

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ**

На правах рукописи

Косовских Екатерина Алексеевна

Результаты биопротезирования аортального клапана с использованием нового
каркасного ксеноперикардального протеза
3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Козлов Б.Н.

Томск – 2022

Оглавление	
Список сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1. История лечения аортального стеноза	12
1.2. Частота встречаемости поражения аортального клапана в популяции	17
1.3. Причины возникновения пороков аортального клапана	20
1.4. Основные методы диагностики	23
1.5. Хирургическое лечение пороков аортального клапана: современное состояние проблемы	28
Глава 2. Материалы и методы	34
2.1. Клиническая характеристика пациентов	34
2.2. Методы обследования	40
2.2.1. Исследования для определения степени аортального стеноза	40
2.2.2. Исследования для определения степени сердечной недостаточности	41
2.2.3. Субъективная оценка качества жизни пациентов	42
2.2.4. Оценка поражения коронарного русла	44
2.3. Хирургическое лечение	45
2.4. Статистическая обработка результатов	49
Глава 3. Непосредственные результаты имплантации составного каркасного ксеноперикардального протеза МедИнж-БИО	51
3.1. Хирургическое лечение дегенеративного стеноза аортального клапана с использованием биологического протеза МедИнж-БИО	51
3.2. Госпитальная летальность	53
3.3. Осложнения послеоперационного периода	56
3.4. Терапия в послеоперационном периоде	56
3.5. Непосредственные эхокардиографические результаты имплантации	58

Глава 4. Сравнительный анализ гемодинамических характеристик биологического ксеноперикардального протеза МедИнж-БИО с системой «easy change» и ксеноаортального протеза Hancock II после имплантации в аортальную позицию	64
4.1. Общая характеристика пациентов и проведенных операций	64
4.2. Госпитальная летальность	65
4.3. Осложнения послеоперационного периода	65
4.4. Сравнительный анализ эхокардиографических результатов	66
Глава 5. Результаты имплантации через 1 год после операции	71
5.1. Анализ эхокардиографических показателей протеза МедИнж-БИО через 1 год после операции	71
5.2. Оценка качества жизни пациентов и ФК ХСН в годичном послеоперационном периоде	79
5.3. Анализ выживаемости	88
5.4. Анализ осложнений за 1 год наблюдения	90
Глава 6. Обсуждение	93
Список литературы	102

Список сокращений

АС	– аортальный стеноз
АК	– аортальный клапан
ВГСА	– β-гемолитический стрептококк группы А
ВД	– восстановление давления
ВОЛЖ	– выводной отдел левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИК	– искусственное кровообращение
ИМ	– инфаркт миокарда
ИММ	– индекс масс миокарда
КА	– коронарная артерия
КАГ	– коронароангиография
КШ	– коронарное шунтирование
КДО	– конечно-диастолический объем
КДР	– конечно-диастолический размер
КЖ	– качество жизни
КСИ ЛЖ	– конечно-систолический индекс левого желудочка
КСО ЛЖ	– конечно-систолический объем левого желудочка
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММ	– масса миокарда
ММП	– матриксные металлопротеиназы
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОСН	– острая сердечная недостаточность
ПАК	– протезирование аортального клапана
ППН	– пациент-протезное несоответствие

СДБ	– структурная дегенерация биопротеза
СД	– сахарный диабет
ТШХ	– тест шестиминутной ходьбы
УИ	– ударный индекс
УО	– ударный объем
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФК АК	– фиброзное кольцо аортального клапана
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХРБС	– хроническая ревматическая болезнь сердца
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ЭПО	– эффективная площадь отверстия
НУНА	– Нью-Йоркская ассоциация сердца

Введение

Актуальность

Хирургическое лечение является единственным эффективным способом коррекции гемодинамически значимого аортального стеноза (АС), так как результативной медикаментозной терапии не существует. При наличии симптомов аортального порока, независимо от этиологии и степени тяжести, показана операция [1]. Основным видом хирургического лечения является замена аортального клапана (АК). Применение биопротезов при этом имеет ряд преимуществ: обеспечение центрального потока крови, высокая устойчивость к тромбообразованию и отсутствие потребности в пожизненном приеме антикоагулянтов. Согласно данным современных исследований продолжительность жизни у пациентов старше 55 лет после биопротезирования АК не различается в сравнении с применением механических протезов [2]. При этом качество жизни пациентов с имплантированными биоклапанами заметно выше, чем у той же группы с механическими протезами [3]. Несмотря на разнообразие протезов аортального клапана, на сегодняшний день каркасные ксеноперикардальные протезы остаются самыми востребованными при хирургическом лечении дегенеративного аортального стеноза. Однако, несмотря на современную обработку биологической ткани, структурная дегенерация биопротезов все еще является причиной повторных операций на АК. В связи с этим имплантация биологических клапанов в аортальную позицию рекомендована ограниченному количеству лиц: пациенты старше 65 лет; женщины, планирующие беременность; пациенты, не способные адекватно принимать антикоагулянтную терапию [4]. Однако стоит отметить, что когорта пациентов, которым рекомендовано биопротезирование АК, постоянно расширяется [5].

В настоящий момент представлено множество моделей биологических протезов с различными вариантами каркаса. В 2015 г. компанией ЗАО НПП «МедИнж», г. Пенза, Россия разработана уникальная конструкция протеза

клапана сердца с системой «easy change», которая позволяет имплантировать в фиброзное кольцо манжету отдельно от самого биологического протеза [6].

Инженерами-конструкторами устройство клапана сформировано таким образом, что разжимной механизм манжеты создает возможность многократной, малотравматичной для внутрисердечных структур замены искусственного клапана в случае возникновения его дисфункций. Конфигурация биологического протеза позволяет использовать альтернативные методы имплантации и реимплантации при миниинвазивном доступе или эндоваскулярно [7]. Однако новая конструкция клапана может оказывать влияние как на время имплантации протеза, развитие интра- и периоперационных осложнений, так и на гемодинамические результаты. Также возможность смены запирающего устройства отдельно от манжеты не доказана в клинической практике и требует дополнительных наблюдений и анализа.

В настоящий момент не проведено ни одного клинического исследования, показывающего клиническую безопасность и гемодинамическую эффективность применения нового протеза.

Гипотеза исследования

Каркасные ксеноперикардальные протезы МедИнж-БИО с системой «easy change» при имплантации в аортальную позицию безопасны, адекватно корректируют внутрисердечную гемодинамику при аортальном стенозе и могут рутинно применяться в клинической практике.

Цель исследования

Оценить непосредственную и ближайшую (1 год) гемодинамическую и клиническую эффективность применения нового каркасного ксеноперикардального протеза с системой «easy change» в аортальной позиции, а также изучить безопасность его применения.

Задачи исследования

1. Провести анализ непосредственных и ближайших (1 год) результатов имплантации протеза МедИнж-БИО в аортальную позицию у пациентов старше 65 лет с дегенеративным стенозом клапана, включающий оценку эхокардиографических показателей с определением величины транспротезных градиентов и степени гипертрофии миокарда.
2. Провести сравнительный анализ непосредственных гемодинамических показателей, структуры послеоперационных осложнений, причин смерти между группами пациентов после протезирования аортального клапана с применением нового протеза с системой «easy change» и ксеноаортального клапана Hancock II.
3. Проследить влияние протезирования аортального клапана с использованием составного ксеноперикардального протеза МедИнж-БИО на качество жизни пациентов через один год после операции.
4. Оценить динамику изменения выраженности сердечной недостаточности через год после имплантации протеза с системой «easy change», опираясь на данные длины дистанции теста шестиминутной ходьбы, уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме венозной крови у пациентов с изолированным дегенеративным аортальным стенозом.
5. Провести анализ структуры клапан-ассоциированных осложнений и причин смерти после протезирования аортального клапана с использованием протеза МедИнж-БИО при коррекции дегенеративного стеноза.

Научная новизна

1. Впервые произведена оценка клинической и гемодинамической эффективности имплантации нового российского каркасного ксеноперикардального протеза с системой «easy change» в аортальной

позиции у пациентов старше 65 лет с диагнозом дегенеративный стеноз аортального клапана.

2. Впервые проведена сравнительная оценка непосредственных гемодинамических показателей после имплантации биологического протеза с системой «easy change» и ксеноаортального клапана Hancock II.
3. Показано снижение показателей уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови и увеличение длины дистанции теста шестиминутной ходьбы у пациентов после изолированного протезирования аортального клапана с использованием нового каркасного ксеноперикардального протеза, что свидетельствует о снижении выраженности сердечной недостаточности.
4. Впервые проведена оценка качества жизни пациентов старше 65 лет со стенозом аортального клапана после имплантации каркасного ксеноперикардального протеза с системой «easy change» в течение одного года после оперативного лечения.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам выполнения данной работы произведено внедрение каркасного ксеноперикардального протеза с системой «easy change» в хирургическую практику для лечения пациентов с дегенеративным аортальным стенозом, и разработаны методические рекомендации по его использованию.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды зарубежных и отечественных авторов по проблеме биопротезирования. Для решения поставленных задач использовались методы: аналитические, физико-химические, ультразвуковые, рентгенологические, статистический анализ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Составной каркасный ксеноперикардальный протез МедИнж-БИО при имплантации в аортальную позицию обеспечивает удовлетворительные гемодинамические характеристики.
2. В течение первого года после операции уменьшается степень гипертрофии миокарда левого желудочка.
3. При сравнении непосредственных гемодинамических результатов имплантации протеза МедИнж-БИО и протеза Hancock II в аортальную позицию не получено достоверной разницы в величине транспротезных градиентов и структуре ранних послеоперационных осложнений.
4. Протезирование аортального клапана у пациентов с изолированным стенозом без сопутствующей кардиальной патологии с использованием биологического протеза МедИнж-БИО в течение первого года после операции снижает выраженность сердечной недостаточности.
5. Выживаемость в течение года с момента имплантации протеза МедИнж-БИО и свобода от основных клапанзависимых осложнений сопоставима с широко распространёнными в клинической практике биопротезами.
6. Протезирование аортального клапана с использованием протеза МедИнж-БИО достоверно улучшает качество жизни пациентов старше 65 лет с диагнозом дегенеративный аортальный стеноз.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов, предоставленных в работе, обоснована соответствием дизайна исследования поставленным в работе целям и задачам, применением современных методов исследования, использованием высокотехнологического оборудования и подтверждена адекватными методами статистической обработки.

Результаты диссертации представлены и обсуждены на 7 всероссийских конференциях, в том числе с международным участием: XIX Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых «актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» в г. Томск, 2019 г.; XXV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов в г. Москва, 2019 г.; Конгресс молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины», г. Томск, 2020 г.; XXIV Ежегодная Сессия НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, г. Москва, 2021 г.; Второй Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», XX научно-практический семинар молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии», г. Томск, 2021 г.; IX съезд кардиологов Сибирского Федерального округа, г. Новосибирск, 2021 г.; XXVII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, г. Москва, 2021 г.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в центральных медицинских журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, трех глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 15 отечественных и 129 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 22 рисунком.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. История лечения стеноза аортального клапана

Анатомия АК была подробно отражена еще в XVI в. Леонардо Да Винчи. В своих работах он в деталях описал большинство анатомических структур. Однако патологические изменения клапана, а также клиника терминального АС впервые изложены только в 1679 г. швейцарским врачом Т. Bonet: «Парижский портной, еще не старый, пообедав, вышел из дома, но, не пройдя и 40 шагов, неожиданно упал и умер. Тело его было вскрыто, но никаких болезней не нашли, кроме того, что «три обособленные створки в основании аорты были окостеневшими» [8]. После в литературных источниках долгое время не встречается упоминаний о приобретенных пороках АК.

В течение многих лет преимущественной причиной поражения аортального клапана была хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) [9]. Отсутствие антибиотиков и широкое распространение стрептококковой инфекции служили хорошей почвой для увеличения доли пациентов с ХРБС. Патогенез ревматического поражения сердечных клапанов основан на развивающейся аутоиммунной реакции организма после перенесенной инфекции, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А (ВГСА) [10]. Из-за антигенного сходства стенки ВГСА и соединительной ткани организма человека образующиеся после элиминации стрептококка антитела «атакуют» органы мишени. Одним из таких органов является сердце. Поражение эндокарда приводит к фиброзу клапанного аппарата сердца. В результате створки аортального клапана срастаются по комиссурам, становятся менее подвижными и эластичными, что в дальнейшем приводит к увеличению трансклапанного градиента и формированию порока [11]. В настоящее время пациенты с ХРБС в развитых странах практически не встречаются. Несмотря на развитие антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии, общемировая летальность от ХРБС достигает 1,5%, достигая максимума в азиатских странах – 3,3 % [12].

Также распространенной причиной поражения АК долгое время оставался инфекционный эндокардит. Впервые описание инфекционного поражения клапанов сердца встречается в трудах начала XVI в. у J.F. Fernel, лейбмедика Екатерины Медичи [13]. Более подробно вегетации на аортальном клапане в 1646 г. описал L. Rivière как «малые круглые выросты» [14]. В течение XIX в. была подробно описана клиника эндокардита левых и правых отделов сердца, а затем W. Osler предположил важную роль микрококков в развитие патологического процесса [15].

Впервые хирургическое вмешательство на аортальном клапане выполнил французский хирург T. Tuffier совместно с A. Carrel. 13 июля в 1912 г. T. Tuffier вслепую при помощи пальца разъединил сросшиеся комиссуры клапана 26-летнему пациенту [16]. Чуть позже, в ходе проведения опытов на животных, A. Carrel самостоятельно создавал анастомоз между левым желудочком и нисходящей аортой, таким образом, кровь текла в обход стенозированного клапана. Однако разработка этой операции остановилась на экспериментальной стадии исследования [17]. Других попыток коррекции порока аортального клапана в первой половине XX в. не предпринималось.

После окончания Второй Мировой войны в 1947 г. Smithy и Parker впервые сообщили о проведении вальвулотомии аортального клапана в эксперименте [18]. Позже, в 1950 г., C. Bailey и его коллеги из Филадельфии модифицировали расширитель митрального клапана, предложенный ранее R. Brock. Дилататор для аортального клапана состоял из трехкомпонентной головки, которая при ориентации рассекала сросшиеся комиссуры. Новый прибор позволял производить закрытую комиссуротомию аортального клапана [19].

11 сентября 1952 г. C. Hufnagel из университета Джорджтауна впервые имплантировал самодельный механический шаровый протез в нисходящую аорту пациенту с недостаточностью аортального клапана [20]. Это привело к снижению регургитации на 70%. Изначально шарик внутри клапана был металлическим, однако позже в качестве материала для его изготовления стали

использовать силикон. В ортотопическую позицию такой механический протез был имплантирован спустя 8 лет, после изобретения и внедрения в клинику аппарата искусственного кровообращения (ИК) в 1952 г. [21].

10 марта 1960 г. доктор D. Harken с коллегами впервые успешно имплантировали механический самодельный протез в субкоронарную позицию [22]. Торакальный хирург A. Starr и инженер M.L. Edwards разработали механический протез, первоначально предназначенный для митрального клапана [23]. Модель протеза АК Starr-Edwards 1260 впервые была имплантирована в 1966 г. [24]. Позже V. Björk и D. Shiley разработали принципиально новый механический выпукло-вогнутый поворотный клапан. Первый из таких протезов имел угол открытия 60° и использовался в кардиохирургии с 1969 по 1986 г. [25].

Последующая модель клапана была модифицирована так, что имела только одну стойку (моностворчатый механизм), была оснащена улучшенной металлической рамой, а угол раскрытия створки составлял 70° . Такой механический протез имплантировался с 1982 г., однако из-за единичных сообщений о конструктивных просчетах и поломках он был снят с продажи в 1986 г. [26].

В 1977 г. компанией St. Jude Medical был разработан принципиально новый механизм работы искусственного клапана сердца. Впервые стали применяться двухстворчатые протезы аортального клапана, основным отличием которых стал увеличенный до 85° угол открытия створок. [27].

К настоящему времени механические протезы прошли длинный эволюционный путь: от самых первых шаровых (Starr – Edwards, Smeloff-Cutter, DeBaakey-Surgitool, АКЧ), дисково-поворотных (Bjork – Shiley, Lillehei – Kaster, Sorin Biomedica), до самых распространенных в наши дни – двухстворчатых (St. Jude Medical, Medtronic-Hall, Карбоникс, МедИнж-2).

Последней разработкой среди внедренных в клиническую практику механических протезов стал полнопроточный механизм (МедИнж-СТ), в

отличие от других обеспечивающий центральный транспротезный поток крови [28].

Параллельно с разработкой механических протезов хирургическое сообщество занималось разработкой протеза аортального клапана из биологического материала.

Еще в 1956 г. G. Murrey первый в мире успешно имплантировал аортальный аллографт в восходящий отдел аорты [58]. Использование донорского материала представляло определенные сложности и потому не получило широкого распространения. 24 июля 1962 г. Donald выполнил первую замену гомотрансплантата подкоронарного аортального клапана в Лондоне [29]. Применение аллотрансплантатов ограничено доступностью донорского материала, технической сложностью и неоправданным хирургическим риском при имплантации.

Также для замены аортального клапана было предложено использовать аутоматериал. Клапан легочной артерии в качестве аутографта предложил D. Ross в начале 60-х гг. XX столетия. Операцию Росса применяют и в настоящее время, чаще у детей с пороками клапана аорты. Однако из-за большой технической требовательности и сомнительных результатов у пациентов старшей возрастной группы методика не нашла широкого применения [30]. В качестве альтернативного аутоматериала в апреле 1969 г. Marian Ionescu впервые использовал широкую фасцию бедра пациента. Предложенный им протез представлял собой фрагмент fascia latae, закрепленной на покрытом дакроном титановом каркасе [31]. Биопротезы из широкой фасции показывали отличные результаты в раннем послеоперационном периоде. Тем не менее, такие клапаны оказались недолговечными, так как дисфункция протезов развивалась в течение 3–12 лет после имплантации [32].

