлического стента. Предоперационная характеристика блока сравнения №1 представлена в таблице 1.

Таблица 1. Предоперационная характеристика блока сравнения №1.

Переменные	Стандартное вмешательство		Непокрытый металлический стент		Сравнение	
	N = 110	N = 48				
	n(%)	значения	n(%)	значения	разница [95% ДИ]	p
Пол, муж	110 (100%)	81, 74% [65%; 81%]	48 (100%)	31, 65% [50%; 77%]	0.7 [0.3; 1.5]	0.259

возраст, лет	104 (95%)	54 [45; 61] 54.17±14.14	48 (100%)	58 [45; 65.25] 55.44±15.3	2 [-3; 7]	0.372
Вес, кг	110 (100%)	79.5 [70; 89.75] 80.35±17.33	48 (100%)	81.5 [75; 91.25] 82.94±13.4	1 4 [-1; 9]	0.101
Рост, см	110 (100%)	172.5 [167; 178.75] 172.96±9.17	48 (100%)	175 [170; 184] 175.71±9.9	5 3 [0; 6]	0.079
СТД	110 (100%)	21, 19% [13%; 27%]	48 (100%)	9, 19% [10%; 32%]	1 [0.4; 2.5]	>0.999
ДАК	61 (55%)	6, 10% [5%; 20%]	21 (44%)	2, 10% [3%; 29%]	1 [0.1; 6]	>0.999
АГ нет	61 (55%)	16, 26% [17%; 38%]	21 (44%)	5, 24% [11%; 45%]	0.9 [0.2; 3.1]	>0.999
АГ ОМТ	61 (55%)	20, 33% [22%; 45%]	21 (44%)	8, 38% [21%; 59%]	1.3 [0.4; 3.9]	0.790

АГ нет ОМТ	61 (55%)	21, 34% [24%; 47%]	21 (44%)	7, 33% [17%; 55%]	1 [0.3; 3]	>0.999
Предшествующая кардиохирургия	110 (100%)	6, 5% [3%; 11%]	48 (100%)	6, 12% [6%; 25%]	2.5 [0.6; 9.8]	0.188

* указана часть таблицы

Как видно из таблицы, после выполнения псевдорандомизации в блоке сравнения №1 группы были статистически неразличимы по основным характеристикам.

Летальность в исследуемом блоке № 1 составила 15 пациентов: «стандартное вмешательство» – 10 (9,1%) пациентов, «непокрытый металлический стент» – 5 (10,4%) пациентов) (Таблица 2). Основными причинами летальности являлись: острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и большие кровотечения. Под большими кровотечениями подразумевались состояния, потребовавшие повторного вмешательства для устранения источника.

В ходе анализ частоты периоперационных осложнений в исследуемых группах обнаружено, что в группе 2 значительно чаще регистрировались большие кровотечения – 21% против 8% (в группе 1) и послеоперационная ишемия кишечника – 9% против 1% (в группе 2 и группе 1 соответственно. По результатам МСКТ исследования при выписке полный тромбоз ложного канала в группе 1 наблюдался значительно чаще, чем в группе 2 (22% против 5%).

Таблица 2. Спектр осложнений, летальность и состояние ложного канала в госпитальном периоде у пациентов блока сравнения №1.

Переменные	Стандартное вмешательство	Непокрытый металлический стент	Точный двусторонний
------------	------------------------------	-----------------------------------	------------------------

	N = 110		N = 48		критерий Фишера, р
	n, % [95%ДИ]	n, % [95%ДИ]	n, % [95%ДИ]	n, % [95%ДИ]	
Большие кровотечения	9, 8% [4%; 15%]	10, 21% [12%; 35%]			0.031*
Неврологические осложнения (все)	22, 20% [14%; 29%]	12, 26% [16%; 40%]			0.525
Инфаркт миокарда	4, 4% [1%; 9%]	4, 9% [3%; 20%]			0.243
Ишемия кишечника	1, 1% [0%; 5%]	4, 9% [3%; 20%]			0.028*
Госпитальный летальный исход	10, 9% [5%; 16%]	5, 11% [5%; 23%]			0.771
Полный тромбоз или облитерация ЛК	23, 22% [15%; 30%]	2, 5% [1%; 16%]			0.015*
Частичный тромбоз ЛК	27, 26% [18%; 35%]	13, 32% [20%; 48%]			0.414
Полностью проходимый ЛК	56, 53% [43%; 62%]	26, 63% [48%; 76%]			0.271

В блоке сравнения №1 проведен анализ отдаленных результатов лечения пациентов со стандартным вмешательством и использованием непокрытого металлического стента Табл. 3.

Таблица 3. Средний период наблюдения в блоке сравнения №1

	Стандартное вмешательство n (%)	Значение	Непокрытый металлический стент n (%)	Значение	Разница [95% ДИ]	P
Продолжительность наблюдений, мес	110 (100%)	35.5 [6; 57] 36.08±29.72	48 (100%)	33 [7.5; 47.5] 28.38±22.54	-4 [-14; 1]	0.139

Отдаленная выживаемость в исследуемом блоке сравнения №1 составила 88% [82%;96%] для группы «стандартное вмешательство» и 89% [79%;100%] для группы «непокрытые металлические стенты» соответственно (p=0.893).

Кумулятивная свобода от аортосвязанных событий и летальности (Рис.2) в группе «стандартное вмешательство» составила 68%, а в группе «непокрытые металлические стенты» – 75%. Статистически достоверного различия не получено (p>0,999).

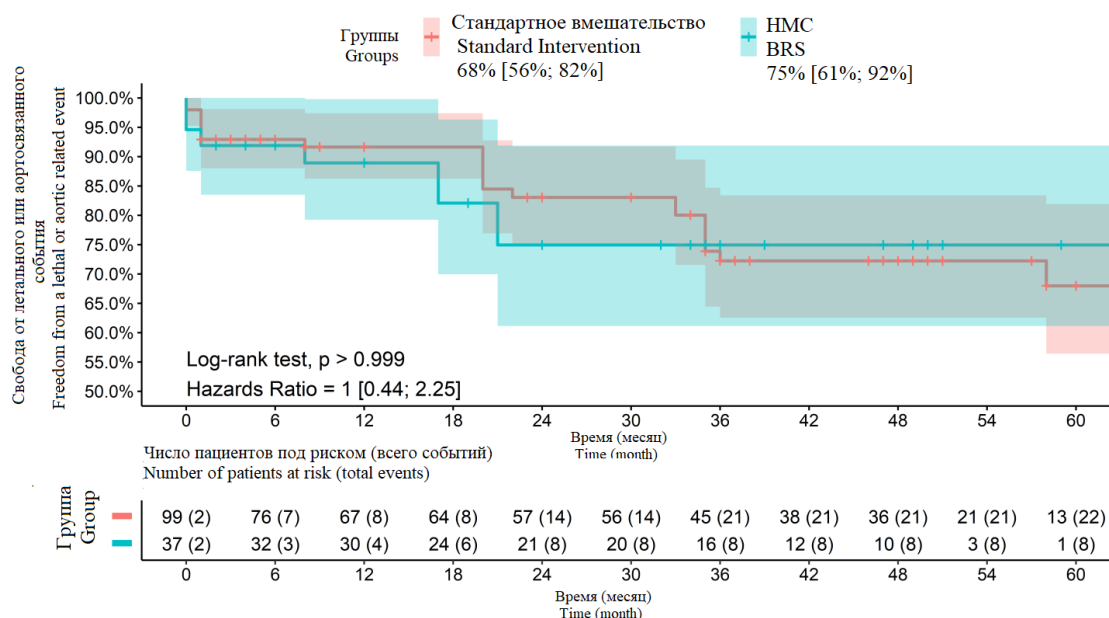


Рис. 2. Кумулятивная свобода от аортосвязанных событий и летальности в блоке сравнения №1.

Достоверного различия по количеству событий тромбоза ложного канала в группах стандартного вмешательства и с использованием непокрытого металлического стента не было получено ($p=0,739$).

Оценка результатов лечения пациентов блока сравнения №2.

В блок сравнения №2 вошли пациенты с использованием стандартной техники лечения и вмешательства с использованием гибридного протеза. Предоперационная характеристика блока сравнения №2 представлена в таблице 4.

Таблица 4. Предоперационная характеристика блока сравнения №2.

Переменные	Стандартное вмешательство N = 24		Гибридный протез N = 30		Сравнение	
	n(%)	значения	n(%)	значения	разница [95% ДИ]	p
Пол, муж	24 (100%)	17, 71% [51%; 85%]	30 (100%)	16, 53% [36%; 70%]	0.5 [0.1; 1.7]	0.263
возраст, лет	21 (88%)	45 [38; 52] 45.19±9.78	22 (73%)	50.5 [46.25; 56.5] 51.23±8.83	6 [-1; 11]	0.084
Вес..кг	22 (92%)	77.5 [61.25; 94.5] 79.41±22.74	30 (100%)	74 [67; 88.25] 79.83±19.33	0.98 [- 12; 12]	0.919

Рост, см	22 (92%)	172 [166.5; 178.75] 172.64±8.48	29 (97%)	172 [166; 176] 171.59±8.88	-1 [-6; 4]	0.634
СТД	24 (100%)	5, 21% [9%; 40%]	30 (100%)	9, 30% [17%; 48%]	1.6 [0.4; 7.3]	0.540
ДАК	24 (100%)	2, 8% [2%; 26%]	30 (100%)	0, 0% [0%; 11%]	0 [0; 4.2]	0.193
АГ нет	24 (100%)	6, 25% [12%; 45%]	30 (100%)	5, 17% [7%; 34%]	0.6 [0.1; 2.8]	0.510
АГ ОМТ	24 (100%)	15, 62% [43%; 79%]	30 (100%)	18, 60% [42%; 75%]	0.9 [0.3; 3.1]	>0.999
АГ нет ОМТ	24 (100%)	4, 17% [7%; 36%]	30 (100%)	8, 27% [14%; 44%]	1.8 [0.4; 9.5]	0.515
Предшествующая кардиохирургия	24 (100%)	4, 17% [7%; 36%]	30 (100%)	4, 13% [5%; 30%]	0.8 [0.1; 4.7]	>0.999

* приведена часть таблицы

Аналогичным образом проведено сравнение результатов послеоперационного периода в блоке сравнения №2 (группе «стандартное вмешательство» и группе «гибридный протез»). Летальность в исследуемом блоке №2 составила 4 пациента: группа «стандартное вмешательство» - 3 (12%) пациента, группа «гибридный протез» - 1 (3%) пациент. В группе пациентов со стандартным вмешательством причинами летальности были в равной степени острые нарушения мозгового кровообращения и большие кровотечения, в группе с использованием гибридного

протеза, помимо перечисленных, в трети случаев регистрировалась ишемия внутренних органов (Таблица 5).

Таблица 5. Спектр осложнений, летальность и состояние ложного канала в госпитальном периоде у пациентов блока сравнения №2.

Переменные	Стандартное вмешательство	Гибридный протез	Точный двусторонний критерий Фишера, р
	N = 24	N = 30	
	n, % [95%ДИ]	n, % [95%ДИ]	
Большие кровотечения	4, 17% [7%; 36%]	8, 28% [15%; 46%]	0.512
Неврологические осложнения (все)	4, 17% [7%; 37%]	2, 7% [2%; 22%]	0.387
Инфаркт миокарда	1, 4% [1%; 21%]	0, 0% [0%; 12%]	0.442
Ишемия кишечника	1, 4% [1%; 21%]	3, 10% [4%; 26%]	0.621
Госпитальный летальный исход	3, 12% [4%; 31%]	1, 3% [1%; 17%]	0.318
Полный тромбоз облитерация ЛК	1, 4% [1%; 21%]	17, 59% [41%; 74%]	<0.001*
Частичный тромбоз ЛК	9, 39% [22%; 59%]	12, 41% [26%; 59%]	>0.999
Полностью проходимый ЛК	13, 57% [37%; 74%]	0, 0% [0%; 12%]	<0.001*

По спектру осложнений в представленной блоке сравнения №2, различия между группами не обнаружено, несмотря на очевидно более сложное

вмешательство в группе с использованием гибридного протеза. По данным МСКТ ангиографии, выполненной при выписке из стационара, выявлено значительно большее количество случаев полного тромбоза ложного канала среди пациентов группы с использованием гибридного протеза - 59% случаев, против 4% в группе стандартного вмешательства, при этом в этой группе полная проходимость ложного канала сохранялась в 57% случаев, и полностью отсутствовала в группе гибридного протеза.

В блоке сравнения №2 проведен анализ отдаленных результатов лечения пациентов со стандартным вмешательством и использованием гибридного протеза (Табл. 6).

Таблица 6. Средний период наблюдения в блоке сравнения №2

	Стандартное вмешательство n (%)	Значение	Гибридный протез n (%)	Значение	Разница [95% ДИ]	P
Продолжительность наблюдений, мес.	24 (100%)	37.5 [7.5; 58.25] 37.21±28.25	30 (100%)	14 [11; 26.5] 18.67±16.5	-20 [-34; -2]	0.015

Аналогичным образом проведено сравнение результатов отдалённого послеоперационного периода в блоке сравнения №2: группе «стандартное вмешательство» и группе «гибридный протез». При сравнении группы «стандартное вмешательство» с группой «гибридный протез», также не выявлено статистически значимой разницы по уровню отдаленной выживаемости, 85% [71%;100%] и 94% [84%;100%] соответственно (p=0.342). Комбинированная конечная точка в виде аортосвязанных событий и летальности в группе «стандартное вмешательство» регистрировалась весь период наблюдения равномерно, а в группе «гибридный

протез», таких событий не было. Кумулятивная свобода от аортосвязанных событий составила 50%, и 100%, соответственно. Была получена статистически достоверная разница ($p=0,006$) в количестве регистрируемых событий (Рисунок 3).