Одновременно с применением биологических протезов из аутокани пациентов проводилась активная разработка протезирования аортального клапана (ПАК) с использованием материалов, полученных от животных. В 1964 г. C. Duran и A. Gunning впервые выполнили ПАК с использованием

лиофилизированного ксеноаортального клапана, полученного от свиньи [33]. Несмотря на смерть пациента через 24 ч по причине, не связанной с операцией, именно с этого момента началась активная разработка биологических протезов АК из ксеноматериалов.

Позже в качестве материала для створок клапана был использован ксеноперикард. А. Carpentier из Парижа в сотрудничестве с М. Edwards разработал и в конце 1960-х гг. выпустил на рынок свой первый биологический протез. Для изготовления створок биоклапана А. Carpentier предложил использовать перикард крупного рогатого скота [34].

Разработка биопротеза из ткани, полученной от животных, стала приоритетным направлением в 70-х гг. XX в. Главными вопросами стали обработка и консервация материала, было предложено множество способов от промывания 0,9% раствором хлорида натрия до γ -облучения биоткани [35–38]. Так, для изготовления первых биологических протезов Carpentier–Edwards использовалась ртуть. В дальнейшем ртуть была заменена формальдегидом. Однако предложенные методы не оказывали влияния на антигенный состав ткани, что увеличивало риск отторжения и скорость дегенерации биопротеза. В 1969 г. А. Carpentier предложил использовать глутаральдегид в качестве дубящего агента для ксеноткани. Оригинальная методика показала удовлетворительные долгосрочные результаты и в настоящий момент является самой применяемой для фиксации биоматериала в кардиохирургии [39–42].

В качестве ксеноматериала используется как телячий перикард (Carpentier–Edwards Perimount, ЮниЛайн и др.), так и створки свиного клапана (Hancock II). Сравнение результатов имплантации двух самых популярных протезов Carpentier–Edwards и Hancock II в долгосрочном периоде не продемонстрировали значимых отличий в гемодинамических показателях, скорости дегенерации и смертности [43].

Вторым принципиальным вопросом в разработке биопротезов стала конструкция протеза и удобство его имплантации. Упрощение и унификация техники имплантации протеза были достигнуты благодаря созданию каркасных

протезов, где створки из ксеноткани фиксированы к металлическим или синтетическим стойкам каркаса.

В настоящее время каркасные ксеноперикардальные протезы широко используются во всем мире. И как следствие существует множество моделей биологических клапанов. Развитие современных технологий подталкивает к разработке новых моделей протеза и совершенствованию уже существующих.

1.2. Частота встречаемости поражения аортального клапана в популяции

По мнению E. Braunwald, в XXI в. сердечно-сосудистые заболевания все еще оставляют за собой лидирующую позицию в структуре общей смертности. Такая ситуация сформировалась в течение XX в. в результате кардинальных изменений структуры заболеваемости в мире. Улучшение экономической ситуации, разработка вакцин и антибиотиков привели к снижению количества смертей, связанных с дефицитом питания и инфекционными болезнями. Это привело к увеличению общей продолжительности жизни, средний возраст смерти населения превысил 50 лет. Глобальная урбанизация послужила толчком к изменению образа жизни, снижению физической активности, режиму и качеству питания. Такие перемены привели к дисбалансу между потребляемой пищей и расходом энергии у населения. Таким образом, в конце двадцатого столетия резко возросла доля людей, страдающих метаболическими расстройствами. Метаболические нарушения и увеличение продолжительности жизни стали причиной возрастания количества заболеваний, связанных с дегенеративными процессами [45]. На сегодняшний день приобретенные пороки клапанов сердца в развитых странах, как правило, имеют именно дегенеративную этиологию.

Распространенность дегенеративных заболеваний клапанного аппарата значительно увеличивается с возрастом населения. Так, доля приобретенных пороков сердца у людей от 18 до 44 лет составляет 0,7% и возрастает до 13,3% у населения старше 75 лет ($P < 0,0001$). В целом при старении населения на

каждые 10 лет отмечается тенденция к увеличению доли клапанной патологии [46, 47].

Среди дегенеративных поражений клапанов сердца самым частым является аортальный стеноз АС. В литературных источниках встречаются предположения, что в связи с увеличением ожидаемой продолжительности жизни распространенность пороков АК будет увеличиваться. Согласно последним прогнозам, проведенным в Великобритании популяционным когортным исследованием OxVALVE, число пожилых людей с умеренной или тяжелой степенью порока к 2056 г. удвоится [48].

Общее старение населения заметно в первую очередь в развитых странах. Доля людей старше трудоспособного возраста в Российской Федерации составляет 28,3%, по данным пробной переписи населения за 2018г., проведенной Росстатом. Тогда как в США, согласно современным данным, население старше 65 лет составляет более 50%. Тем не менее, увеличение числа дегенеративных пороков аортального клапана – проблема, характерная и для нашей страны [49].

Среди причин смерти от всех сердечно-сосудистых заболеваний в настоящий момент приобретенные пороки сердца уступают место только ишемической болезни сердца (ИБС). Следует обратить внимание, что в течение последнего десятилетия отмечается резкий рост выявления поражения АК [50]. При этом распространённость дегенеративных пороков клапана аорты по данным разных исследователей колеблется от 2 до 8% [51]. В «Обзоре клапанных заболеваний сердца», опубликованном в 2003 г., где приняли участие 5001 взрослый из 25 стран, средний возраст участников составил 64 года. По данным исследования было отмечено, что развитие дегенеративных процессов приводит к стенозу АК [52].

В ретроспективном популяционном эпидемиологическом исследовании в Шотландии приняло участие 19 733 взрослых человека. В работу включены пациенты с установленным диагнозом приобретенного порока сердца. Авторы проводили анализ госпитализации за период с января 1997 г. по декабрь 2005 г.

Среди включенных в исследование доля людей с дегенеративным пороком АК составила 67%. При этом установлено, что риск смерти выше у людей со стенозом, чем у пациентов с недостаточностью АК. Доля первичного ПАК составила 19,4%, в 73,2% случаев пациентам был выставлен диагноз дегенеративный стеноз аортального клапана [53].

На сегодняшний день и в России также прослеживается тенденция к увеличению пациентов с дегенеративными пороками сердца. При изучении литературных данных о структуре клапанных заболеваний в России представляются следующие числа. В 2018 г. количество впервые выявленных пациентов с ХРБС на территории РФ составило 7,0 на 100 тыс. населения. Для сравнения в 2015 г. это число было равным 9,1 на 100 тыс. населения. Инфекционное поражение аортального клапана, требующее хирургического лечения, в 2018 г. несколько снизилось в сравнении с 2016 г., 1174 операции против 1209. Количество операций при дегенеративном пороке аортального клапана возрастает с каждым годом. Так, в РФ в 2016 г. кардиохирургическую помощь получили 3683 человека с дегенеративным АС. В 2018 г. уже 4940 пациенту с тем же диагнозом выполнена хирургическая коррекция порока [54]. Количество пациентов, которым выполняется ПАК с использованием биопротезов, во всем мире возрастает с каждым годом. Так, в США в 1995 г. доля имплантированных биологических протезов составляла 36%, а в 2012 г. 84% от общего числа использованных искусственных клапанов в аортальной позиции [55].

Таким образом, возросло количество пациентов, требующих хирургической коррекции порока. Это является следствием увеличения продолжительности жизни и общего старения населения. Основной причиной развития порока стали дегенеративные процессы в результате возрастных изменений.

1.3. Причины возникновения дегенеративных пороков аортального клапана

В настоящее время основной причиной развития АС являются дегенеративные процессы. Возрастные изменения клапана встречаются чаще у пациентов старше 65 лет. Существует несколько теорий развития дегенерации АК.

Долгое время превалировала теория, согласно которой поражение аортального клапана является следствием пассивного отложения в нем солей кальция, которое происходит из-за несовершенной структуры клапана. В течение всей жизни створки аортального клапана испытывают высокоскоростной гидродинамический удар в фазу смыкания, а в фазу открытия находятся в среднескоростном умеренном турбулентном потоке [56]. Таким образом, длительное воздействие высокого давления и турбулентного потока может приводить к микрповреждениям на створках клапана, которое способствует пассивному отложению солей кальция. Например, дегенерация бicuspidального АК развивается значительно быстрее и встречается у пациентов более молодого возраста [57]. Согласно предложенной теории это происходит из-за большего количества повреждений вследствие более высоких показателей скоростного потока через клапан. Кальций-фосфорный гомеостаз оказывает основное влияние на дегенерацию клапана. Так, предполагается, что пассивная дегенерация идет через отложения кристаллов гидроксиапатита в нативных створках клапана, имеющих микрповреждения как результат перенесенного инфекционного поражения клапана. В свою очередь эти кристаллы формируются за счет свободно циркулирующих в крови ионов кальция [58].

Сердечно-сосудистая кальцификация, ранее считавшаяся пассивным процессом, в настоящее время признана механизмом, который является активным и регулируется несколькими способами: с помощью липидов, фосфолипидов и липопротеинов. Эти соединения выполняют многие из тех же функций в кальцификации сосудов и клапанов, что и в кальцификации

скелетных костей. Гиперлипидемия приводит к накоплению липопротеинов в субэндотелиальном пространстве сердечно-сосудистых тканей, что приводит к образованию слегка окисленных фосфолипидов, которые являются известными биологически активными факторами кальцификации сосудистых клеток. Одним из липопротеинов, представляющих особый интерес, является липопротеин-А (Lp(a)), который показал общегеномное значение в отношении наличия кальцификации аортального клапана и стеноза. Он несет важный фермент, аутоксин, который продуцирует лизофосфатидную кислоту (LPA) и, таким образом, играет ключевую роль в воспалении среди других функций. Матричные везикулы, выдавленные из плазматической мембраны клеток, являются участками инициации минералообразования. Считается, что фосфатидилсерин, фосфолипид в мембранах матричных везикул образует комплекс с ионами кальция и фосфата, создавая очаг для образования кристаллов гидроксиапатита в сердечно-сосудистой системе, а также минерализации скелетных костей [59].

Митоген-активируемая протеинкиназа p38 (МАРК) участвует в передаче воспалительных сигналов и активируется в ответ на различные внутриклеточные и внеклеточные стимулы, включая окислительный стресс, цитокины и факторы роста, которые в избытке присутствуют в дегенерировавших створках АК. Ответы, генерируемые передачей сигналов p38 МАРК в различных типах клеток, присутствующих в очагах поражения, разнообразны и могут поддерживать прогрессирование заболеваний [60].

Еще в начале XX в. в России Н.Н. Аничков предложил новую теорию старческого атеросклероза с поражением клапанов сердца, связанного с отложением в створках липопротеидов. Однако активное изучение влияния липидного обмена на развитие порока аортального клапана началось только в конце XX в. По данным последних исследований воспалительный ответ с вовлечением макрофагов приводит к инфильтрации створок клапана липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). Активированные макрофаги, продуцирующие матричные металлопротеиназы (ММП) и другие

протеолитические ферменты, разрушают коллаген. ЛПНП, связываясь с протеогликанами, осаждаются на эндокарде нативного клапана [61, 62]. В результате образования окисленных ЛПНП в эндокарде клапана различными путями запускается каскад воспалительных реакций [63, 64]. В ответ на окисленные ЛПНП иммунные клетки выбрасывают р38 МАРК, провоспалительные цитокины, хемокины и факторы роста, включая IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β 1, MCP-1. Также происходит увеличение продукции кислородных радикалов и оксидативного стресса за счет усиления синтеза бигликана, увеличения экспрессии НАДФН-оксидазы. Кроме того, липопротеины вызывают воспаление и минерализацию аортального клапана, являясь источниками фосфолипидов и ферментов (аутоксин, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 и ангиотензинпревращающий фермент), участвующих в этих процессах [65].

Самой современной теорией о дегенерации является «теория циркулирующих клеток». Циркулирующие клетки-предшественницы (ЦКП) в процессе дифференцировки в клетки остеобластического и фибробластического ряда могут участвовать в кальцификации сердечно-сосудистой системы [66]. Согласно этой теории, механический «износ» клапана вследствие длительной гидродинамической нагрузки приводит к адсорбции ЦКП на поврежденный эндотелий [67]. ЦКП, осажденные на аортальном клапане, способны трансформироваться в остеобласты. Таким образом запускается активная кальцификация клапана за счет эктопической оссификации ткани [67]. Вклад ЦКП в популяции клеток нативных клапанов и сосудов подтверждается экспериментами на животных моделях [68,69].

Несмотря на разнообразие теорий развития дегенеративного аортального стеноза, единого мнения о причинах его формирования на сегодняшний день нет. Это является ключевым моментом и в отсутствии адекватной консервативной терапии. По этой причине единственным эффективным методом коррекции порока аортального клапана остается хирургическое лечение.

1.4. Основные методы диагностики стеноза аортального клапана

У пациентов с АС отсутствуют специфичные жалобы. Часто АС выявляется у пациентов случайно при плановом обследовании. В некоторых случаях имеют место неспецифические жалобы, чаще характерные для тяжелого АС – боли в грудной клетке (гемодинамическая стенокардия), одышка, потеря сознания, ощущение перебоев в работе сердца чаще при физической нагрузке [70–76].

При аускультации выявляется грубый нарастающе-убывающий систолический шум в проекции АК, который проводится на сонные артерии. Второй тон при АС уменьшается или вовсе отсутствует. Стоит учитывать, что у пожилых пациентов систолический шум может быть мягким и распространяться к верхушке [77].

В настоящий момент «золотым стандартом» диагностики пороков аортального клапана является трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Широкая доступность, неинвазивность, скорость определения множества параметров функции сердца – несомненные преимущества диагностического метода, позволяющие специалистам во всем мире ориентироваться на данные эхокардиографии при определении тактики лечения пациентов с пороками клапанов сердца. Согласно европейским рекомендациям по ЭхоКГ при АС от 2017 г. основными гемодинамическими показателями для оценки тяжести аортального стеноза являются – пиковая скорость струи потока через АК, средний градиент давления на клапане, эффективная площадь открытия (ЭПО) [78].

Пиковая скорость потока крови через клапан – основной параметр при оценке его функции. Адекватная визуализация струи трансаортального потока при проведении ЭхоКГ с использованием эффекта Допплера важна для правильной оценки тяжести АС. Тщательное расположение пациента и регулировка положения и угла датчика имеют решающее значение, поскольку измерение скорости предполагает прямой угол пересечения между ультразвуковым лучом и направлением кровотока. Пиковую скорость следует

фиксировать не менее чем в трех комплексах при синусовом ритме и не менее пяти при нарушениях ритма. Факторы, влияющие на правильность измерения скорости: смещение потока и луча ультразвука, запись среза потока через МК, пренебрежение повышенной проксимальной скоростью [79].

Также, исходя из скорости потока, при помощи упрощенного уравнения Бернулли ($\Delta P=4v^2$) рассчитывается пиковый и средний градиент давления на АК. Таким образом, ошибки при определении скорости струи возводятся в квадрат, что приводит к неадекватной оценке тяжести порока [78].

Явление восстановления давления (ВД) также может приводить к недооценке АС, особенно при малых размерах АК в сочетании с расширенной аортой. Преобразование потенциальной энергии в кинетическую через суженный клапан приводит к высокой скорости и понижению давления. Однако дистально от отверстия поток замедляется снова. Хотя часть кинетической энергии рассеивается на повышение температуры из-за турбулентности и вязких потерь, часть кинетической энергии будет повторно преобразовываться в потенциальную энергию с соответствующим увеличением давления, так называемое ВД. Восстановление давления является самым большим при стенозе с постепенным дистальным расширением, так как тогда уменьшено возникновение турбулентности. Аортальный стеноз с резким расширением от маленького отверстия к большей аорте имеет неблагоприятную геометрию для восстановления давления [80].

Несмотря на приведенные недостатки и погрешности метода, ЭхоКГ остается самым доступным и распространенным методом для оценки тяжести АС. Классификация тяжести АС опирается на эхокардиографические показатели. Критериями тяжелого АС являются пиковая скорость струи через клапан, равная или более 4 м/с и средний градиент давления равный или более 40 мм рт. ст. [4, 5]

Еще один параметр, применяемый для определения степени сужения АК – ЭПО клапана, вычисленная по уравнению непрерывности из скорости

трансаортального потока. Площадь менее 1 см^2 соответствует тяжелому АС [4, 5].

Согласно современным рекомендациям по оценке степени тяжести стеноза у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже нормальной при определении степени стеноза не следует опираться только на показатели, рассчитанные из скорости потока. При клинической ситуации, когда ФВ ЛЖ менее 50%, ударный индекс (УИ) ($\text{УИ} = \text{ударный объем} / \text{площадь поверхности тела}$) менее 35 мл/м^2 , показано проведение стресс ЭхоКГ с добутамином для определения тактики лечения. Если при проведении стресс-теста ЭПО клапана не изменяется, а средний градиент давления увеличивается, АС считается истинно тяжелым (при ЭПО менее 1 см^2 и среднем градиенте давления более 40 мм рт. ст.). В таком случае снижение ФВ обусловлено систолической дисфункцией (декомпенсация АС) [72]. При хирургической коррекции порока у таких пациентов происходит уменьшение постнагрузки, и возможно увеличение ФВ [78].