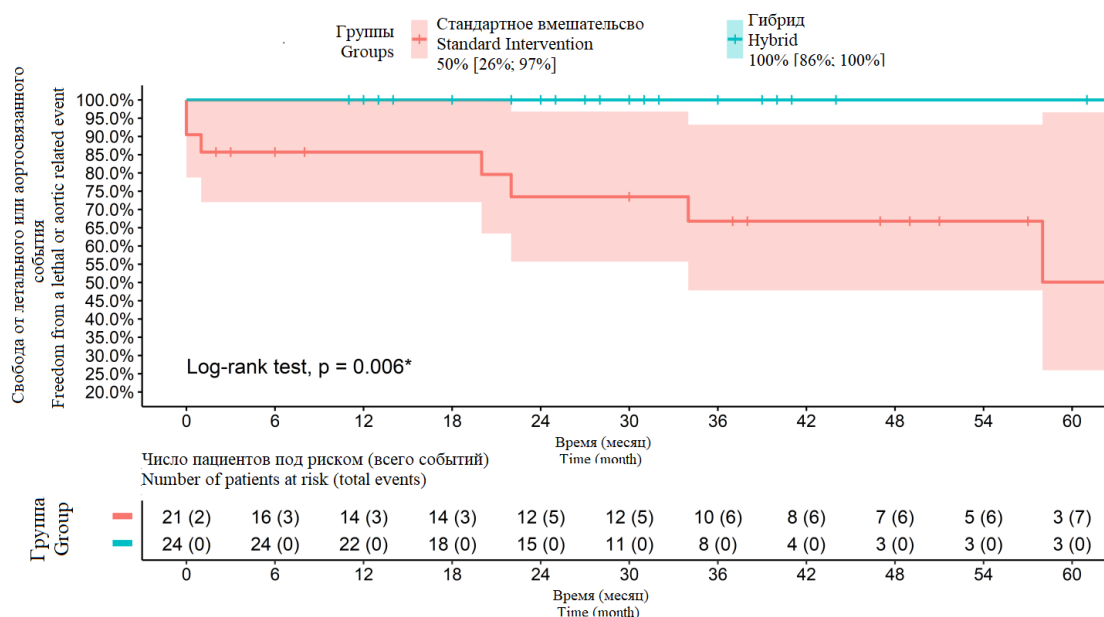


Рис. 3. Кумулятивная свобода от аортосвязанных событий и летальности в блоке сравнения №2.

Кумулятивная свобода от полностью проходимого ложного канала пациентов группы стандартного вмешательства составила 38%, при этом в группе с использованием гибридного протеза, случаев полностью проходимого ложного канала не было, данный показатель составил 100%. Получено статистически достоверное различие ($p<0,001$).

Оценка результатов лечения пациентов блока сравнения №3.

В блок сравнения №3 вошли пациенты с использованием стандартной техники лечения и вмешательства с использованием гибридного протеза. Предоперационная характеристика блока сравнения №3 представлена в таблице 7.

Таблица 7. Предоперационная характеристика блока сравнения №3.

Переменные	Непокрытый металлический стент N = 46		Гибридный протез N = 34		Сравнение	
	n(%)	значения	n(%)	значения	разница [95% ДИ]	p
Пол, муж	46 (100%)	28, 61% [46%; 74%]	34 (100%)	18, 53% [37%; 69%]	0.7 [0.3; 2]	0.502
возраст, лет	46 (100%)	57 [44.25; 65.75] 54.76±15.73	22 (65%)	50.5 [46.25; 56.5] 51.23±8.83	-4 [-11; 3]	0.208
Вес..кг	46 (100%)	81 [75; 91.75] 83.02±14.3	34 (100%)	75 [67.25; 82.5] 79.79±17.65	-5 [- 11.1; 1]	0.097
Рост, см	46 (100%)	175 [170; 184] 175.59±10.1 6	33 (97%)	172 [164; 176] 171.09±9.86	-4 [-9; 0]	0.070
СТД	46 (100%)	9, 20% [11%; 33%]	34 (100%)	13, 38% [24%; 55%]	2.5 [0.8; 7.9]	0.080
ДАК	21 (46%)	3, 14% [5%; 35%]	34 (100%)	1, 3% [1%; 15%]	0.2 [0; 2.5]	0.150
АГ нет	21 (46%)	5, 24% [11%; 45%]	34 (100%)	6, 18% [8%; 34%]	0.7 [0.1; 3.4]	0.731

АГ ОМТ	21 (46%)	7, 33% [17%; 55%]	34 (100%)	19, 56% [39%; 71%]	2.5 [0.7; 9.3]	0.164
АГ нет ОМТ	21 (46%)	8, 38% [21%; 59%]	34 (100%)	10, 29% [17%; 46%]	0.7 [0.2; 2.5]	0.563
Предшествующая кардиохирургия	46 (100%)	8, 17% [9%; 31%]	34 (100%)	5, 15% [6%; 30%]	0.8 [0.2; 3.2]	>0.99 9

* указана часть таблицы

В блоке сравнения №3 летальность составила 8 пациентов: группа «непокрытый металлический стент» – 5 (11%) пациентов, группа «гибридный протез» – 3 (9%) пациента (Табл. 6). В группе с использованием непокрытого металлического стента основными причинами являлись: острое нарушение мозгового кровообращения – 33,3%, инфаркт миокарда – 33,3%, большие кровотечения – 22,2%, ишемия внутренних органов – 11,1%. В группе с использованием гибридного протеза – соотношение было следующим: острое нарушение мозгового кровообращения – 28,6%, инфаркт миокарда – 14,3%, большие кровотечения – 28,6%, ишемия внутренних органов – 28,5%.

Таблица 8. Спектр осложнений, летальность и состояние ложного канала в госпитальном периоде у пациентов блока сравнения №3.

Переменные	Непокрытый металлический стент	Гибридный протез N = 34	Точный двусторонний критерий Фишера, р
	N = 46		
	n, % [95%ДИ]	n, % [95%ДИ]	

Большие кровотечения	11, 24% [14%; 39%]	9, 27% [15%; 44%]	0.798
Неврологические осложнения (все)	12, 27% [16%; 42%]	2, 6% [2%; 20%]	0.019*
Инфаркт миокарда	4, 9% [4%; 21%]	1, 3% [1%; 15%]	0.389
Ишемия кишечника	4, 9% [4%; 21%]	4, 12% [5%; 27%]	0.718
Госпитальный летальный исход	5, 11% [5%; 23%]	3, 9% [3%; 24%]	>0.999
Полный тромбоз облитерация ЛК	1, 3% [0%; 13%]	18, 55% [38%; 70%]	<0.001*
Частичный тромбоз ЛК	12, 32% [19%; 47%]	15, 45% [30%; 62%]	0.327
Полностью проходимый ЛК	26, 67% [51%; 79%]	0, 0% [0%; 11%]	<0.001*

При анализе частоты периоперационных осложнений выявлено достоверно большее число неврологических осложнений в группе с использованием непокрытого стента (27% против 6%, при $p=0,019$). В ходе сравнительного анализа данных МСКТ пациентов групп 2 и 3 было обнаружено значительно большее число случаев полного тромбоза ложного канала в группе с использованием гибридного протеза (55% против 3% в группе 2, при $p<0,001$), при этом случаев с полностью проходимым ложным каналом в этой группе не оказалось, а в группе с использованием непокрытого металлического стента – 67%, при $p<0,001$.

В блоке сравнения №3 проведен анализ отдаленных результатов лечения пациентов с использованием непокрытого металлического стента и гибридного протеза (Табл. 9).

Таблица 9. Средний период наблюдения в блоке сравнения №3

	Непокрытый металлический стент n (%)	Значение	Гибридный протез n (%)	Значение	Разница [95% ДИ]	P
Продолжительность наблюдений, мес.	46 (100%)	28 [5.25; 47] 27.67±22.94	34 (100%)	13.5 [8.75; 26.5] 17.91±16.52	-9 [-20; 0]	0.051

При сравнении отдалённых результатов в блоке сравнения №3 (группы «непокрытый металлический стент» и «гибридный протез» выживаемость составила соответственно 88% [77%;100%] и 80% [64%;100%] (p=0.457).

Свобода от аортосвязанных событий и летальности в группе реконструкции с использованием непокрытого металлического стента в отдаленном периоде составила 73%, а группе с использованием гибридного протеза – 89% (p=0,222). (Рис 4).

Кумулятивная свобода от полностью проходимого ложного канала пациентов группы 2 составила 28%, при этом в группе 3, случаев полностью проходимого ложного канала не было, кумулятивная свобода составила 100% Получено статистически достоверное различие (p<0,001).