Другая ситуация предполагает АС с низким потоком, низким градиентом, но с сохраненной фракцией выброса. Такой порок определяется по следующим параметрам: ЭПО менее 1 см^2 , пиковая скорость $< 4 \text{ м/с}$, средний градиент давления $< 40 \text{ мм рт. ст.}$, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$. В этом случае первоначально необходимо исключить ошибки измерения (недооценка площади выносящего отверстия ЛЖ, несоответствие между ЭПО и срезами скорости, сильная гипертония во время обследования, а также пациенты с небольшой площадью тела и умеренным аортальным стенозом). Если все вышеперечисленное исключено, то для определения тяжести стеноза используют дополнительные диагностические методы, такие как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), зондирование камер сердца для подтверждения диагноза тяжелый АС [81, 82].

Помимо определения степени тяжести АС, ЭхоКГ позволяет оценить функцию ЛЖ, что немаловажно для определения стадии компенсации порока АК.

Гипертрофия ЛЖ при АС развивается вследствие включения компенсаторного механизма в ответ на перегрузку давлением миокарда левых отделов [83]. Увеличенная толщина стенок ЛЖ, оцененная с помощью ЭхоКГ, оказывает влияние на результаты хирургического лечения [84]. Развитие гипертрофии приводит к развитию диастолической дисфункции, утолщению стенок и уменьшению полости ЛЖ. Для оценки полости ЛЖ используют такие показатели, как конечно-диастолический (КДО), конечно-систолический объемы (КСО), вычисляемые планиметрически. Также для оценки функции ЛЖ применяют вычисляемые параметры: ударный объем (УО) и ФВ. При декомпенсации порока увеличиваются полости камер сердца, а их ударные показатели снижаются. Таким образом развивается систолическая дисфункция. Современные исследования продемонстрировали, что оценка глобального изменения продольной деформации левого желудочка способна выявить систолическую дисфункцию еще до снижения ФВ [85–88].

Как было сказано выше, в неоднозначных клинических ситуациях, когда сложно определить показания для хирургического лечения, используя только показатели ЭхоКГ, применяют дополнительные методы обследования.

Хотя доплеровская эхокардиография может предоставить адекватную анатомическую и гемодинамическую информацию для большинства пациентов, катетеризация сердца рекомендуется, когда неинвазивные тесты неубедительны, или есть расхождения между стандартными тестами и клиническими данными для определения степени тяжести АС [4, 5, 89]. Процедура прямого измерения трансклапанного градиента остается наиболее достоверным методом. ИБС часто встречается у пациентов с АС и должна быть оценена до вмешательства. Катетеризация сердца показана пациентам со стенокардией, признаками ишемии миокарда, ИБС в анамнезе или факторами риска поражения коронарных артерий (КА) для оценки анатомии и потребности в комбинированной реваскуляризации миокарда. Катетеризация сердца также должна выполняться пациентам с ИБС, обнаруженной с помощью

компьютерной томографии (КТ) и коронарной ангиографии (КАГ), чтобы оценить степень обструкции КА [4, 5, 89].

МСКТ – единственный неинвазивный метод, который обеспечивает прямую оценку степени кальцификации АК. Хотя МСКТ обеспечивает анатомические данные АК с самым высоким разрешением, она не дает гемодинамических данных и поэтому не рекомендуется для диагностики АС [90]. МСКТ с применением контраста и синхронизированная с ЭКГ показала хорошие результаты для определения планиметрических показателей клапана [91, 92]. Количественная оценка кальцификации клапана может применяться для прогноза прогрессирования атриовентрикулярного склероза, а также оценки дегенерации биопротезов после операции. Перед вмешательством на клапане пациенты с низкой или средней вероятностью ИБС должны пройти КАГ, чтобы исключить наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий [4, 5].

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) стала альтернативным неинвазивным методом визуализации АС [93]. Подобно эхокардиографии, магнитно-резонансная томография сердца записывает изображения на протяжении всего сердечного цикла. При проведении МРТ сердца происходит запись ряда импульсных последовательностей и обработка полученных сигналов с помощью специального программного обеспечения для оценки структурного заболевания сердца. В конечном итоге получают изображения АК, позволяющие оценить количество створок, их утолщения, степень кальцификации и сращения комиссур. МРТ, в отличие от МСКТ, позволяет оценить не только планиметрические, но и гемодинамические показатели работы клапана [94].

Существует множество способов диагностики аортального стеноза, однако ЭхоКГ является методом выбора для диагностики большинства пороков сердца и определения дальнейшей тактики лечения.

1.5. Современное состояние проблемы хирургического лечения аортальных пороков

В последних рекомендациях российского общества сердечно-сосудистых хирургов применение механических протезов для хирургии дегенеративных аортальных пороков показано пациентам моложе 60 лет. Механические протезы не подвержены дегенеративным изменениям с течением времени, а значит, их применение оправдано для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Однако пациентам с механическими протезами необходим пожизненный прием варфарина и контроль МНО. Стоит отметить, что в рекомендациях Европейского Общества Кардиологов от 2017 г. по ведению пациентов с приобретенными пороками сердца указано, что вариабельность МНО является независимым предиктором снижения выживаемости после замены клапана [4]. Значение МНО ниже 2,0 у пациентов с механическим протезом в аортальной позиции приводит к тромботическим осложнениям, наиболее частым из которых является ишемический инсульт головного мозга. Напротив, значение МНО более 3,0 увеличивает риск геморрагических событий. Как правило, пациенты отмечают частые носовые кровотечения, увеличение кровоточивости десен и другие симптомы передозировки варфарина, что заставляет их обратиться к врачу для коррекции дозировки. У 21,5% пациентов за 10 лет наблюдения после имплантации механического протеза происходят жизнеугрожающие кровотечения [95, 96].

Из недостатков механических протезов отмечается, что некоторые из пациентов испытывают акустический дискомфорт из-за характерного шума при работе протеза.

Особое внимание следует уделить тому, что дисфункция механических протезов чаще всего развивается вследствие тромбоза протеза или нарастания паннуса. В результате обоих процессов происходит заклинивание створки протеза. Таким образом, возникает клиническая ситуация, требующая немедленной хирургической помощи. При этом риски повторной операции на сердце значительно возрастают при проведении операции в экстренном

порядке. Стоит отметить, что дисфункция биологического протеза развивается постепенно, и реоперация происходит в плановом порядке, после полного обследования и необходимой подготовки пациента. Как следствие, риск неблагоприятных событий при замене биологического клапана значительно ниже [97].

Биологические протезы аортального клапана не требуют строго контроля свертывающей системы крови, более физиологично корригируют гемодинамику, так как имеют центральный поток крови, не вызывают гемолиз, работа клапана беззвучна для пациента.

Современные биологические протезы делятся на каркасные и бескаркасные. Последние не имеют структурной поддержки и разработаны для увеличения ЭПО клапана для профилактики пациент-протезного несоответствия (ППН). Отсутствие жесткого каркаса позволяет имплантировать протез с большей ЭПО при сопоставимых с каркасными протезами размерах. За счет этого достигается лучший гемодинамический эффект от протезирования [98]. Существующая и на сегодняшний день проблема высоких градиентов на каркасных протезах, особенно при имплантации в узкое фиброзное кольцо малых (21 и менее) размеров протеза, привела к созданию бескаркасных протезов в 80-х гг. XX в. [99]. Современные сравнительные исследования каркасных и бескаркасных биопротезов не дают однозначного вывода о преимуществе того или другого протеза [99, 100].

Однако техника имплантации бескаркасных протезов требует определенного опыта и сноровки от хирурга, а также более длительного времени пережатия аорты. Это приводит к ограниченному числу имплантаций бескаркасных протезов [101].

Каркасные биоклапаны имеют общность конструкции: пришивное кольцо вокруг стоек протеза, выполненных из различных материалов, к которым фиксированы либо створки аортального клапана свиньи (ксеноаортальные протезы), либо створки из перикарда быков (ксеноперикардальные клапаны) [102].

В зависимости от модели биопротеза существуют различные варианты обработки ксеноткани. На сегодняшний день самой распространенной является обработка материала раствором глутарового альдегида, предложенная А. Carpentier. Для придания устойчивости ксеноткани к кальцификации предложены модификации обработки с применением альфа-аминомасляной кислоты, октандиола и других агентов [103–107]. Существуют и альтернативные варианты консервирования биоткани. Ведутся исследования по использованию эпоксидных соединений для консервирования биоматериала. Однако методика не получила широкого применения, так как отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие о ее преимуществах [108–110].

В 2015 г. компанией ЗАО НПП «МедИнж», г.Пенза, Россия разработана новая конструкция протеза клапана сердца с системой «easy change», позволяющая устанавливать в фиброзное кольцо аортального клапана (ФК АК) манжету отдельно от самого искусственного клапана. Такой способ пришивания манжеты исключает вероятность повреждения биологической части протеза как в процессе завязывания узлов, так и при ее прошивании. Предварительно подшитая в ФК АК манжета облегчает доступ к подклапаным структурам и позволяет устранить дефекты имплантации, убрать выступающие в поток крови структуры до установки клапана сердца. Появляется возможность всестороннего контроля качества прилегания пришивной части протеза к фиброному кольцу. Биологический клапан сердца легко устанавливается в имплантированную манжету и надежно в ней фиксируется. Ориентацию стоек биологического протеза после его установки в кольцо при необходимости можно многократно корректировать. Разжимной механизм манжеты создает возможность в случае дисфункции протеза неоднократной и малотравматичной для внутрисердечных структур замены искусственного клапана. Также имеется возможность проведения альтернативных методов реимплантации при миниинвазивном доступе или эндоваскулярно [7].

Несмотря на разнообразие протезов АК, на сегодняшний день каркасные ксеноперикардальные модели остаются самыми применяемыми при

хирургическом лечении дегенеративного АС, так как универсальны и просты в имплантации [111, 112]. Основным недостатком каркасных биопротезов является большой процент ППН. В 1978 г. S.H. Rahimtoola впервые ввел термин «несоответствие пациента и протеза», чтобы описать состояние, при котором ЭПО протеза АК меньше, чем необходимо конкретному человеку для адекватной гемодинамики [113, 114]. Клиническое обоснование важности ППН остается спорным. Сравнительное исследование выживаемости пациентов с ППН и без него показало, что возникновение тяжелой степени несоответствия ($i\text{ЭПО}$ менее $0,65 \text{ см}^2/\text{м}^2$) не влияло на среднюю и долгосрочную выживаемость [115]. Так, известно, что существует предположение о том, что конструктивные факторы и механическое напряжение на створках могут быть основными причинами, приводящими к дегенерации биопротеза [116]. С другой стороны, преобладающим механизмом кальцификации в ксеноперикардальных протезах является клеточно-опосредованный механизм на мембранах и в органеллах трансплантированных клеток [117]. Не исключено, что ППН будет вызывать нарушения в работе клапана, создавая аномальный поток и изменения в распределении напряжения. Помимо механического напряжения, турбулентность потока внутри струи транспротезного потока и ниже по потоку от протеза может также предрасполагать к структурной дисфункции биопротеза, усиливая дегенеративные процессы на поверхности створок [118].

Ключевой проблемой биологических клапанов сердца является структурная дегенерация биопротеза (СДБ), требующая повторных операций репротезирования аортального клапана. По данным метаанализа Ochi A. были определены 4 фактора, влияющие на скорость развития СДБ: ППН, возраст младше 60 лет, увеличение площади поверхности тела, курение [94]. Стоит отметить, что на развитие СДБ также влияет и модель клапана, так в исследовании K. Lam были проанализированы повторные операции по замене протеза аортального клапана при использовании 3 различных биопротезов. Пациентам с протезами Carpentier-Edwards Perimount повторная операция потребовалась по любым другим причинам, кроме СДБ. В группе протезов

Trifecta и Mitroflow, напротив, дегенерация биопротезов послужила основной причиной повторной операции [119].

В связи с этим имплантация биологических клапанов в аортальную позицию ограничена определенной группой пациентов: возраст старше 65 лет; женщины детородного возраста при планировании беременности; пациенты, не способные адекватно принимать антикоагулянтную терапию.

Несмотря на это, современные исследования показывают, что имплантация биопротезов аортального клапана молодым пациентам улучшает качество жизни и снижает риски осложнений, связанных с приемом варфарина [2]. А активное внедрение в практику технологии транскатетерной имплантации аортального клапана в ранее имплантированный биологический протез позволяет минимизировать риски повторной операции при развитии СДБ.

Несколько исследований описывают долгосрочное наблюдение за пациентами с имплантированными каркасными биопротезами различной генерации [120]. В сравнительном анализе, включающем ксеноаортальные клапаны Medtronic Hancock II и ксеноперикардальные клапаны Carpentier-Edwards, доля пациентов без дегенерации биопротеза составила 90% при 12-летнем наблюдении. В рандомизированных многоцентровых исследованиях отсутствие повторной операции после имплантации биопротеза составляет примерно 95% через 5 лет, 90% через 10 лет, но всего 70% через 15 лет [121, 122].

Тем не менее, ППН и СДБ являются постепенно развивающимися процессами, повторное хирургическое вмешательство в этом случае происходит в плановом порядке. Напротив, дисфункция механических протезов, как правило, развивается стремительно и требует неотложной хирургической помощи. В этом случае шансы неблагоприятного исхода при повторной открытой операции возрастают. Также для пациентов высокого риска с развитием дисфункции биологического протеза доступна процедура

транскатетерной имплантации «клапан в клапан», тогда как у пациентов с механическими протезами возможна только открытая операция.

Альтернативным вариантом коррекции порока аортального клапана стала неокуспидализация, предложенная Ozaki [123]. Непосредственные гемодинамические результаты после операции многообещающие, однако все еще отсутствуют отдаленные данные [124].

Таким образом, актуальность разработки новых биологических протезов, обладающих высокой степенью устойчивости к дегенерации, максимально возможной ЭПО, удобных в имплантации, пригодных для процедуры «клапан в клапан» или минимизирующих риски от повторных операций, несомненна.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Утверждение темы и руководителя исследования состоялось на экспертном совете НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН. Проведенное исследование получило одобрение локального этического комитета НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Тип исследования: проспективное, нерандомизированное, одноцентровое, составленное в соответствии с международными рекомендациями сертификации новых устройств, имплантируемых в сердце с фиксированной длительностью наблюдения (1 год). Все больные подписали информированное согласие до начала участия в исследовании.

В исследование включены 145 пациентов, прооперированных по поводу дегенеративного АС в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от модели биологического протеза. В основную группу вошли пациенты, которым в период с января 2017 г. по февраль 2020 г. выполнена операция ПАК с использованием каркасного ксеноперикардального протеза МедИнж-БИО – 91 человек. Группа контроля была составлена ретроспективно из пациентов, которым до 2017 г. в НИИ кардиологии был имплантирован ксеноаортальный протез Hancock II в аортальную позицию – 54 человека.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациента старше 65 лет.
2. Требующий хирургической коррекции дегенеративный порок АК (согласно рекомендациям ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России от 2016 г., европейского общества кардиоторакальных хирургов за 2017 г.):
 - пациенты с тяжелым аортальным стенозом – индексированная площадь отверстия меньше $0,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$, средний градиент больше 40 мм рт. ст.;

- пациенты, которым требуется коронарное шунтирование с умеренным стенозом аортального – индексированная площадь отверстия $0,5-1 \text{ см}^2/\text{м}^2$, средний градиент более 20 мм рт. ст., вне зависимости от наличия симптомов.

Критерии исключения:

1. Необходимость хирургической коррекции порока любого другого клапана сердца или другое дополнительное кардиохирургическое вмешательство (кроме коронарного шунтирования).
2. Пациенты с ФВ ЛЖ $< 45\%$.
3. Осложненные формы ИБС.
4. Наличие конкурирующих заболеваний или сопутствующей патологии, ухудшающих прогноз качества жизни и/или увеличивающих вероятность смерти пациента.
5. Высокая легочная гипертензия (СДПЖ выше 60 мм рт. ст.).
6. Диаметр восходящего отдела аорты более 45 мм.
7. Нежелание пациента участвовать в исследовании для проспективной группы.

Первичная конечная точка исследования:

Величина транспротезного градиента через 12 месяцев после имплантации протеза МедИнж-БИО в аортальную позицию.

Вторичные конечные точки

1. Летальность через 12 месяцев.
2. Протезобусловленные осложнения (инсульт, протезный эндокардит, кровотечения, инфаркт миокарда, имплантация ЭКС по поводу развития АВ блокады 3-й степени), возникшие в течение одного года после хирургического лечения.
3. Снижение гипертрофии левого желудочка.
4. Качество жизни пациентов (по данным анкетирования по опроснику SF-36).
5. Дистанция ТШХ.

6. Динамика концентрации N-концевого пронатрийуретического пептида.

Всем пациентам, участвующим в проведенном исследовании, была назначена медикаментозная терапия на основании рекомендаций ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца.

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов до операции.