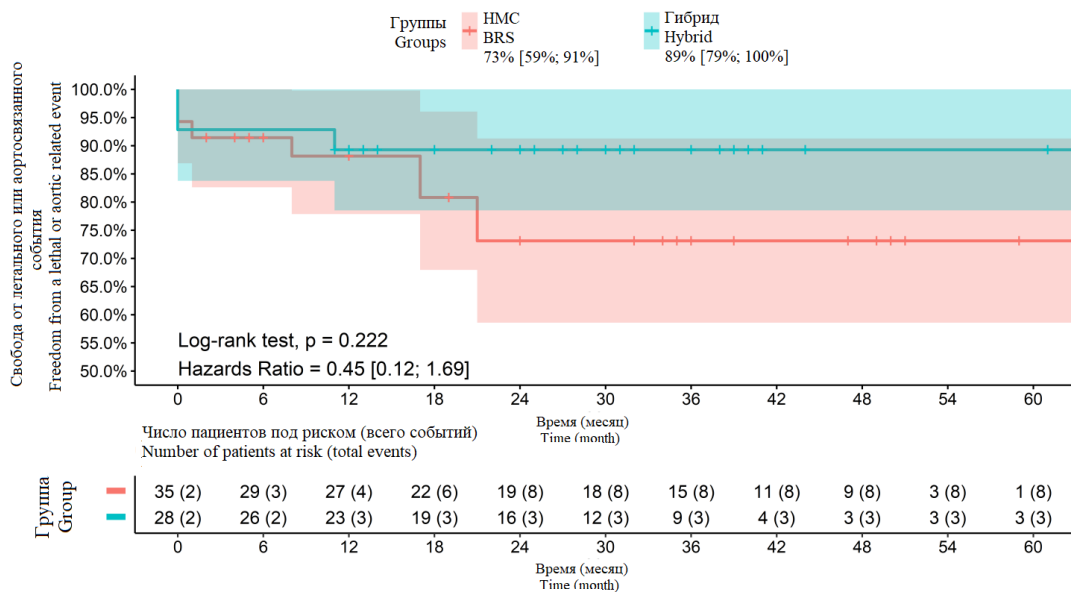


Рис. 4. Кумулятивная свобода от аортосвязанных событий и летальности в блоке сравнения №3.

Таким образом, можно заключить, что имплантация непокрытого металлического стента во время реконструкции грудного отдела аорты не показала преимуществ по сравнению со стандартным вмешательством при реконструкции дуги аорты в отношении свободы от полностью проходимого ложного канала (33% и 52% соответственно, $p=0,739$), а в сравнении с имплантацией гибридного протеза значительно уступает последнему (38% и 100% соответственно, $p<0,001$).

Определение предикторов неблагоприятных событий и летальности

Во всех группах лечения проводился анализ для выявления предикторов неблагоприятных событий и летальности.

Пациентов наблюдали очным или заочным методом. Описательная статистика исследуемых ковариат представлена в Табл. 10.

Таблица 10. Описательная статистика исследуемых показателей у пациентов

Ковариата	Количество данных	Статистика	Значения
Мужской пол	213 (100%)	n/%, 95% CI	136/64, 57–70
Масса тела, кг	204 (96%)	Me [Q1; Q3] M±SD Min–max	78 [68; 90] 79.73±17.61 42–146
Рост, см	203 (95%)	Me [Q1; Q3] M±SD Min–max	173 [166; 179] 172.71±9.88 147–196
СТД	213 (100%)	n/%, 95% CI	49/23, 18–29
АГ нет	129 (61%)	n/%, 95% CI	30/23, 17–31
Предшествующая кардиохирургия	213 (100%)	n/%, 95% CI	19/9, 6–14
Бедренная канюляция	213 (100%)	n/%, 95% CI	92/43, 37–50
Подключичная канюляция	126 (59%)	n/%, 95% CI	60/48, 39–56
Канюляция восходящей аорты	111 (52%)	n/%, 95% CI	53/48, 39–57
ИК, мин	204 (96%)	Me [Q1; Q3] M±SD Min–max	222 [180; 265] 225.89±64.25 60–454
ОА, мин	203 (95%)	Me [Q1; Q3] M±SD Min–max	135 [102.5; 170] 134.82±47.19 20–285
ЦА, мин	165 (77%)	Me [Q1; Q3] M±SD Min–max	42 [35; 61] 46.47±19.89 5–100
Протезирование корня аорты	213 (100%)	n/%, 95% CI	48/23, 17–29
Пластика АК	213 (100%)	n/%, 95% CI	49/23, 18–29
АКШ	213 (100%)	n/%, 95% CI	8/4, 2–7
Косой анастомоз	213 (100%)	n/%, 95% CI	95/45, 38–51
Полное протезирование	213 (100%)	n/%, 95% CI	47/22, 17–28
НМС	212 (100%)	n/%, 95% CI	55/26, 21–32
Гибридный протез	213 (100%)	n/%, 95% CI	37/17, 13–23
АПГМ	192 (90%)	n/%, 95% CI	124/65, 58–71
РПГМ	192 (90%)	n/%, 95% CI	68/35, 29–42

<i>Послеоперационный период</i>			
Без осложнений	211 (99%)	n/%, 95% CI	98/46, 40–53%
Большие кровотечения	211 (99%)	n/%, 95% CI	33/16, 11–21
Неврологические осложнения (все)	207 (97%)	n/%, 95% CI	39/19, 14–25
Церебральные неврологические осложнения	207 (97%)	n/%, 95% CI	33/16, 12–22
Спинальные неврологические осложнения	207 (97%)	n/%, 95% CI	3/1, 0–4
Инфаркт миокарда	209 (98%)	n/%, 95% CI	13/6, 4–10
Ишемия кишечника	207 (97%)	n/%, 95% CI	11/5, 3–9
Полный тромбоз/облитерация ЛК	198 (93%)	n/%, 95% CI	48/24, 19–31
Частичный тромбоз/облитерация ЛК	195 (92%)	n/%, 95% CI	59/30, 24–37
Полностью проходимый ЛК	195 (92%)	n/%, 95% CI	90/46, 39–53

АПГМ — антеградная перфузия головного мозга, РПГМ — ретроградная перфузия головного мозга.

Определение предикторов летальности

Для определения предикторов летальности в отдаленном периоде использован метод логистической регрессии для однофакторных и многофакторной моделей (табл. 11). При построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены отдельные значимые предикторы летальности. Так, коронарная мальперфузия и большие кровотечения увеличивали вероятность события летальности в 3,17 и в 3,22 раза соответственно, однако при внесении этих ковариат в многофакторную модель их значимость снижалась. Построение многофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало, что наличие неврологических осложнений в послеоперационном периоде увеличивало вероятность летальности в 3,39 (1,24–9,18) раза, а наличие полностью проходимого канала — в 4,17 (1,49–13,68) раза.

Таблица 11. Значения ковариат в моделях логистической регрессии летальности в отдаленном периоде (n=213, из них 26 (12,2%) случаев)

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ (95% CI)	p	ОШ (95% CI)	p
Полностью проходимый ложный канал	5,35 (2,04–16,75)	0,001*	4,17 (1,49–13,68)	0,010*
Неврологические осложнения	4,48 (1,74–11,38)	0,002*	3,39 (1,24–9,18)	0,016*
Большие кровотечения	3,55 (1,38–8,75)	0,007*	3,22 (0,86–10,96)	0,067
Частичный тромбоз ложного канала	0,33 (0,08–1,02)	0,084		
Полный тромбоз ложного канала	0,28 (0,04–1,02)	0,097		
Без осложнений	0,57 (0,23–1,32)	0,201		
Рост	0,97 (0,93–1,02)	0,250		
Пол	1,62 (0,68–4,33)	0,299		

Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ($p < 0,3$); * $p < 0,05$.