Показатель	МедИнж-БИО	Hancock II	p (в сравнении между группами)
Количество, n	91	54	
Возраст, лет	69,7±4,3	68,3±5,2	0,1
Пол, n (%) мужской женский	48 (52,7%) 43 (47,3%)	28 (51,9) 26 (48,1)	0,24
Индекс массы тела	30,02±5,0	29,6±2,4	0,31
S поверхности тела, м ²	1,88±0,2	1,81±0,2	0,41
ФК СН по NYHA, n (%)			
I	3 (3,3)	2 (3,7)	0,21
II	28 (30,7)	15 (27,8)	0,08
III	60 (65,9)	37 (68,5)	0,15
СД 2-го типа, n (%)	23 (25,3)	12 (22,2)	0,09
ИБС, n (%)	32 (35,2)	14 (25,9)	0,3
ГБ 3-я стадия, n (%)	88 (96,7)	50 (92,6)	0,07
ОНМК, n (%)	5 (5,5)	3 (5,6)	0,9
EuroSCORE II, %	1,96 ±0,9	1,54±0,66	0,07

Группы сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии и риску кардиохирургического вмешательства. В основной группе прооперировано 48 женщин и 43 мужчины, в группе контроля 28 и 26 соответственно. Средний возраст в группе с протезами МедИнж-БИО составил 69,96±4,4 лет, в группе Hancock II 68,3±5,2. В обеих группах выделены две подгруппы пациентов, в зависимости от объема хирургического лечения.

Первую подгруппу составили пациенты с диагнозом дегенеративный порок АК. Во вторую подгруппу вошли пациенты с АС в сочетании с ИБС.

Основные жалобы, предъявляемые в группе с изолированным пороком, были характерными для данной нозологии: слабость, головокружения, боли в грудной клетке, ощущение перебоев в работе сердца. Пациенты с комбинированным диагнозом дегенеративного порока АК и ИБС чаще предъявляли жалобы на стенокардические боли и перебои в работе сердца. При этом пациенты, не имеющие никаких жалоб, чаще встречались в группе с изолированным пороком. На рис. 1 продемонстрировано распределение жалоб в зависимости от кардиальной патологии пациентов.



Рисунок 1 Схема распределения основных жалоб пациентов с изолированным аортальным стенозом и пациентов с комбинированным диагнозом стеноз АК+ИБС

В обеих группах самой частой фоновой патологией, встречающейся более чем в 90% случаев, была гипертоническая болезнь 3-й стадии. Сахарный диабет

(СД) 2-го типа диагностирован примерно у четверти пациентов. Ишемическая болезнь сердца с гемодинамически значимым поражением КА в обеих группах встречалась с частотой приблизительно 30% ($p=0,3$).

Таблица 2. Эхокардиографические характеристики пациентов

Показатель	МедИнж-БИО	Hancock II	p (в сравнении между группами)
КДО, мл	100,5 (85; 123)	105 (88;126)	0,9
КСО, мл	35 (28,5 ; 47,5)	37 (30;56)	0,59
КДИ, мл/м ²	55 (47,3; 64,2)	56 (50;66)	0,81
КСИ, мл/м ²	21,9 (15,2; 25,8)	19,3 (17,2;27,6)	0,69
ФВ ЛЖ, %	62,3±11,8	60,7±0,4	0,66
МЖП, мм	13,5 (12; 15)	15 (14; 15)	0,08
ММ, г	237 (192,5; 287)	325 (279; 347)	0,112
ИММ, г/м ²	126 (109; 150)	163 (152; 181)	0,13
СИ ЛЖ, л/мин/м ²	2,4±0,8	2,5±0,7	0,38
Пиковый градиент АК, мм рт. ст.	74,1±25,3	80,3±29,6	0,42
Средний градиент АК, мм рт. ст.	42,7±16,2	46,6±19,0	0,43
Площадь клапана, мм ²	0,69±0,2	–	–
Площадь клапана, индексированная к площади тела, мм ² /м ²	0,37±0,1	–	–

Статистически значимых различий эхокардиографических характеристик пациентов до операции в обеих группах не было. Объемные показатели и фракция выброса были в пределах возрастной нормы пациентов. При этом значения толщины МЖП, ММ, ИММ были выше нормальных значений, однако не имели статистической разницы между группой контроля и основной группой. Так как в исследование включены пациенты с дегенеративным аортальным стенозом, пиковый и средний градиент давления на клапане соответствовал критической степени порока. Подробные характеристики представлены в таблице 2.

На основании поставленных задач исследования был составлен представленный на рис. 2 дизайн исследования.

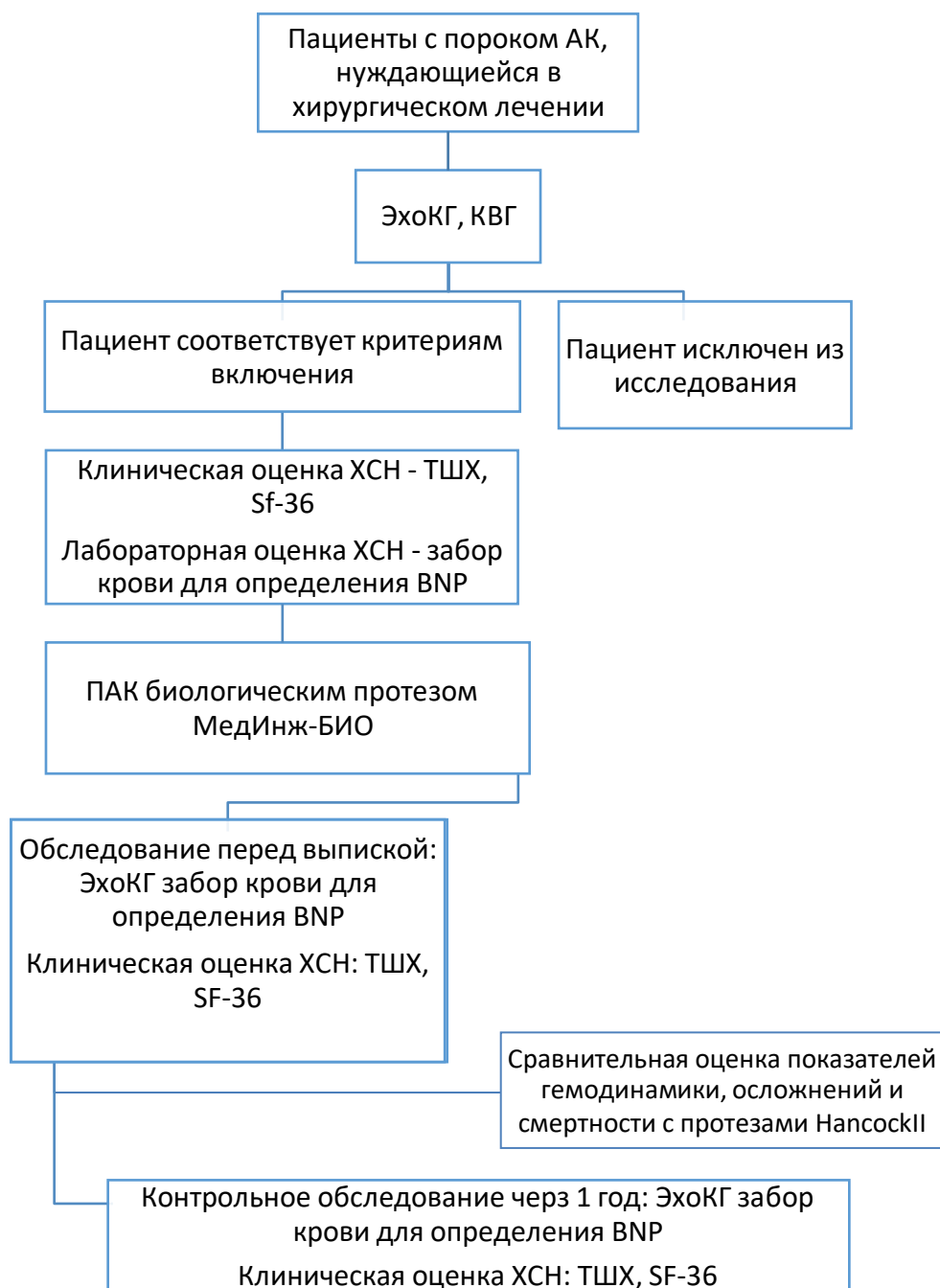


Рисунок 2. Дизайн исследования

2.2. Методы обследования

При поступлении в стационар всем пациентам был проведён стандартный комплекс клинических исследований, включающий: осмотр, физикальное обследование, измерение температуры тела и уровня артериального давления. Выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН) оценивалась по тесту шестиминутной ходьбы (ТШХ) согласно Нью-Йоркской классификации кардиологов (ASE Guidelines and Standards, 2009), результаты сопоставлялись с функциональным классом ХСН по NYHA.

Среди неспецифических инструментальных методов обследования всем пациентам регистрировалась электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях до операции и в контрольные сроки после операции.

2.2.1. Исследования для определения степени аортального стеноза

Эхокардиография. ЭхоКГ с доплерографией выполнялась на ультразвуковых системах «Siemens Acuson Sequoia 512». Протокол соответствует рекомендациям по эхокардиографии и доплеровским исследованиям Американской ассоциации по эхокардиографии (ASE). Каждому пациенту исследование выполнялось трижды: до операции, в раннем (10 день) и ближайшем (1 год) послеоперационных периодах.

Для оценки функции левого желудочка оценивали такие параметры, как: КДО, КСО, УО, ФВ, толщина МЖП. Для расчета ФВ использовали формулу: $ФВ ЛЖ = (КДО - КСО) / КДО$. Полученные показатели индексировали к площади поверхности тела пациента: конечно-систолический индекс (КСИ) ЛЖ, конечно-диастолический индекс (КДИ) ЛЖ. Сердечный индекс (СИ) рассчитывался по формуле $СИ = УО \times ЧСС$. УО рассчитывался по формуле $УО = TVI \times LVOT \text{ area}$, где TVI – время интегральной скорости в выходном отделе левого желудочка, а LVOT area – площадь выходного отдела левого желудочка.

Аортальный клапан оценивали по таким показателям, как: пиковый градиент, средний градиент, ЭПО. Эффективную площадь открытия клапана индексировали к площади поверхности тела (iЭПО).

Для определения минимального размера протеза, необходимого пациенту, до операции проводили расчет по формуле: размер протеза (ЭПО табл) = $0,8 \times BSA$, где ЭПО табл – площадь эффективного открытия клапана по таблице производителя в см^2 , $0,8 \text{ см}^2/\text{м}^2$ – минимальный коэффициент для определения ППН, BSA – площадь тела пациента в м^2 . Такой расчет необходим для предотвращения ППН.

Перед выпиской и через 1 год после операции помимо оценки стандартных гемодинамических показателей проводили анализ косвенных эхокардиографических признаков дегенерации. DVI – отношение скорости потока в выводном отделе ЛЖ (ВОЛЖ) к скорости потока на ПАК. AT/ET – отношение времени акселерации потока на протезе к общему времени изгнания крови из ЛЖ.

2.2.2. Исследования для определения степени сердечной недостаточности

Тест шестиминутной ходьбы. Всем пациентам с изолированным АС (59 человек) в проспективной группе до хирургического лечения и через 12 месяцев после проводили тест шестиминутной ходьбы согласно стандартной методике. В зависимости от результата выставляли ФК ХСН по NYHA: 0 – расстояние более 550 м, I – 550–426 м, II – 425–301 м, III – 300–151 м, IV – пациент проходит менее 150 м за 6 минут. Проба прекращается при появления следующих событий: боль в грудной клетке; невыносимая одышка; судороги в ногах; нарушение устойчивости; головокружение; резкая бледность; снижение насыщения крови кислородом ниже 86%. Улучшением результата считалось увеличение дистанции на 70 м по сравнению с исходной дистанцией.

Натрийуретический пептид. Для лабораторного подтверждения наличия сердечной недостаточности у пациентов с изолированным АС оценивали косвенную концентрацию мозгового натрийуретического пептида путем определения N-концевого пронатрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке венозной крови до хирургического вмешательства и через 12 месяцев после имплантации нового биологического протеза.

2.2.3. Субъективная оценка качества жизни пациентов

Качество жизни (КЖ) оценивали с помощью опросника SF-36, анкетирование проводилось на дооперационном этапе и в годичном послеоперационном периоде. Опросник SF-36 содержит 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий качества жизни.

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF) отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перемещение тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале расценивали как то, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья (вопросы 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).
2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), влияние физического состояния на повседневную рольную деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале расценивали как то, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента (вопросы 13, 14, 15, 16).
3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента (вопросы 21, 22).
4. Общее состояние здоровья (General Health – GH), оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспективе лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья (вопросы 1, 33, 34, 35, 36).
5. Жизненная активность (Vitality – VT) подразумевает ощущения себя полным сил и энергии или напротив обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности (вопросы 23, 27, 29, 31).

6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния (вопросы 20, 32).
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния (вопросы 17, 18, 19).
8. Психическое здоровье (Mental Health – MH) характеризует настроение, определяет наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии (вопросы 24, 25, 26, 28, 30).

Шкалы группировались в два основных показателя: физический компонент здоровья (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья) и психологический компонент здоровья (психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность). Все ответы на вопросы оценивались по шкале от 0 до 100 баллов.

2.2.4. Оценка поражения коронарного русла

Всем пациентам до операции была выполнена КАГ согласно стандартным рекомендациям. Диагностическая коронароангиография выполнялась на ангиографической установке Siemens Artis One. Селективная КАГ проводилась под местной анестезией (Sol. Lidocaini 1% – 5 ml) по методике Judkins, а при наличии у пациентов выраженного атеросклеротического поражения бедренных артерий применялась методика Sones. Введение катетера осуществлялось путем чрескожной пункции по Seldinger. Для контрастирования КА применяли контрастные препараты «Ультравист 320», «Омнипак 300». Для ангиографии КА использовались диагностические катетеры Amplatz или Judkins диаметром 6Fr. КАГ левой коронарной артерии выполняли в 4 стандартных проекциях по методике Gensini: правая косая 15° и 45°, левая косая проекция 60°, левая боковая 90°. При необходимости для лучшей визуализации проксимальных отделов передней нисходящей артерии и огибающей артерии в некоторых случаях применялись следующие дополнительные проекции: левая передняя косая (45–75°), каудокраниальная (30°) и левая косая гепатоклюничная. Коронарографию правой коронарной артерии выполняли в стандартных проекциях: правой косой 45°, левой косой 60° и левой боковой проекциях 90° от сагиттальной оси. Незначительной части пациентов коронарография выполнялась по месту жительства и была предоставлена на CD носителях в формате .dicom с последующим повторным анализом. В случае «неудовлетворительного» качества исследования либо истечения 6 месяцев с момента выполнения коронарографии пациенту проводилась повторное исследование в нашей клинике. Показания для хирургической реваскуляризации миокарда определялись исходя из общих принципов коррекции коронарной недостаточности для всех больных ИБС.

2.3. Хирургическое лечение

В зависимости от поражения коронарного русла пациентам выполнялось либо изолированное ПАК, либо сочетанное вмешательство имплантация протеза и КШ.

Хирургическое лечение всем пациентам проводилось в плановом порядке.

Предоперационная подготовка и интраоперационный мониторинг были стандартными для кардиохирургических вмешательств: премедикацию осуществляли наркотическим анальгетиком, бензодиазепином и антигистаминным препаратом. Анестезиологическое пособие выполнялось по типу комбинированной анестезии: индукцию в анестезию проводили фентанилом (3,0–5,0 мкг/кг) и пропофолом (1,5 мг/кг); с целью миоплегии использовали пипекурония бромид (0,05–0,08 мг/кг); для поддержания анестезии до и после искусственного кровообращения (ИК) применяли ингаляцию севофлурана (2–3 об%), во время перфузии использовали инфузию пропофола (4,0–5,0 мг/кг/ч). Анальгезия поддерживалась инфузией фентанила (3–5 мкг/кг/ч). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили на аппарате Primus (Dräger, Германия). На всех этапах операций стандартно проводили мониторинг ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального давления в лучевой артерии, центрального венозного давления, фиксировали ректальную температуру тела, контролировали почасовой диурез. Также анализировали газовый, кислотно-щелочной и электролитный состав артериальной крови.

Операции проводились через срединную стернотомию под эндотрахеальным наркозом с использованием искусственного кровообращения. Для защиты миокарда на время пережатия аорты использовался официальный кардиоплегический раствор «Кустодиол». Кардиоплегический раствор вводился антеградно в корень аорты или селективно в устья коронарных артерий в течение 6–8 мин. Как правило, эвакуацию кардиоплегического раствора не производили, раствор забирался в контур аппарата ИК.

У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами выполняли КШ: проводили ревизию коронарных артерий для определения возможности формирования анастомозов. Основной этап операции начинали с формирования дистальных анастомозов между коронарными артериями и аутовенозными графтами. Для шунтирования передней нисходящей артерии во всех случаях использовали левую внутреннюю грудную артерию.

При изолированном ПАК основной этап начинали с доступа к клапану. Вне зависимости от потребности в коронарном шунтировании доступ к клапану осуществлялся через поперечную или S-образную аортотомию. Нативный клапан иссекали с максимально возможной и необходимой декальцификацией прилежащих структур. При необходимости установки протеза размером больше диаметра фиброзного кольца выполняли расширение фиброзного кольца – ортоаннулопластика по Manouguian (9 пациентов с ФК АК менее 20 мм).

В основной группе с имплантацией протеза МедИнж-БИО ФК АК прошивали плетеными нерассасывающимися нитями («Ethibond 2/0», «Ti-cron 2/0») с прокладками согласно общепринятой методике для имплантации протеза АК. Далее фиксировали кольцо протеза с разжимным механизмом (система «easy change») без самого биологического элемента (рис. 3). После завязывания нитей проводили визуальный контроль посадки манжеты, подклапанных структур, выступающих в поток. Затем при помощи дистрактора (специальный инструмент, открывающий разжимной механизм) в ранее имплантированное кольцо устанавливали собственно биологический протез (рис. 4). Благодаря особой конструкции после установки запирающего элемента при необходимости изменяли положение биологического клапана в корне аорты, придавая ему тем самым наиболее выгодное гемодинамическое положение (рис. 5). После имплантации биопротеза аорту ушивали двойным швом монофиламентной нерассасывающейся нитью («Prolene 4/0», «Optilene 4/0»).