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности — 54,5% и специфичности — 86,5% (рис. 5) для порогового значения вероятности летальности в отдаленном периоде, равного 24,8%.

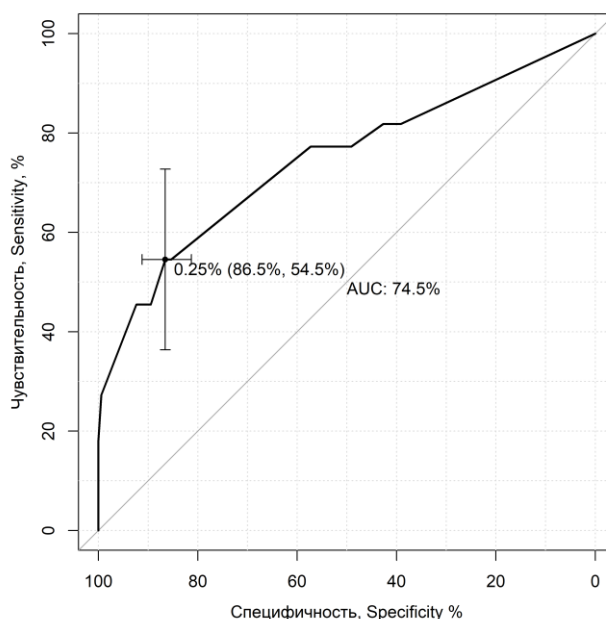


Рис. 5. ROC-кривая для многофакторной модели летальности (суммарно по всем периодам; n=193)

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели отдаленной летальности составлена таблица соответствия (табл. 12) и рассчитаны прогностические показатели (табл. 13). Суммарное количество пациентов в многофакторной модели — 193, что на 20 пациентов меньше, чем в общей выборке из-за пропущенных данных в ковариатах.

Таблица 12. Таблица соответствия (сопряженности) многофакторной модели отдаленной летальности (абс. число случаев)

Прогноз летальности	Летальный исход		Всего
	«+»	«-»	
«+»	12	23	35
«-»	10	148	158
Всего	22	171	193

Таблица 13. Прогностические показатели многофакторной модели отдаленной летальности

Характеристика	Значение (95% CI)
Частота случаев метода	18,1 (13,0–24,3)
Фактическая частота случаев	11,4 (7,3–16,7)
Чувствительность	54,5 (32,2–75,6)
Специфичность	86,5 (80,5–91,3)

Уровень значимости теста Hosmer–Lemeshow ($p=0,245$), свидетельствует о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами отдаленной летальности. Комплексная метрика (AUC=74,5) демонстрирует удовлетворительное качество классификации модели (см. рис. 5).

Определение предикторов аортосвязанных событий.

Аортосвязанными событиями считались любые события, связанные с оперированными или неоперированными ранее участками аорты, например, повторные операции, разрывы, расслоения и т.д.

Для определения предикторов аортосвязанных событий был применен метод логистической регрессии для однофакторной и многофакторной модели (табл. 14). Сильное влияние на возникновение аортосвязанных событий в отдаленном периоде оказывали несколько факторов. Наличие заболеваний соединительной ткани увеличивало вероятность возникновения события в 6,68 (2,98–15,62) раза; наличие частичного тромбоза ложного канала — в 2,39 (1,07–5,44) раза. Пластика аортального клапана повышала вероятность возникновения аортосвязанных событий в 2,84 (1,13–7,17) раза, что может говорить о необходимости тщательной ревизии клапана и более частом его протезировании. Следует также отметить, что возникшие большие кровотечения в послеоперационном периоде снижали вероятность аортосвязанных событий в отдаленном периоде (0,24 (0,05–0,88), однако не достоверно ($p=0,051$)).

Таблица 14. Значения ковариат в моделях логистической регрессии аортосвязанных событий в отдаленном периоде наблюдения ($n=213$, из них 59 (27,7%) случаев)

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ (95% CI)	Р	ОШ (95% CI)	Р
СТД	5,72 (2,9–11,52)	<0,001*	6,68 (2,98–15,62)	<0,001*
ОА	1,01 (1,0–1,02)	0,015*	1,01 (1,0–1,02)	0,035*
Большие кровотечения	0,22 (0,05–0,65)	0,015*	0,24 (0,05–0,88)	0,051
Гибридный протез	2,36 (1,12–4,91)	0,022*		
Частичный тромбоз ЛК	1,92 (0,99–3,68)	0,050	2,39 (1,07–5,44)	0,035*
Время ЦА (увеличение на 1 мин)	0,98 (0,96–1,0)	0,057		
Длительность ИК (увеличение на 1 мин)	1,0 (1,0–1,01)	0,101		

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ (95% CI)	Р	ОШ (95% CI)	Р
Пластика АК	1,74 (0,87–3,42)	0,110	2,84 (1,13–7,17)	0,026*
Протезирование корня аорты	0,53 (0,23–1,14)	0,119		
Инфаркт миокарда	0,20 (0,01–1,04)	0,124		
ВОА (увеличение на 1 мм)	1,95 (0,78–5,14)	0,161		
Полный тромбоз/облитерация ЛК	0,58 (0,25–1,22)	0,165		
Ишемия кишечника	0,24 (0,01–1,28)	0,176		
Подключичная канюляция	1,55 (0,72–3,37)	0,260		
Стандартное вмешательство	0,72 (0,39–1,31)	0,278		

Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ($p < 0,3$), * $p < 0,05$.

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие показатели чувствительности — 66% и специфичности — 79,7% (рис. 6) для порогового значения вероятности аортосвязанных событий (суммарно по всем периодам), равного 32,4%.

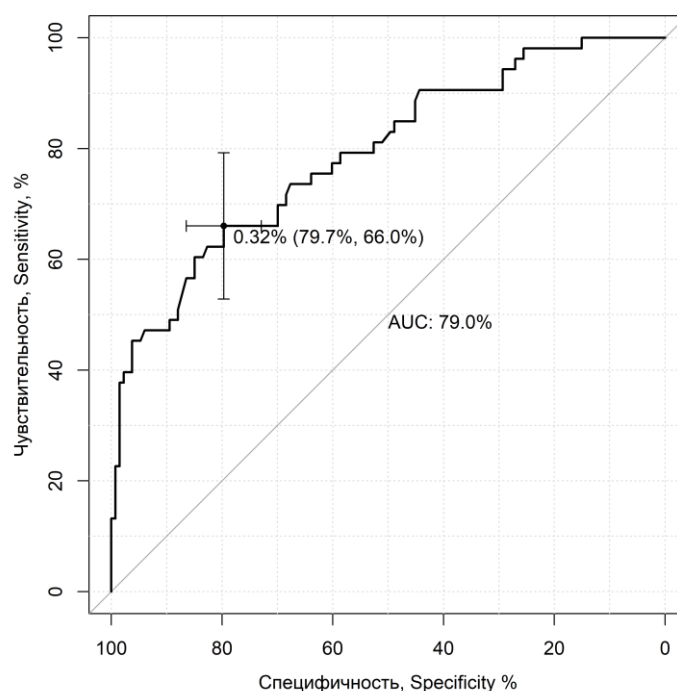


Рис. 6. ROC-кривая для многофакторной модели аортосвязанных событий (суммарно по всем периодам; n=186)

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели аортосвязанных событий составлена таблица соответствия (табл. 15) и рассчитаны прогностические показатели (табл. 16). Суммарное количество пациентов в многофакторной модели — 186, что на 27 пациентов меньше, чем в общей выборке из-за пропущенных данных в ковариатах.