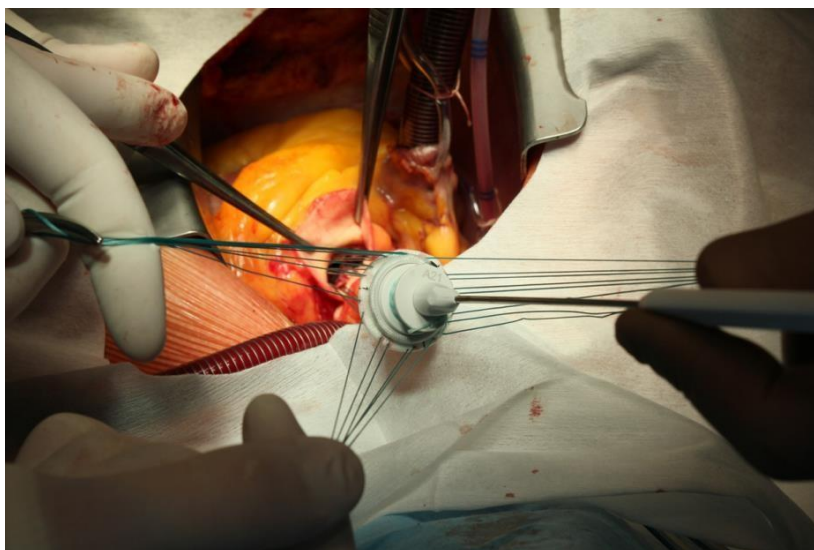


Рисунок 3. Имплантация манжеты протеза клапана с имитатором
в аортальную позицию

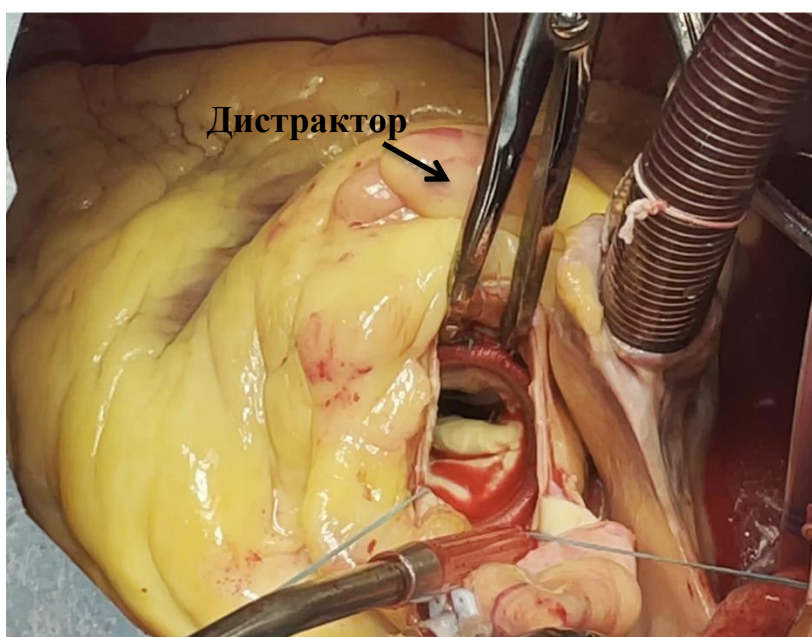


Рисунок 4. Имплантированная манжета в фиброзное кольцо
аортального клапана с дистрактором

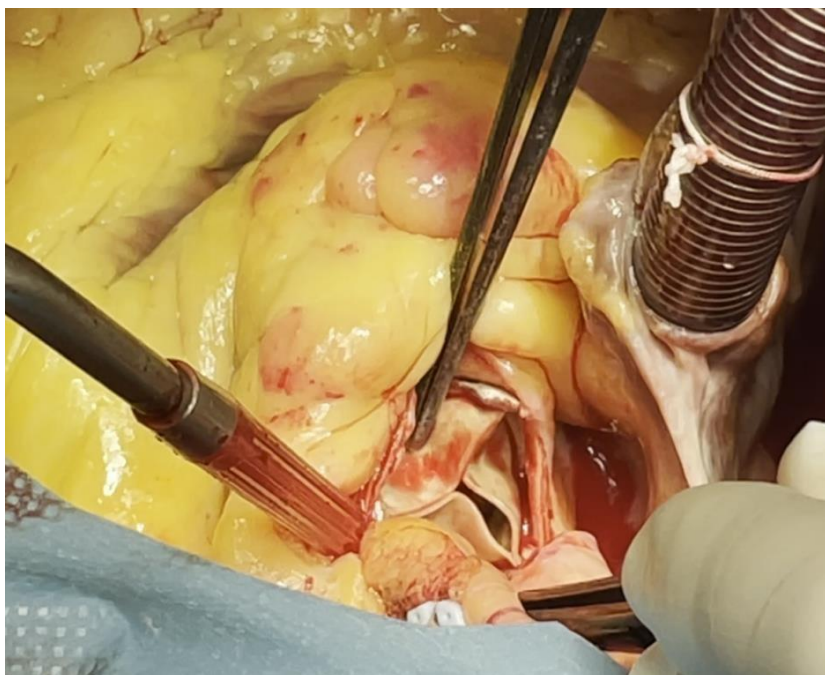


Рисунок 5. Биологический протез МедИнж-БИО в аортальной позиции

В группе контроля с применением протеза Hancock II фиброзное кольцо прошивали плетеными нерассасывающимися нитями с прокладками согласно общепринятой методике для имплантации протеза аортального клапана. Фиксирующие нити проводили через пришивную манжету ксеноартального биопротеза. Затем имплантировали протез, завязывали нити. После завязывания нитей проводили визуальный контроль посадки манжеты, подклапанных структур, выступающих в поток. После имплантации биопротеза аорту ушивали двойным швом монофиламентной нерассасывающейся нитью.

Перед снятием зажима с аорты проводили мероприятия по профилактике воздушной эмболии. При проведении КШ наложение проксимальных анастомозов проводили после восстановления сердечной деятельности. После проводили остановку ИК, производили деканюляцию. Действие гепарина нейтрализовали введением протамина сульфата в соотношении 1:1 после окончания перфузии.

Операция оканчивалась фиксацией электродов к стенке ПЖ с целью временной ЭКС, послойным ушиванием раны с дренированием полости перикарда и левой плевральной полости по методике клиники (патент РФ №2647626 от 16 марта 2018 г. «Способ профилактики тампонады сердца после кардиохирургических вмешательств), а также переднего средостения.

2.4. Статистическая обработка результатов

Данные преоперационного, госпитального и годового периода наблюдения были статистически обработаны. Применяли современные статистические методы. Полученные данные были структурированы и объединены в базу, сформированную в Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., USA). Для проведения статистического анализа результатов использовали программный комплекс SPSS 23.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Критерия Shapiro–Wilks использовали для определения нормальности закона распределения количественных показателей. Для описания параметров, подчиняющиеся нормальному закону распределения, использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (StD) в виде $M \pm StD$; при неизвестном законе распределения применяли медиану (Me) и первый и третий интерквартильные интервалы ($Q25$ – $Q75$) в виде $Me [Q25; Q75]$. Описание качественных данных указывали частотой встречаемости или ее процентом.

При нормальном законе распределения использовали t -критерий для проверки достоверности различий количественных показателей, в случае неизвестного закона распределения применялся критерий Mann–Whitney. Статистически значимую разницу различия качественных данных проверяли при помощи критерия χ -квадрат (или точного критерия Fisher в тех случаях, когда χ -квадрат провести невозможно).

T -критерий для зависимых выборок использовался при анализе изменений числовых показателей внутри группы в случае нормального закона распределения и критерий ранговых значений Вилкоксона в случае неизвестного распределения.

Коэффициент корреляции (r) Пирсона использовали для нахождения статистических зависимостей, определения их силы и направления между количественными показателями, подчиняющимися нормальному закону распределения. Коэффициент корреляции Спирмена применяли с той же целью, но для количественных показателей, не подчиняющихся нормальному закону распределения, и для качественных показателей в порядковой шкале.

Метод логистической регрессии использовали для выявления предикторов для величин пикового и среднего транспротезных градиентов, летальности и осложнений в годичные сроки после оперативного лечения.

Для построения оптимальных моделей логистической регрессии из полной модели использовали метод обратного шага. При проведении многофакторного анализа взаимосвязей выделяли основные параметры, сначала путем однофакторного изучения, затем на основании поиска межгрупповых корреляций, отсеивали признаки, имеющие умеренную или сильную связь между собой, и проводили многофакторное моделирование взаимосвязей.

Анализ результатов через 12 месяцев после хирургического лечения проводили с учетом «Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions» [122]. Основными методами при изучении отдаленных результатов были метод множительных оценок Kaplan-Meier и метод таблиц и распределения времен жизни, а также регрессионные модели.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%.

Глава 3. Непосредственные результаты имплантации составного каркасного ксеноперикардального протеза МедИнж-БИО

3.1. Хирургическое лечение дегенеративного стеноза аортального клапана с использованием биологического протеза МедИнж-БИО

В исследование включен 91 пациент, которым за период с января 2017 г. по март 2020 г. был имплантирован биологический ксеноперикардальный протез с системой «easy change» в аортальную позицию.

На рис. 6 изображена структура вмешательств в проведенном исследовании. Первую подгруппу с изолированным АС клапана составили 59 пациентов. У этой когорты в 9 случаях выполнена операция ПАК в сочетании с аортоаннулопластикой. Это было необходимо для предотвращения ППН, так как ФК АК у этих пациентов было 20 мм и менее. Во всех случаях проведена операция аортоаннулопластики по Manouguian и имплантированы протезы АК размером 23 и 25. Остальным 50 пациентам выполнена операция изолированного протезирования аортального клапана в условиях ИК и фармакохолодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол».

Пациентам с комбинированным диагнозом дегенеративного аортального стеноза и ИБС с гемодинамически значимыми стенозами КА проводили кроме имплантации клапана КШ. Всего выполнено 32 операции ПАК+КШ. На рис. 7 изображена структура поражения коронарного русла у пациентов. Большинству пациентов – 21 (65,6%) требовалось проведение двухсосудистого коронарного шунтирования.

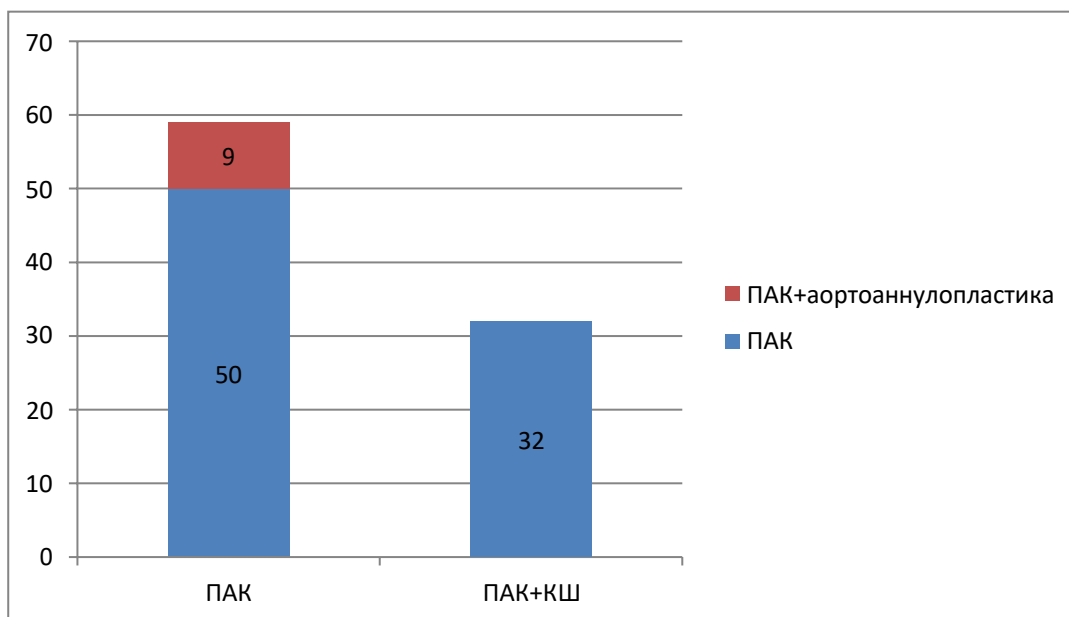


Рисунок 6. Структура проводимых операций, (n)

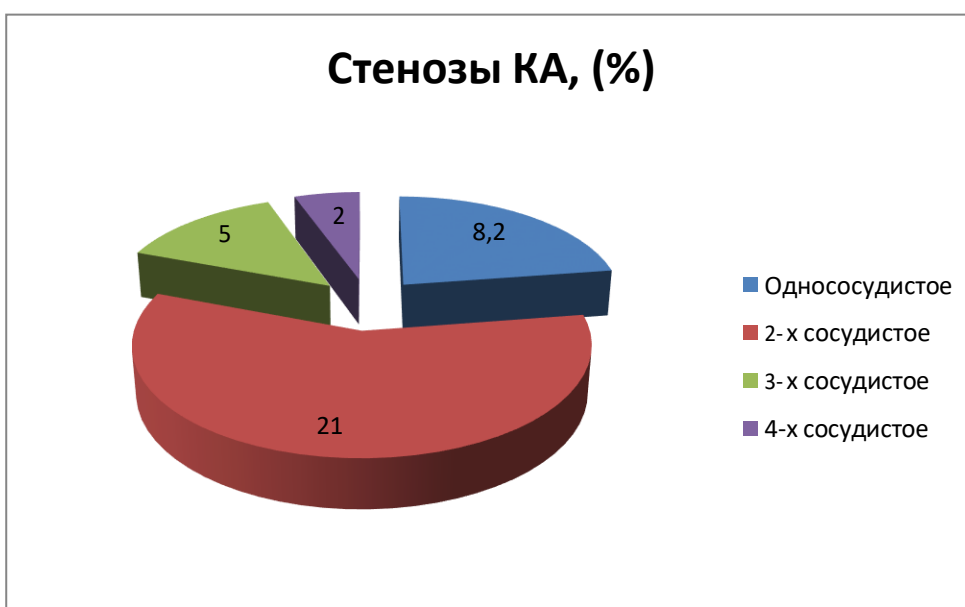


Рисунок 7. Структура поражения коронарных артерий у пациентов группы ПАК+КШ

Время сердечного ареста при операции ПАК в среднем составило $71,47 \pm 19,9$ минут, время ИК $92,39 \pm 22,3$ минуты. Среднее время пережатия аорты при сочетанной операции ПАК+КШ составило $96,28 \pm 23,7$ минуты, время ИК $124,5 \pm 28,8$ минут.

3.2. Госпитальная летальность

Госпитальная летальность составила 1,1% (1 человек). Причиной смерти стал септический шок и полиорганная недостаточность, которые развились вследствие медиастинита.

Пациентка Н. 67 лет, 04.10.2019 г. поступила в клинику, основной жалобой была боль давящего, сжимающего характера за грудиной при минимальной физической нагрузке или в покое. Приступы купировала самостоятельно приемом нитроглицерина под язык через 3–5 минут, на одышку при ходьбе на расстояние до 200 м.

Из анамнеза известно, что клиника возникла в ноябре 2018 г. Впервые возник эпизод выраженной загрудинной боли ночью с подъемом артериального давления до 230/100 мм рт. ст. Криз был купирован, однако после выписки сохранялись боли ангинозного характера, появилась одышка. Весной 2019 г. была госпитализирована в районную больницу, откуда с диагнозом ОИМ переведена в кардиоцентр г. Барнаул. Выполнена диагностическая КАГ – выявлено многососудистое поражение коронарных артерий, на фоне проведенной терапии отметила некоторое улучшение – уменьшилась одышка, боли за грудиной стали беспокоить реже, однако ежедневно сохранялась потребность в нитроглицерине. Была направлена в НИИ кардиологии для оперативного лечения.

В НИИ кардиологии по данным ЭхоКГ диагностирован порок аортального клапана, с выраженным стенозом – индекс площади 0,48 см²/м². Проконсультирована кардиохирургом, рекомендовано оперативное лечение в объеме КШ+ПАК.

10.10.2019 г. проведена операция. Интраоперационно выявлен двухстворчатый аортальный клапан, створки кальцинированы. Объем проведенного хирургического лечения: ПАК биологическим протезом МедИнж-БИО 25 №0778-18/2452, маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии (a.mammaria sinistra), линейное аортокоронарное шунтирование ветви тупого края, правой коронарной артерии (v.saphena

magna sinistra) в условиях искусственного кровообращения и антеградной холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол». Пациентка экстубирована 10.10.2019 г. Ранний послеоперационный период протекал планово. 11.10.2019 г. переведена в общую палату кардиохирургического отделения. 12.10.2019 г. развился пароксизм ФП, купирован внутривенной инфузией кордарона. 21.10.2019 г. выполнена МСКТ органов грудной клетки – локальные скопления жидкости в средостении, ателектаз нижней доли левого легкого, небольшой диастаз на уровне верхних отделов грудины и мечевидного отростка, 22.10.2019 г. отмечено обильное промокание повязки мутной серозно-геморрагической жидкостью. В бактериологических анализах крови, отделяемого из раны – определяется *Staphylococcus aureus*.