Таблица 15. Таблица соответствия (сопряженности) многофакторной модели аортосвязанных событий в отдаленном периоде наблюдения (абс. число случаев)

Прогноз аортосвязанных событий	Аортосвязанные события		Всего
	«+»	«-»	
«+»	35	27	62
«-»	18	106	124
Всего	53	133	186

Таблица 16. Прогностические показатели многофакторной модели аортосвязных событий в отдаленном периоде наблюдения

Характеристика	Значение (95% CI)
Частота случаев метода	33,3 (26,6–40,6)
Фактическая частота случаев	28,5 (22,1–35,6)
Чувствительность	66,0 (51,7–78,5)
Специфичность	79,7 (71,9–86,2)

Уровень значимости теста Hosmer–Lemeshow ($p=0,670$) свидетельствует о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами аортосвязанных событий. Комплексная метрика (AUC=79,0%) демонстрирует удовлетворительное качество классификации модели (см. рис. 6).

Определение предикторов возникновения тромбоза ложного канала

По данным литературы, тромбоз ложного канала является благоприятным фактором в отношении развития аортосвязанных событий в послеоперационном периоде, нами проанализировано влияние имеющихся факторов на возникновение тромбоза или полной облитерации ложного канала аорты (табл. 17). Суммарное количество пациентов — 198, меньше на 15, чем в общей выборке, из-за пропущенных данных в ковариатах.

Как видно из табл. 17, имплантация гибридного протеза аорты является наиболее сильным предиктором тромбоза ложного канала в отдаленном периоде, увеличивая его вероятность в 4,19 (1,90–9,44) раза, при этом, имплантация непокрытого металлического стента, наоборот, снижает вероятность тромбоза ложного канала в 0,17 (0,03–0,62) раза.

Таблица 17. Значения ковариат в моделях логистической регрессии полного тромбоза или облитерации ЛК в группе всех пациентов в отдаленном периоде наблюдения ($n=198$, из них 48 (24,2%) случаев)

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ (95% CI)	Р	ОШ (95% CI)	Р
Гибридный протез	5,98 (2,78–13,16)	<0,001*	4,19 (1,9–9,44)	<0,001*
НМС	0,16 (0,04–0,47)	0,003*	0,17 (0,03–0,62)	0,021*
Косой анастомоз	0,38 (0,18–0,76)	0,008*		
СТД	2,11 (1,02–4,27)	0,040*		
Масса тела (увеличение на 1 кг)	0,98 (0,96–1,0)	0,053		
АГ нет	2,35 (0,96–5,69)	0,058		
ЦА, (увеличение на 1 мин)	1,02 (1,0–1,04)	0,062		
Бедренная канюляция	0,56 (0,28–1,11)	0,103		
АГ нет ОМТ	0,49 (0,19–1,17)	0,124		
Пластика АК	0,50 (0,19–1,16)	0,127		
Неврологические осложнения	0,51 (0,18–1,22)	0,155		
Подключичная канюляция	1,77 (0,80–3,96)	0,160		
Без осложнений	1,55 (0,81–3,01)	0,189		
Мужской пол	0,70 (0,36–1,37)	0,294		

Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ($p < 0,3$); * $p < 0,05$.

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие показатели чувствительности — 42,6% и специфичности — 89,6% (рис. 7) для порогового значения вероятности полного тромбоза облитерации ЛК в послеоперационном периоде, равного 40,9%. Используя полученное пороговое значение, прогнозировали полный тромбоз/облитерацию ЛК аорты.

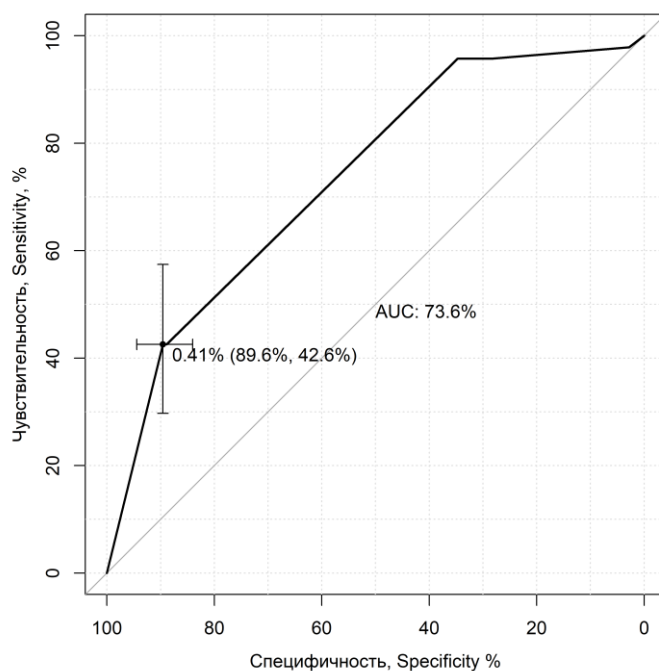


Рис. 7. ROC-кривая для многофакторной модели полного тромбоза или облитерации в отдаленном периоде (n=191)

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели полного тромбоза или облитерации ЛК в отдаленном послеоперационном периоде составлена таблица соответствия (табл. 18) и рассчитаны прогностические показатели (табл. 19). Суммарное количество пациентов в многофакторной модели — 191, что на 22 пациента меньше, чем в общей выборке, из-за пропущенных данных в ковариатах.

Таблица 18. Таблица соответствия (сопряженности) многофакторной модели полного тромбоза или облитерации ЛК в отдаленном послеоперационном периоде (абс. число случаев)

Прогноз полного тромбоза или облитерации	Полный тромбоз или облитерация		Всего
	«+»	«-»	
«+»	20	15	35
«-»	27	129	156

Всего	47	144	191
-------	----	-----	-----

Таблица 19. Прогностические показатели многофакторной модели полного тромбоза или облитерации ЛК в отдаленном послеоперационном периоде

Характеристика	Значение (95% CI)
Частота случаев метода	18,3 (13,1–24,6)
Фактическая частота случаев	24,6 (18,7–31,3)
Чувствительность	42,6 (28,3–57,8)
Специфичность	89,6 (83,4–94,1)

Уровень значимости теста Hosmer–Lemeshow ($p=0,007$) свидетельствует о несогласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами полного тромбоза или облитерации в отдаленном послеоперационном периоде. Комплексная метрика (AUC=73,6%) демонстрирует удовлетворительное качество классификации модели (см. рис. 7).

Определение предикторов увеличения диаметра аорты в грудном и брюшном отделах

Увеличение диаметра аорты является основным показателем на значении которого основывается расчет риска разрыва аорты и определение показаний к хирургическому вмешательству.

Для определения предикторов увеличения диаметра дуги нисходящего отдела грудной аорты четыре ее сегмента (дуга аорты и три сегмента нисходящего грудного отдела) рассматривали как единый отдел. Для определения предикторов увеличения диаметра дуги брюшного отдела аорты два ее сегмента (брюшной и инфраренальный) также рассматривали как единый отдел. Проведен однофакторный, а затем многофакторный полный и оптимальный анализ предикторов (табл. 20).

При однофакторном анализе обнаружено несколько статистически значимых предикторов расширения аорты. При построении многофакторной модели наиболее сильным предиктором, снижающим вероятность развития расширения торакоабдоминального отдела аорты, оказался полный тромбоз или облитерация ложного канала. Этот предиктор уменьшал вероятность события в 0,27 (0,12–0,59)

раза ($p=0,001$). Другим неожиданным сильным предиктором, уменьшающим вероятность расширения аорты, послужило развитие неврологических осложнений в послеоперационном периоде в 0,30 раза (0,12–0,72) при $p=0,008$.