22.10.2019 г. выполнена повторная операция: Вторичная хирургическая обработка раны. Установка системы для вакуум-аспирации из раны. В послеоперационном периоде – состояние пациентки тяжелое в связи с дыхательной недостаточностью, острым почечным повреждением.

28.10.19 г. принято решение о ведение раны «открытым способом». Выполнена перевязка: удалена вакуумная повязка. При ревизии раны: диастаз грудины на всем протяжении, полное прорезывание проволок 3 слева, 4 справа, фрагментация грудины на уровне 3 ребра. Из перикарда удалена мутная серая жидкость с геморрагическим компонентом с фибрином.

31.10.2019 г. В связи с положительной динамикой: количество отделяемого минимальное, характер жидкости прозрачный, роста бактериальной флоры не найдено. Выполнено плановое хирургическое вмешательство: ревизия переднего средостения, секвестрэктомия, дебримент, ВХО, МОС грудины. В послеоперационном периоде состояние средней степени тяжести, экстубирована 31.10.2019 г., тенденция к гипотонии, получала внутривенную инфузию вазопрессоров в начальных дозах, лазикса, в связи со снижением уровня гемоглобина – проводились гемотрансфузии, продолжалась антибиотикотерапия (согласовано с клиническим фармакологом).

07.11.2019 г. по данным МСКТ ОГК – тотальное затемнение слева, легкое коллабировано, пневмоторакс. Выполнена плевральная пункция из 2 межреберья по левой среднеключичной линии.

12.11.2019 г. переведена в общую палату. 18.11.2019 г. повязки обильно промокли слизисто-бурой жидкости, в средней и нижней трети свищевые ходы, при пальпации отделяется старая гематома. В связи с отрицательной динамикой, снижением темпа диуреза, увеличением отеков, тенденцией к гипотонии переведена в палату реанимации, начата инфузия лазикса, норадреналина. В анализах – нарастание уровня креатинина до 223 мкмоль/л, выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево (до метамиелоцитов – 9%), пресепсин 558 нг/мл, прокальцитонин $\geq 0,5$ нг/мл. По данным ультразвукового исследования (19.11.2019 г.) жидкости в полости перикарда нет, вегетаций на клапанах сердца не выявлено, селезенка – размеры не увеличены, эхогенность незначительно повышена, структура паренхимы однородная. 20.11.2019 г. – состояние пациентки тяжелое, явления нарастающей дыхательной недостаточности, в связи с чем была переведена на ИВЛ. На фоне продолжающейся интенсивной терапии состояние с отрицательной динамикой, выраженные отеки конечностей, мягких тканей туловища, возросла потребность в увеличении дозы лазикса для стимуляции диуреза, сохраняется потребность в инфузии вазопрессоров, в анализах – лактатацидоз. По результатам бак анализа крови – определяется рост *Klebsiella pneumoniae*, проводится соответствующая антибиотикотерапия. 21.11.19 г. вторичные швы сняты – диастаз мягких тканей и грудины на всем протяжении, ПЖК частично некротизирована, на дне организовавшаяся гематома. Удалены проволоки. Сгустки частично удалены. 22.11.19 г. выполнена установка трахеостомической канюли для проведения продленной ИВЛ. Состояние раны без динамики.

22.11.2019 г. на фоне непрекращающейся интенсивной терапии – прогрессирующее ухудшение состояния, снижение артериального давления, брадикардия. Сердечно-легочная реанимация по закрытому типу в течении 30

минут без эффекта. Констатирована биологическая смерть. Предполагаемая причина смерти – полиорганная недостаточность, септический шок.

На аутопсии признаки синдрома полиорганной недостаточности, выраженного медиастинита. При экплантации биопротеза макроскопических и гистологических данных за протезный эндокардит не получено.

3.3. Осложнения раннего послеоперационного периода

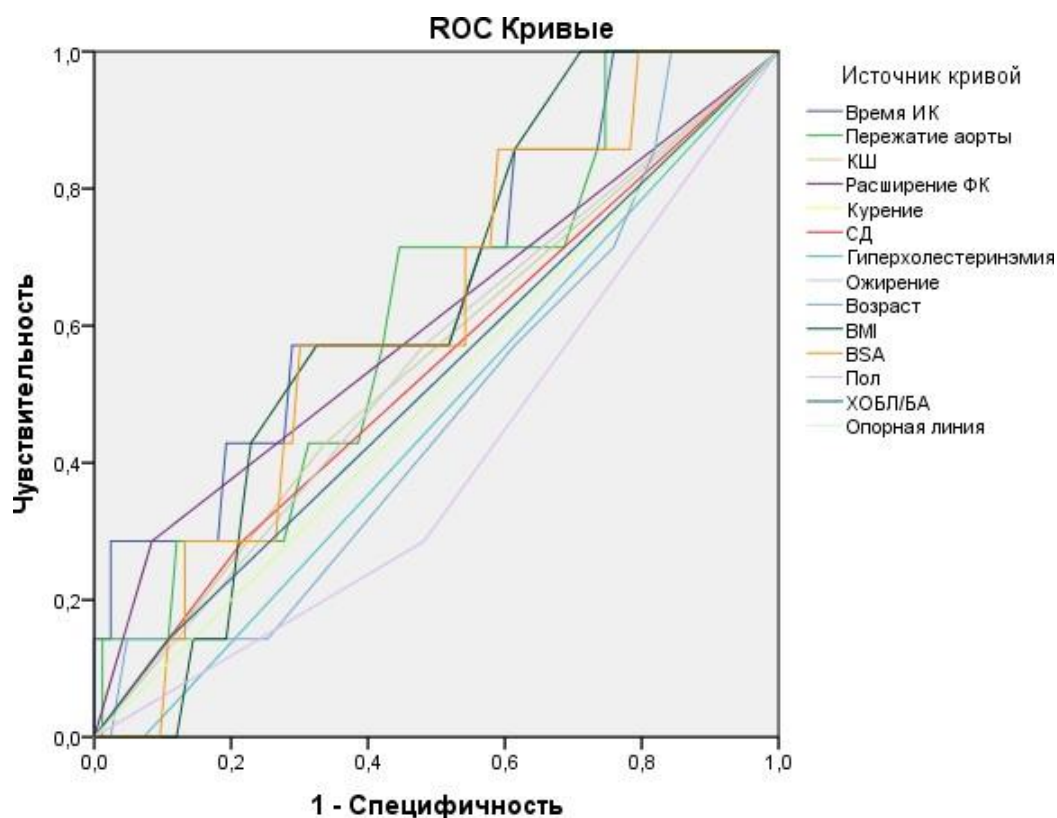
Кровотечение в первые сутки после операции, потребовавшее рестернотомии с целью гемостаза, было у 1 пациента (1,1%). Продленная ИВЛ, заместительная почечная терапия, длительная (более 24 ч) инотропная поддержка в раннем послеоперационном периоде не требовались.

На госпитальном этапе наиболее частым осложнением были впервые возникшие пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), развившиеся у 14 пациентов (15,4%). Во всех случаях проведена медикаментозная кардиоверсия кордароном с восстановлением синусового ритма. АВ-блокада, потребовавшая имплантации ЭКС, на госпитальном этапе развилась у 3 (3,3%) пациентов.

Явления постперикардотомного синдрома, потребовавшие более одной плевральной пункции, дренирования перикарда, назначения глюкокортикоидов, зафиксированы у 5 (5,5%) пациентов.

Раневые осложнения, приведшие к вторичной хирургической обработке, длительной антибиотикотерапии развились у 4 (4,4%) пациентов. Случаев протезного эндокардита не зафиксировано.

Для нахождения предикторов осложненного послеоперационного периода, включающих пароксизмы ФП, постперикардотомный синдром, раневые осложнения, проведен ROC-анализ (рис. 8, табл. 3), который не определил значимых влияний на развитие описанных выше осложнений.



Диagonальные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 8. ROC-кривые предикторов осложненного послеоперационного периода

Таблица 3. ROC-анализ предикторов осложненного послеоперационного периода

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая знач. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Время ИК	0,658	0,108	0,166	0,447	0,870
Пережатие аорты	0,612	0,103	0,327	0,410	0,814
КШ	0,546	0,116	0,690	0,319	0,773
Расширение ФК	0,601	0,124	0,378	0,358	0,843
Курение	0,499	0,114	0,994	0,275	0,723
СД	0,534	0,117	0,763	0,305	0,764
Гиперхолестеринемия	0,464	0,107	0,752	0,253	0,674
Ожирение	0,545	0,113	0,695	0,323	0,767
Возраст	0,479	0,106	0,857	0,271	0,688
BMI	0,625	0,086	0,275	0,457	0,793
BSA	0,612	0,097	0,327	0,422	0,802
Пол	0,402	0,107	0,390	0,191	0,613
ХОБЛ/БА	0,517	0,117	0,880	0,289	0,746

Для переменной или переменных результата проверки: Время ИК, Пережатие аорты, КШ, Расширение ФК, Курение, СД, Гиперхолестеринемия, Ожирение, Возраст, BMI, BSA, Пол, ХОБЛ/БА есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть смещена.

а. В соответствии с непараметрическим предположением

б. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

3.4. Терапия в послеоперационном периоде

Всем пациентам после ПАК назначался варфарин на вторые сутки после операции. Подбор дозы был индивидуален по профилю МНО с референтными значениями 2,0–3,0. В первые дни после назначения варфарина до достижения необходимого уровня МНО все пациенты получали подкожные инъекции фраксипарина.

Пациенты с комбинированным диагнозом приобретенного порока сердца и ИБС получали помимо варфарина антиагрегантную терапию.

В зависимости от фоновой и сопутствующей патологии все пациенты получали терапию согласно стандартам лечения.

3.5. Непосредственные эхокардиографические результаты имплантации

Всем пациентам перед выпиской из стационара, в среднем на 10-е сутки после операции, проводили трансторакальное эхокардиографическое исследование. На основании этого выполнили анализ показателей функции левого желудочка и гемодинамических характеристик аортального клапана до и после операции.

Статистически значимая разница получена по объемным показателям ЛЖ на ЭхоКГ в послеоперационном периоде. Графически на рис. 9 и 10 представлена динамика изменения объема ЛЖ в сравнение с дооперационным периодом представлена. Показатели объема ЛЖ (КДО, КСО, КДИ) после операции достоверно ниже исходного уровня, однако уменьшение КСИ статистически недостоверно. Также не отмечено значимого изменения ФВ ЛЖ. Изменение других эхокардиографических показателей отражено в таблице 4.

Таблица 4. Динамика изменений функции левого желудочка

Параметр	До операции	После операции	P
ФВ, %	66 (61; 69)	67 (62;70)	0,1
КДО, мл	104 (87;130)	95 (82; 121)	0,008
КСО, мл	35 (29; 50)	33 (25; 45)	0,001
КДИ, мл/м ²	57 (48,7; 66,8)	49,2 (42; 60,4)	0,001
КСИ, мл/м ²	18,9 (15,5; 24,8)	18,4 (14,1; 26,2)	0,15
МЖП, мм	14 (13; 15)	13 (12; 15)	0,2
ММ ЛЖ, г	242 (199; 283)	214 (178; 262)	0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	129 (114; 148)	113 (100; 137)	0,001

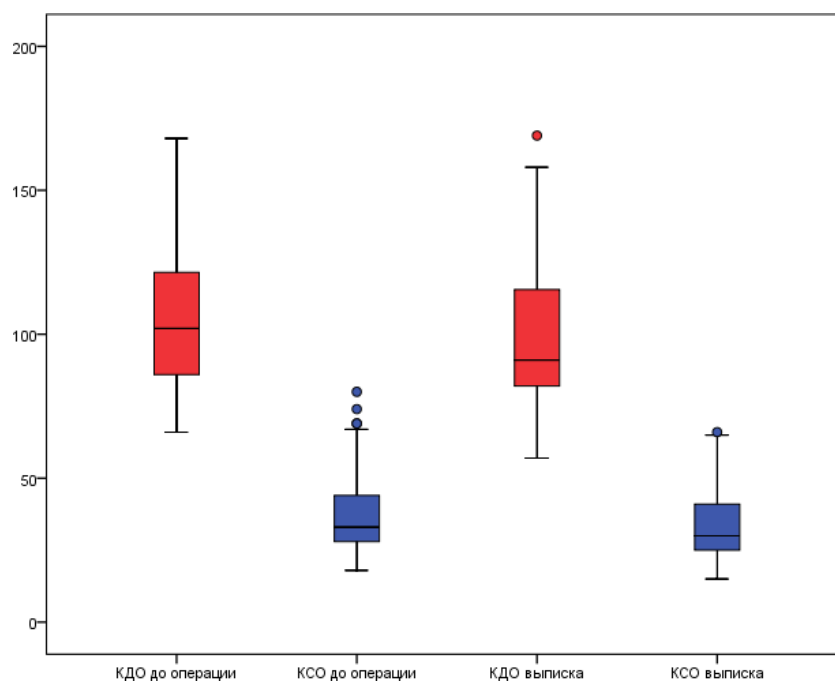


Рисунок 9. Динамика изменения объемных показателей левого желудочка в раннем послеоперационном периоде

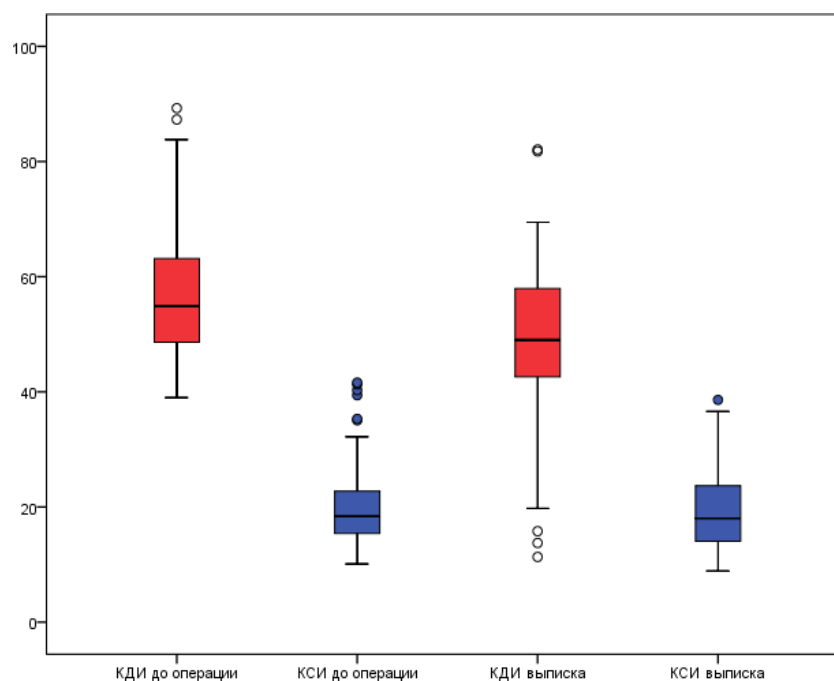


Рисунок 10. Динамика изменения объемных показателей левого желудочка индексируемых к площади поверхности тела в раннем послеоперационном периоде

На госпитальном этапе отмечено снижение массы миокарда, в том числе индексируемая к площади поверхности тела. Полученные показатели демонстрируют достоверную ($p=0,001$) разницу до и после имплантации протеза (рис. 11).

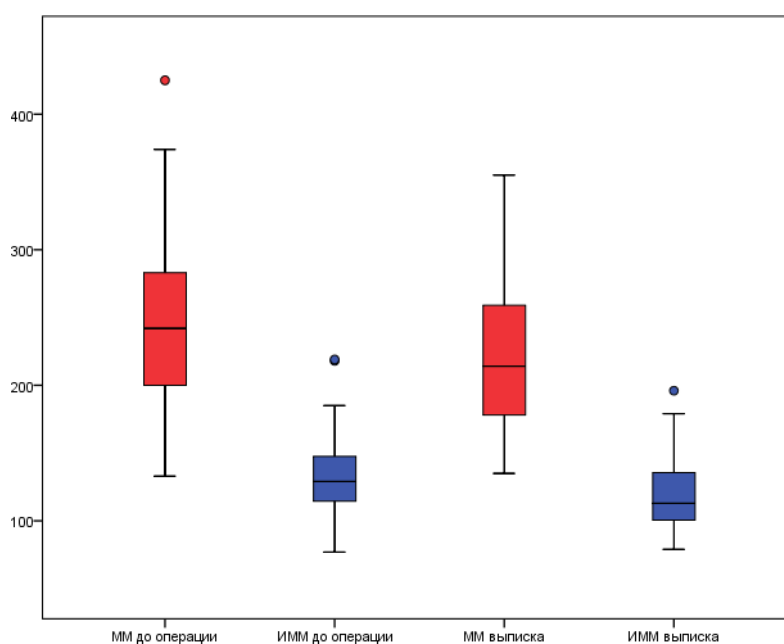


Рисунок 11. Динамика регресса массы миокарда левого желудочка

Так как на показатели гемодинамики протеза влияет его размер, был проведен соответствующий анализ. При замене АК в большинстве случаев (n=42) были использованы протезы размером 21. У 32 пациентов применен протез 23-го размера. Протезирование аортального клапана протезом 25-го размера выполнено у 17 пациентов (рис. 12).

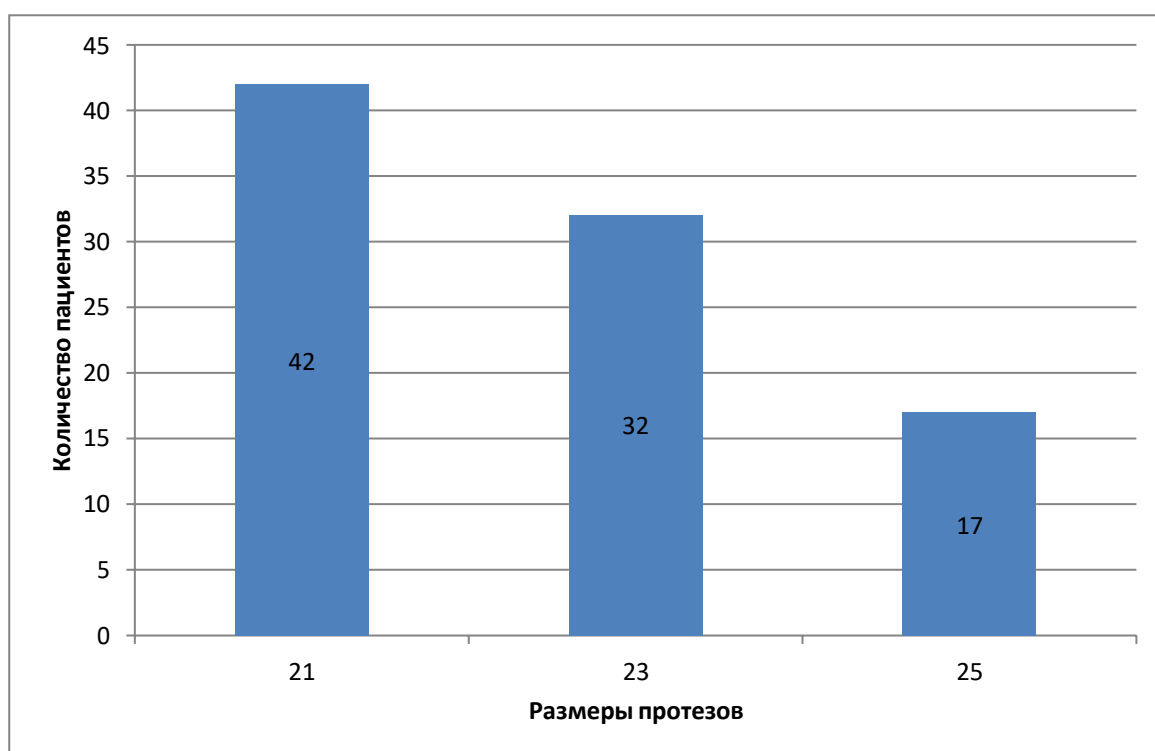


Рисунок 12. Распределение пациентов в зависимости от размера имплантированного протеза

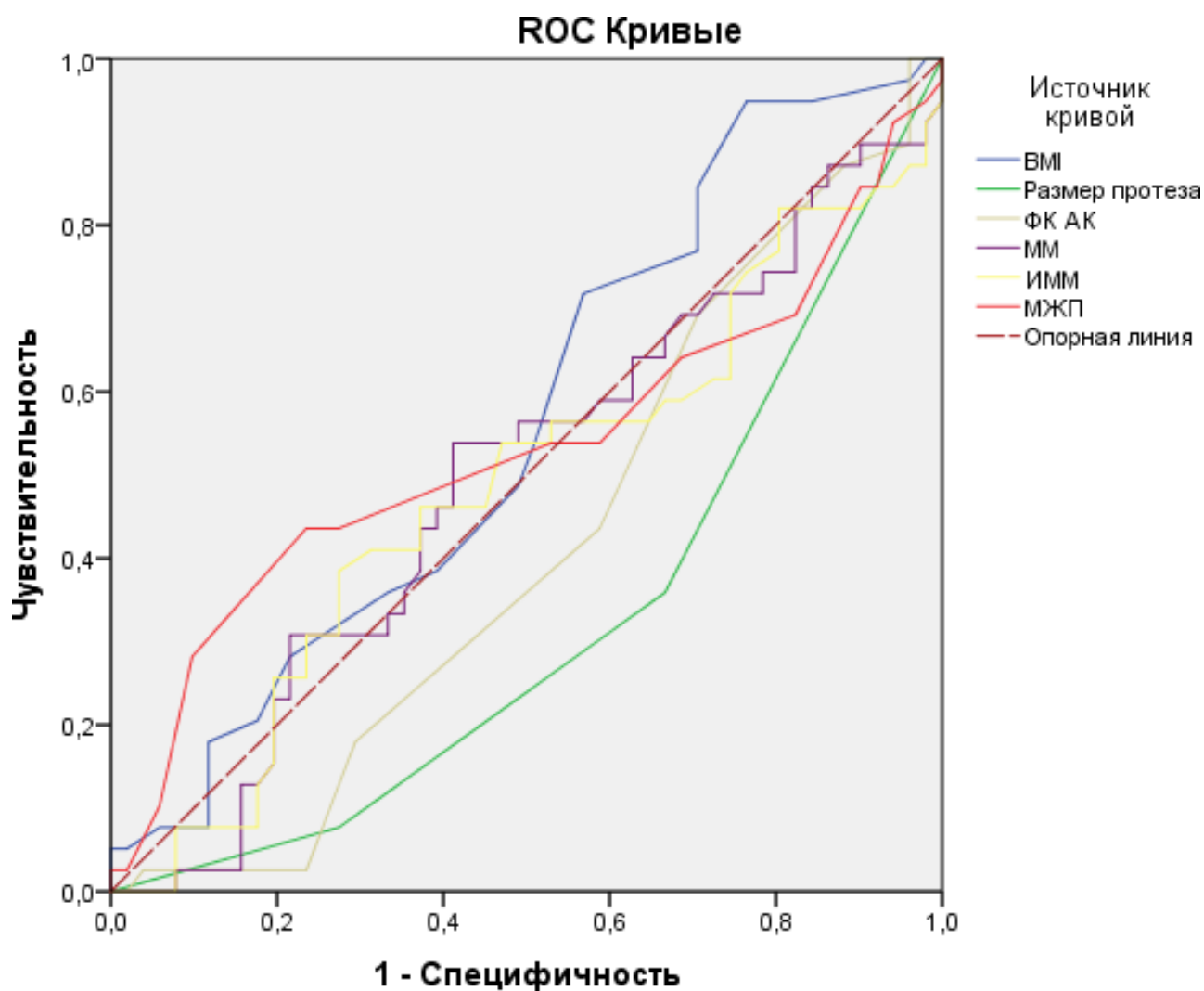
Таблица 5. Динамика изменения эффективной площади отверстия после протезирования

Параметр	До операции	После операции		
		21-й размер	23-й размер	25-й размер
Эффективная площадь отверстия, см ²	0,66 (0,52; 0,76)	1,0 (0,86; 1,1) (p=0,001)*	1,29 (1,08; 1,35) (p=0,001)*	1,5 (1,3; 1,7) (p=0,001)*
Пиковый градиент мм рт. ст.	82 (68; 95)	44,5 (38; 51) (p=0,001)*	35 (28; 42,5) (p=0,001)*	34 (23; 36) (p=0,001)*
Средний градиент мм рт. ст.	47 (38; 58)	23 (19; 26) (p=0,001)*	17 (14; 23,5) (p=0,001)*	13 (11; 17) (p=0,001)*

* – при сравнении с дооперационными показателями.

Гемодинамические характеристики протезов на госпитальном этапе были удовлетворительными. Получено достоверное снижение пикового и среднего градиентов давления, увеличение эффективной площади отверстия клапана (табл. 5).

Для пациентов со средним градиентом более 20 мм рт. ст. проведен ROC-анализ для поиска предикторов. Однако значимых влияний не выявлено (рис. 13 и табл. 6).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 13. ROC-кривая поиска предикторов среднего градиента на протезе 20 мм рт. ст. и более

Таблица 6. ROC-анализ поиска предикторов среднего градиента на протезе 20 мм рт.ст. и более

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая знач. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ВМІ	0,560	0,061	0,335	0,441	0,679
Размер протеза	0,323	0,057	0,004	0,212	0,434
ФК АК	0,415	0,060	0,168	0,297	0,532
ММ	0,493	0,062	0,912	0,371	0,615
ИММ	0,484	0,063	0,801	0,361	0,608
МЖП	0,532	0,065	0,605	0,404	0,660

Для переменной или переменных результата проверки: ВМІ, Размер протеза, ФК АК, ММ, ИММ, МЖП есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть смещена.

a. В соответствии с непараметрическим предположением

b. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

Таким образом, проведенный анализ непосредственных эхокардиографических результатов показал значимое снижение пикового и среднего градиентов давления ($p=0,001$), увеличение ЭПО ($p=0,001$). Следовательно, новый составной каркасный ксеноперикардальный протез МедИнж-БИО с системой «easy change» адекватно корригирует внутрисердечную гемодинамику. Анализ послеоперационных осложнений и летальности не выявил значимых предикторов их развития.

Глава 4. Сравнительный анализ гемодинамических характеристик биологического ксеноперикардального протеза МедИнж-БИО с системой «easy change» и ксеноаортального протеза Hancock II после имплантации в аортальную позицию

4.1. Общая характеристика пациентов и проведенных операций

Сравнительный анализ проведен между двумя группами пациентов. Основную группу (группа 1) составили пациенты с протезами МедИнж-БИО (91 пациент). Группа сравнения (группа 2) представлена пациентами с протезами Hancock II (54 человека). Данные групп статистически значимо не отличались по демографическим показателям, площади поверхности тела, ФК ХСН по NYHA, основным предоперационным объемным (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ) и функциональным (ФВ ЛЖ, ЭПО АК, пиковому и среднему градиенту) эхокардиографическим показателям. Сравнительный анализ представлен в таблицах 7 и 8 и описан в материалах и методах.

Таблица 7. Характеристики пациентов до операции

Характеристика	Группа 1 (МедИнж-БИО)	Группа 2 (Hancock II)	p (в сравнении между группами)
Пол (м:ж)	48:43	28:26	0,24
Возраст	69,3±4,3	68,3±5,2	0,42
S поверхности тела, м ²	1,88±0,2	1,81±0,2	0,41
риск по EuroSCORE II	2,6±0,9	1,54±0,66	0,07

Таблица 8. Структура объема хирургического лечения.

	Группа 1 (МедИнж- БИО) 91	Группа 2 (Hancock II) 54	p (в сравнении между группами)
Изолированное ПАК	59	38	0,6
ПАК+аортоаннулопластика	9	2	0,2
ПАК+КШ	32	14	0,3
Время ИК изолированный ПАК	92,39±22,3	104,0±21,1	0,8
Время ИК ПАК+КШ	124,5±28,8	120,1±40,1	0,9
Время пережатия аорты ПАК	71,47±19,9	82,9±18,7	0,2
Время пережатия аорты ПАК+КШ	96,28±23,7	92,4±25,5	0,3

4.2. Госпитальная летальность

В группе протезов Hancock II на госпитальном этапе не умер ни один пациент. В группе протезов МедИнж-БИО госпитальная летальность составила 1,1%, умер 1 пациент от причины, не связанной с протезом.

4.3. Осложнения послеоперационного периода

В периоперационном периоде кровотечение после операции, потребовавшее рестернотомии с целью гемостаза, произошло у 1 пациента (1%) в основной группе. В группе сравнения 1 (1,9%) пациенту проведена ревизия органов средостения в связи с высоким темпом кровопотери по дренажам.

Пароксизмы ФП были наиболее частым осложнением послеоперационного периода в обеих группах. При этом оценивалось нарушение ритма, впервые возникшее после операции. Так, в группе протезов Hancock II данное осложнение зарегистрировано у 9 пациентов (16,7%). У 14 пациентов (15,4%) из группы МедИнж-БИО на госпитальном этапе развился пароксизм ФП. Всем пациентам проведена медикаментозная кардиоверсия с исходом в синусовый ритм.

В группе 2 имплантация ЭКС вследствие АВ-блокады в послеоперационном периоде потребовалась 1 человеку (1,9%). В 1-й группе имплантировано 3 постоянных искусственных вводителю ритма, что составляет 3,3% от общего количества прооперированных пациентов.

Постперикардотомный синдром (пациенты, которым потребовалось проведение более одной плевральной пункции, дренирование перикарда, назначения глюкокортикоидов), зафиксирован у 5 (5,5%) пациентов группы МедИнж-БИО и у 4 (7,4%) пациентов с протезами Hancock II.

Раневые осложнения, приведшие к вторичной хирургической обработке, длительной антибиотикотерапии, развились у 2 (3,7%) пациентов с имплантированным ксеноаортальным протезом и у 4 (4%) пациентов с ксеноперикардальными протезами. Случаев протезного эндокардита не зафиксировано ни в одной группе. Сравнительный анализ приведен в таблице 9.

Таблица 9. Структура осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Осложнение	Группа 1 (МедИнж-БИО) 91	Группа 2 (Hancock II) 54	p (в сравнении между группами)
Кровотечение	1 (1,1%)	1 (1,9%)	0,8
ФП	14 (15,3%)	9 (16,7%)	0,005
ЭКС	3 (3,3%)	1 (1,9%)	0,1
Постперикардотомный синдром	5 (5,5%)	4 (7,4%)	0,3
Раневые осложнения	4 (4,4%)	2 (3,7%)	0,2

4.4. Сравнительный анализ эхокардиографических результатов

При сравнении эхокардиографических показателей пациентов до операции между двумя группами по основным параметрам не зафиксировано статистически достоверной разницы. Подробные результаты приведены в таблице 10.

Таблица 10. Показатели ЭхоКГ до операции

Показатель	Группа 2 (МедИнж-БИО)	Группа 1 (Hancock II)	p (в сравнении между группами)
ФВ, %	62,3±11,8	60,7±0,4	0,66
КДО, мл	100,5 (85; 123)	105 (88;126)	1,0
КСО, мл	35 (28,5 ; 47,5)	37 (30;56)	0,59
КДИ, мл/м ²	55 (47,3; 64,2)	56 (50;66)	0,81
КСИ, мл/м ²	21,9 (15,2; 25,8)	19,3 (17,2;27,6)	0,69
МЖП, мм	13,5 (12; 15)	15 (14;15)	0,08
ММ ЛЖ, г	237 (192,5; 287)	245 (179; 309)	0,112
ИММ ЛЖ, г/м ²	126 (109; 150)	136 (125; 181)	0,13
Пиковый градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	74,1±25,3	80,3±29,6	0,42
Средний градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	42,7±16,2	46,6±19,0	0,43

Перед выпиской пациентов из стационара, в среднем на 10-й день после операции проводили контрольное эхокардиографическое исследование. Масса миокарда ЛЖ, в том числе индексированная к площади поверхности тела, статистически достоверно была ниже в группе протезов МедИнж-БИО. По объемным показателям, а также при оценке функции левого желудочка, различий между группами не выявлено. Подробные данные изложены в табл. 11.

Таблица 11. Показатели функции левого желудочка и гипертрофии миокарда по ЭхоКГ после операции

Показатель	Группа 1 (МедИнж-БИО)	Группа 2 (Hancock II)	p (в сравнении между группами)
ФВ, %	65,4±7,1	62,6±7,1	0,18
КДО, мл	92,5 (83; 116)	104 (88; 122)	0,33
КСО, мл	32 (25; 44)	43,3 (32; 48)	0,19
КДИ, мл/м ²	50 (45; 61,7)	57,9 (45,2; 67,6)	0,69

Показатель	Группа 1 (МедИнж-БИО)	Группа 2 (Hancock II)	p (в сравнении между группами)
КСИ, мл/м ²	16,8 (14; 22)	19,2 (15,8; 34,1)	0,23
МЖП, мм	13 (12; 15)	14 (11; 18)	0,05
ММ ЛЖ, г	215 (176; 257)	272 (231; 344)	0,008
ИММ ЛЖ, г/м ²	112 (93; 134)	163 (140; 177)	0,02

На рис. 14 и 15 представлены изменения показателей ЛЖ внутри каждой группы. Стоит отметить, что имеется тенденция к уменьшению объемных показателей и увеличению фракции выброса в обеих группах.