Таблица 20. Значения ковариат в моделях логистической регрессии увеличения диаметров на уровне всех отделов аорты у пациентов в отдаленном периоде наблюдения ($n=213$, из них 101 (47,4%) случай)

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ (95% CI)	P	ОШ (95% CI)	P
Полный тромбоз/облитерация ЛК	0,31 (0,15–0,62)	0,001*	0,27 (0,12–0,59)	0,001*
Частичный тромбоз/облитерация ЛК	2,01 (1,08–3,8)	0,029*		
Неврологические осложнения	0,45 (0,21–0,93)	0,035*	0,30 (0,12–0,72)	0,008*
ДАК	0,23 (0,03–0,94)	0,067		
Протезирование корня аорты	0,59 (0,30–1,14)	0,120		
Большие кровотечения	0,57 (0,26–1,21)	0,153		
АКШ	0,36 (0,05–1,59)	0,214	0,19 (0,03–0,93)	0,057
Косой анастомоз	0,73 (0,42–1,26)	0,264	0,56 (0,28–1,11)	0,100

Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ($p<0,3$), * $p<0,05$.

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие показатели чувствительности — 84,8% и специфичности — 47,5% (рис. 8) для порогового значения вероятности увеличения диаметров на уровне всех отделов аорты, равного 38,1%. Используя полученное пороговое значение, прогнозировали увеличение диаметра аорты на каком-либо уровне.

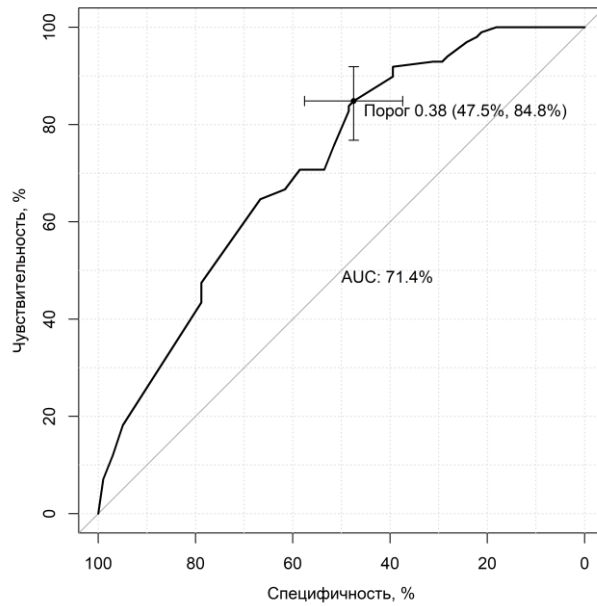


Рис. 8. ROC-кривая для многофакторной модели увеличения диаметров в отдаленном периоде на каком-либо уровне всех отделов аорты (n=198)

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели увеличения диаметров на каком-либо уровне всех отделов аорты составлена таблица соответствия (табл. 21) и рассчитаны прогностические показатели (табл. 22). Суммарное количество пациентов в многофакторной модели — 198, что на 15 меньше, чем в общей выборке, из-за пропущенных данных в ковариатах.

Таблица 21. Таблица соответствия (сопряженности) многофакторной модели увеличения диаметров в отдаленном периоде на каком-либо уровне всех отделов аорты (абс. число случаев)

Прогноз увеличения диаметров на уровне всех отделов аорты	Увеличение диаметров на уровне всех отделов аорты		Всего
	«+»	«-»	
«+»	84	52	136
«-»	15	47	62
Всего	99	99	198

Таблица 22. Прогностические показатели многофакторной модели увеличения диаметров на каком-либо уровне всех отделов аорты в отдаленном периоде наблюдения

Характеристика	Значение (95% CI)
Частота случаев метода	68,7 (61,7–75,1)
Фактическая частота случаев	50 (42,8–57,2)
Чувствительность	84,8 (76,2–91,3)
Специфичность	47,5 (37,3–57,8)

Уровень значимости теста Hosmer–Lemeshow ($p=0,147$) свидетельствует о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами увеличения диаметров на уровне всех отделов. Комплексная метрика (AUC=71,4%) демонстрирует удовлетворительное качество классификации модели (см. рис. 8).

Ограничения

Ретроспективный дизайн исследования накладывает ограничения на репрезентативность и гомогенность выборки, использование метода псевдорандомизации propensity score matching является методом частичного решения этих проблем. Срок наблюдения также является ограничением данного исследования. В настоящее время доступны множество устройств для гибридного лечения, однако на момент выполнения вмешательства были доступны только включенные в исследование

Выводы

1. Применение реконструкции грудной аорты с использованием непокрытого стента на госпитальном периоде наблюдения демонстрирует уровень летальности сопоставимый стандартной хирургической технологии реконструкции дуги аорты (9,1% и 10,4%, $p>0,05$), при этом чаще развивались большие периоперационные кровотечения (8% против 21%, $p=0,031$) и послеоперационная ишемия кишечника (1% против 9%, $p=0,028$).

2. Реконструкция грудного отдела аорты с применением непокрытого металлического стента не улучшает отдаленную выживаемость, в сравнении с стандартной методикой реконструкции аорты, и составляет 88% и 89% соответственно, $p=0,893$.
3. Реконструкция аорты с использованием непокрытого стента не приводит к уменьшению числа аортосвязанных событий и летальности в отдаленном периоде по сравнению со стандартной методикой и составляет 75% и 68% соответственно, $p>0,99$.
4. Использование гибридного протеза не увеличивает число осложнений и летальности по сравнению со стандартной технологией реконструкции дуги аорты в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, при этом сопровождается снижением количества аортосвязанных событий и летальности (50% и 100% соответственно, $p=0,006$) в отдаленном периоде наблюдения.
5. Анализ результатов раннего послеоперационного периода реконструкции аорты с применением непокрытого стента не показывает преимуществ по сравнению с технологией «замороженного хобота слона», при этом достоверно увеличивается количество неврологических осложнений (27% и 6% соответственно, $p=0.019$).
6. Использование непокрытого стента не приводит к уменьшению числа аортосвязанных событий и летальности в отдаленном периоде и достигает 73%, а в группе с использованием гибридного протеза – 89% ($p=0,222$).
7. Предикторами летальности в отдаленном периоде явились: наличие неврологических осложнений в послеоперационном периоде (ОШ 3.39 [1.24; 9.18]), и наличие полностью проходимого ложного канала (ОШ 4.17 [1.49; 13.68]).

8. На возникновение аортосвязанных событий в отдаленном периоде оказывало наличие частичного тромбоза ложного канала аорты (ОШ - 2.39 [1.07; 5.44]).
9. Имплантация непокрытого металлического стента во время реконструкции грудного отдела аорты не показывает преимуществ по сравнению со стандартной методикой реконструкции дуги аорты в части свободы от полностью проходимого ложного канала (33% и 52% соответственно, $p=0,739$), а в сравнении с имплантацией гибридного протеза значительно уступает последнему (38% и 100% соответственно, $p<0,001$).
10. Предикторами, оказывающими влияние на увеличение диаметра аорты и развития аневризматического расширения в отдаленном периоде наблюдения явились наличие тромбоза ложного канала (уменьшение в 0,27 раза), при этом доказано, что имплантация гибридного протеза увеличивает шанс события тромбоза в 4,19 раза, а имплантация непокрытого металлического стента, уменьшала шанс полного тромбоза ложного канала в отдаленном периоде 0,17 раза.

Практические рекомендации

1. Для реконструкции грудного отдела аорты рекомендуется более широкое применение гибридных протезов, поскольку это значительно уменьшает количество аортосвязанных осложнений и летальности в отдалённом периоде по сравнению со стандартной методикой и не увеличивает количество осложнений в раннем послеоперационном периоде.
2. Считаем обязательным применение проводника для установки гибридных протезов, особенно в условиях сложной анатомии расслоения во избежание неверной установки дистальной части гибридного протеза в ложный канал аорты.

3. При использовании непокрытых металлических стентов и гибридных протезов необходимо выполнять эндоскопический контроль раскрытия дистальной порции стента.
4. При использовании непокрытых металлических стентов у пациентов с расслоением аорты необходимо учитывать возможность миграции конструкции стента из истинного канала в ложный, путем прорыва мембраны.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Долгосрочные результаты применения различных методик реконструкции в хирургии расслоений грудной аорты / Д.А. Сирота, М.О. Жульков, Д.С. Хван, А.Г. Макаев, А.В. Фомичев, Х.А. Агаева, А.К. Сабетов, В.Л. Лукинов, Б.Н. Козлов, А.М. Чернявский // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023. Т.65 (1). С. 43-50.
2. Предикторы летальности и возникновения аортосвязанных событий при различных вариантах хирургии проксимального расслоения аорты / Д.А. Сирота, М.О. Жульков, Д.С. Хван, Т.Сaus, Б.Н. Козлов, В.Л. Лукинов, М.М. Ляшенко, А.Г. Макаев, А.В. Протопопов, Х.А. Агаева, А.В. Фомичев, С.А. Магбулова, А.Д. Лиманский, А.М. Чернявский // Современные технологии в медицине. 2023. Т. 15. №1. С. 21-35.
3. Гибридные технологии при реконструкции проксимального расслоения аорты / Д.А. Сирота, М.О. Жульков, Д.С. Хван, Б.Н. Козлов, А.В. Протопопов, А.Г. Макаев, А.М. Чернявский // Современные технологии в медицине. 2023. Т.15. №3. С.42-52.
4. Первый этап хирургической коррекции расслоения аневризмы аорты по методу Борста с использованием протеза нового типа Чернявский А.М., Альсов С.А., Доронин Д.В., Сирота Д.А. Ангиология и сосудистая хирургия. 2010. Т. 16. № 3. С. 125-127.

5. Гибридный подход при лечении хронического проксимального расслоения аорты Чернявский А.М., Альсов С.А., Ломиворотов В.В., Хван Д.С., Сирота Д.А., Несмачный А.С., Хохлов Н.В. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. Т. 5. № 6. С. 103-106.
6. Состояние торакоабдоминального отдела аорты после реконструкции восходящего отдела и дуги при расслоении аорты первого типа по Де Бейки Чернявский А.М., Альсов С.А., Ляшенко М.М., Сирота Д.А., Хван Д.С. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. Т. 17. № 2. С. 29-34.
7. Применение "гибридного" протеза в реконструкции дуги и проксимального отдела грудной аорты при расслоении аорты I типа по Де Бейки Чернявский А.М., Альсов С.А., Ляшенко М.М., Сирота Д.А., Хван Д.С. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. № 5. С. 11-15.
8. Непосредственные результаты хирургической реконструкции дуги аорты у пациентов с проксимальным расслоением аорты Ляшенко М.М., Чернявский А.М., Альсов С.А., Сирота Д.А., Хван Д.С. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014. Т. 20. № 1. С. 123-131.
9. Отдаленные результаты хирургической реконструкции дуги аорты у пациентов с проксимальным расслоением аорты Альсов С.А., Чернявский А.М., Ляшенко М.М., Сирота Д.А., Хван Д.С., Виноградова Т.Е., Ломиворотов В.В. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014. Т. 20. № 2. С. 124-131.
10. Гибридный подход в хирургии расслоений аорты проксимального типа Чернявский А.М., Ляшенко М.М., Альсов С.А., Сирота Д.А., Хван Д.С. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014. Т. 20. № 3. С. 41-47.
11. Hybrid surgery in aortic dissection Chernyavskiy A.M., Lyashenko M.M., Alsov S.A., Sirota D.A., Khvan D.S. Диагностическая и интервенционная радиология.

2014. Т. 8. № 4. С. 51-58.

12. Гибридные операции в хирургии дистальных расслоений аорты Чернявский А.М., Ляшенко М.М., Альсов С.А., Сирота Д.А., Хван Д.С. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015. № 5. С. 80-82.
13. Открытое стентирование грудного отдела аорты в сочетании с операцией Борста Сирота Д.А., Чернявский А.М., Альсов С.А., Хван Д.С., Ляшенко М.М., Сурмава А.Е. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015. Т. 21. № 4. С. 89-93.
14. Четырехлетнее наблюдение результатов первого в России применения гибридного протеза при хирургическом лечении расслоения аорты I типа Чернявский А.М., Ляшенко М.М., Альсов С.А., Сирота Д.А., Хван Д.С. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016. Т. 22. № 3. С. 121-124.
15. Судьба дистальных отделов аорты после проксимальной реконструкции по поводу проксимального расслоения аорты у пациентов с синдромом Марфана Чернявский А.М., Ляшенко М.М., Сирота Д.А., Альсов С.А., Хван Д.С. Российский кардиологический журнал. 2016. Т. 21. № 11. С. 7-11.
16. Гибридная хирургия при хроническом расслоении торакоабдоминального отдела аорты Чернявский А.М., Сирота Д.А., Caus T., Хван Д.С., Альсов С.А., Ляшенко М.М. Ангиология и сосудистая хирургия. 2017. Т. 23. № 2. С. 49-52.
17. Associated bare stenting of distal aorta with a Djumbodis® System versus conventional surgery in type A aortic dissection Caus T., Nader J., Sirota D., Lyashenko M., Chernyavsky A. Annals of Cardiothoracic Surgery. 2016. Т. 5. № 4. С. 336-345.
18. Предикторы неврологических осложнений при хирургической коррекции

- хронического расслоения восходящего отдела и дуги аорты Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинкова А.С., Чернявский А.М., Альсов С.А., Сирота Д.А., Ломиворотов В.В., Караськов А.М. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 7. С. 12-17.
19. Применение непокрытых металлических стентов в хирургии расслоения аорты Сирота Д.А., Хван Д.С., Ляшенко М.М., Альсов С.А., Жульков М.О., Чернявский А.М. Ангиология и сосудистая хирургия. 2018. Т. 24. № 4. С. 110-116.
20. Гибридные технологии при хирургическом лечении проксимальных расслоений аорты Чернявский А.М., Ляшенко М.М., Сирота Д.А., Хван Д.С., Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Лукинов В.Л. Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 11. С. 8-13.
21. Обзор гибридных вмешательств при заболеваниях дуги аорты Чернявский А.М., Ляшенко М.М., Таркова А.Р., Сирота Д.А., Хван Д.С., Кретов Е.И., Прохорихин А.А., Малаев Д.У., Бойков А.А. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. № 4. С. 87-93.
22. Health-related quality of life one year after surgical treatment of the type I chronic aortic dissection Chernyavskiy A., Sirota D., Lomivorotov V.V., Karaskov A., Kamenskaya O., Klinkova A., Loginova I. International Angiology. 2019. Т. 38. № 1. С. 46-53.
23. Миграция стента Djumbodis у больного с расслоением аорты Сирота Д.А., Хван Д.С., Ляшенко М.М., Альсов С.А., Чернявский А.М. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019. Т. 25. № 3. С. 163-166.