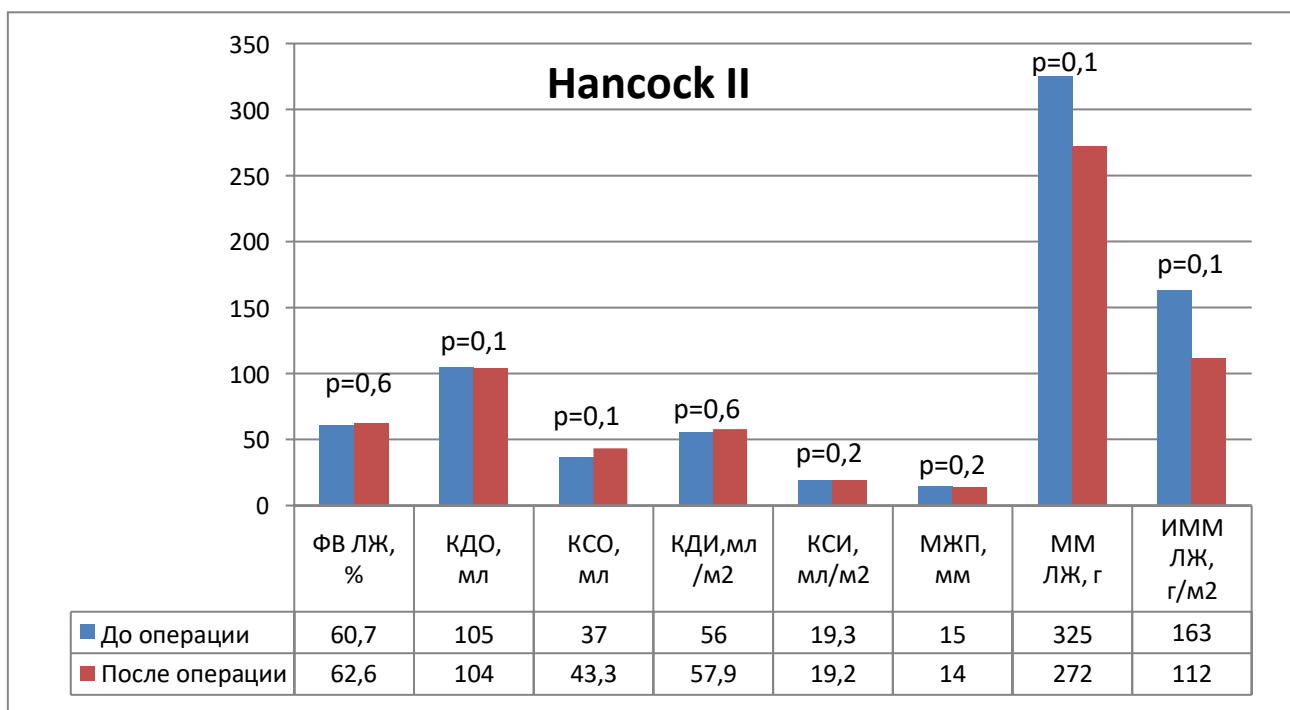


Рисунок 14. Динамика показателей функции левого желудочка до и после имплантации Hancock II

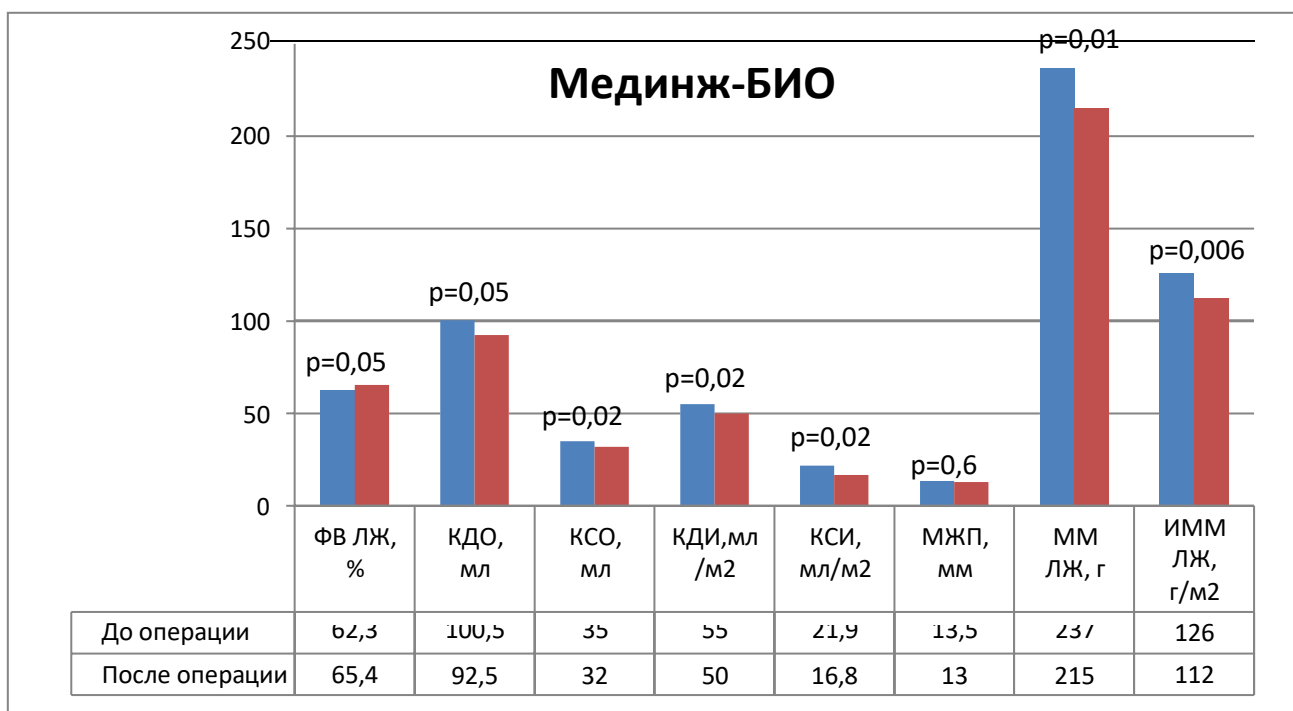


Рисунок 15. Динамика показателей функции левого желудочка до и после имплантации МедИнж-БИО

Оценку гемодинамической эффективности протеза аортального клапана проводили по значениям пикового и среднего градиентов давления. Как в основной, так и в группе контроля отмечено снижение градиента давления на аортальном клапане. При сравнительном анализе не отмечено различий между группами. В послеоперационном периоде градиенты на протезах в обеих группах удовлетворительные (табл. 12). Статистически значимых изменений при анализе внутри групп, а также между ними при оценке функции левого желудочка не отмечено.

Таблица 12. Сравнение гемодинамических показателей биологических протезов.

Характеристики		Группа 1 (МедИнж-БИО)	Группа 2 (Hancock II)	р – при сравнении показателя между группами
Пиковый градиент давления, мм рт. ст	До операции	74,1±25,3	80,4±29,6	0,42
	После операции	35,6±10,1	41,0±12	0,09

Характеристики	Группа 1 (МедИнж- БИО)	Группа 2 (Hancock II)	p – при сравнении показателя между группами	Характеристики
Средний градиент давления, мм рт. ст	До операции	42,7±16,2	46,6±19,0	0,43
	После операции	17,9±5,6	21,6±7,9	0,05

Таким образом, можно заключить, что протезирование аортального клапана с использованием протезов Hancock II и МедИнж-БИО в равной степени позволяет добиться удовлетворительных трансклапанных гемодинамических показателей и демонстрирует положительную эхокардиографическую динамику уже в раннем послеоперационном периоде. Анализ послеоперационных осложнений не выявил достоверной разницы между группами. Единственная смерть в госпитальном периоде в группе пациентов с протезами МедИнж-БИО была не связана с протезом аортального клапана.

Глава 5. Результаты имплантации через 1 год после операции

5.1. Анализ эхокардиографических показателей протеза МедИнж-БИО через 1 год после операции

Контрольное эхокардиографическое исследование выполнено 90 пациентам, выписанным из стационара (100%).

При сравнении показателей ЭхоКГ на 10-й день и через год с момента операции достоверных различий пикового и среднего градиентов давления на протезе не выявлено. Также статистически не значимо уменьшение ЭПО биопротеза, в том числе индексированной к площади поверхности тела (табл. 13). При сравнении дополнительных параметров выявлено статистически значимое увеличение DVI, что, скорее всего, обусловлено снижением скорости потока на ПАК. Таким образом, не получено данных о тенденции развития дисфункции биопротеза в течение 1 года после операции.

Таблица 13. Гемодинамические показатели эхокардиографического исследования при выписке и через 1 год после операции

Показатель	ЭхоКГ на 10-й день после операции	ЭхоКГ через 12 мес. после операции	p-value (критерий ранговых значений Вилкоксона)
Пиковый градиент давления мм рт. ст.	35,26±10,7	34,7±10,8	0,603
Средний градиент давления мм рт. ст.	17,67±5,8	17,65±5,9	0,9
ЭПО, см ²	1,21±0,3	1,16±0,3	0,176
iЭПО, см ² /м ²	0,68±0,1	0,65±0,1	0,155
DVI	0,369±0,06	0,390±0,07	0,015
АТ/ЕТ	0,319±0,04	0,314±0,05	0,515

Для оценки регрессии гипертрофии левого желудочка проводили сравнительный анализ таких эхокардиографических характеристик, как толщина МЖП, ММ, ИММ. На рис. 16 и 17 отображена тенденция к уменьшению степени гипертрофии миокарда.

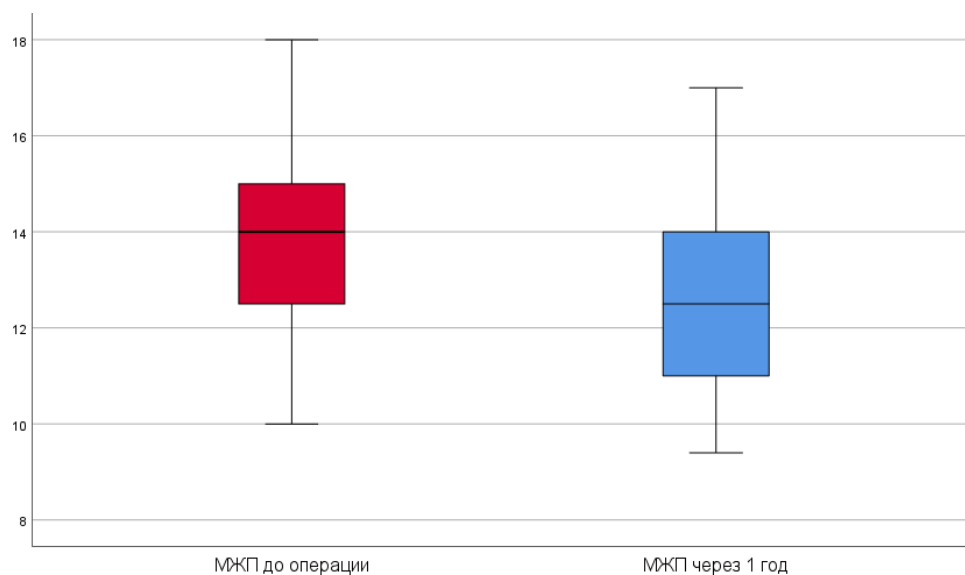


Рисунок 16. Снижение толщины межжелудочковой перегородки через год после имплантации протеза МедИнж-БИО, $p = 0,001$

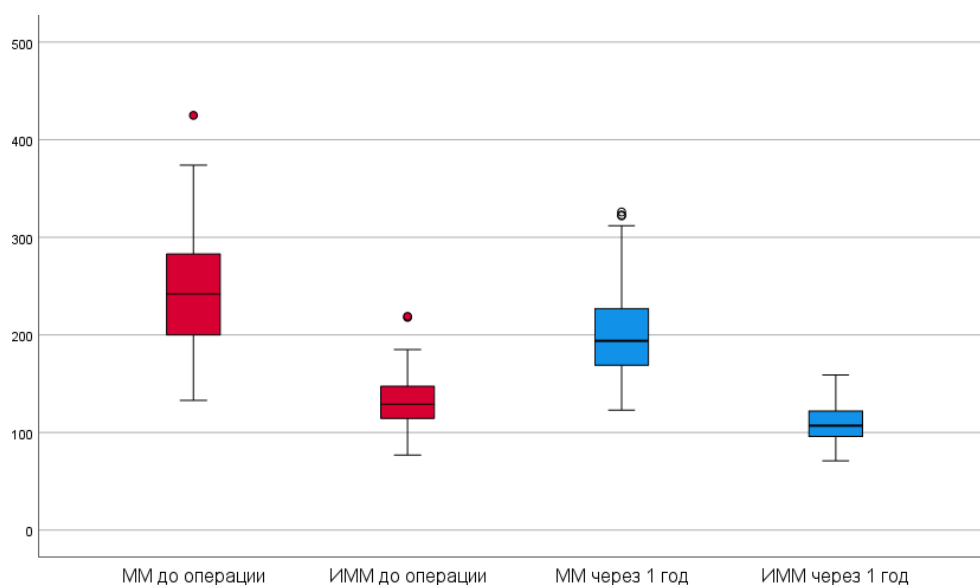


Рисунок 17. Уменьшение массы миокарда левого желудочка, в том числе индексированной к площади поверхности тела через год после имплантации протеза МедИнж-БИО, $p = 0,001$

В табл. 14 приведены характеристики динамики изменения показателей левого желудочка до операции и через 1 год после имплантации протеза.

Таблица 14. Динамика показателей левого желудочка через год после операции

Показатель	ЭхоКГ до операции	ЭхоКГ через 1 год после операции	p-value (критерий ранговых значений Вилкоксона)
МЖП, мм	14 [12,5; 15]	12,5 [11; 14]	0,001
ММ, г	241 [168; 226]	194 [168; 228]	0,001
ИММ, г/м ²	128 [114; 147]	107 [96; 121]	0,001
КДО, мл	104,5 [87; 127]	97 [80; 113]	0,001
КСО, мл	35 [28,75; 50]	30 [24; 39]	0,001
КДИ, мл/м ²	57,4 [48,7; 66,1]	52,5 [44,3; 59,6]	0,001
КСИ, мл/м ²	18,9 [15,5; 23,9]	16,6 [13,7; 20,8]	0,001
ФВ, %	66 [61; 69]	67 [65; 72]	0,03
СИ, мл/м ²	2,4 [2,1; 2,7]	2,3 [1,9; 2,8]	0,8

Поиск связей между показателями до и после хирургического лечения и значениями пикового и среднего транспротезных градиентов давления проведено исследование попарных зависимостей путем вычисления коэффициентов корреляции Спирмена для выявления любых линейных и нелинейных ассоциаций с вычислением достигнутого уровня значимости p и вычислением коэффициентов корреляции Пирсона для выявления линейных ассоциаций. Статистически достоверные значения отражены в таблицах 15 и 16, а также на рисунке 18.

Таблица 15. Коэффициенты корреляции Спирмена между показателем пиковый и средний градиент давления после операции и числовыми показателями

Показатель	Пиковый градиент. Коэффициент корреляции (p-уровень)	Средний градиент. Коэффициент корреляции (p-уровень)
Размер протеза	-0,506 (0,001)	-0,517 (0,001)
КДО через год после операции, мл	0,250 (0,02)	0,252 (0,019)
КДИ через год после операции, мл/м ²	0,264 (0,014)	0,259 (0,015)
Показатель	Пиковый градиент. Коэффициент корреляции (p-уровень)	Средний градиент. Коэффициент корреляции (p-уровень)
ЭПО, см ²	-0,585 (0,001)	-0,617 (0,001)
iЭПО, см ² /м ²	-0,676 (0,001)	-0,711 (0,001)
DVI	-0,636 (0,001)	-0,641 (0,001)

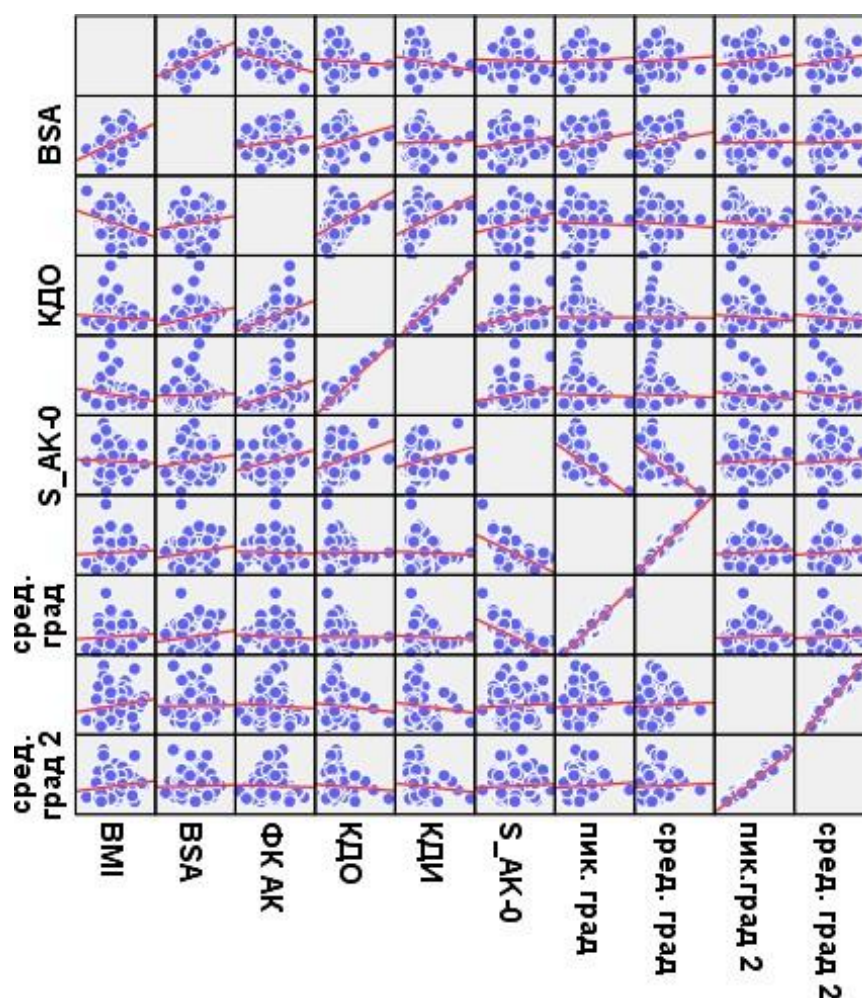


Рисунок 18. Диаграммы рассеяния с линией аппроксимации между пиковым и средним градиентом давления через год после операции и показателями со значимой корреляцией

Таблица 16. Коэффициенты корреляции Пирсона между показателем пиковый и средний градиент давления после операции и числовыми показателями

Показатель	Пиковый градиент. Коэффициент корреляции (p-уровень)	Средний градиент. Коэффициент корреляции (p-уровень)
Размер протеза	-0,480 (0,001)	-0,470 (0,001)
КДИ через год после операции, мл/м ²	0,228 (0,034)	0,231 (0,031)
ЭПО, см ²	-0,562 (0,001)	-0,563 (0,001)
iЭПО, см ² /м ²	-0,654 (0,001)	-0,659 (0,001)
DVI	-0,474 (0,001)	-0,476 (0,001)

При построении моделей однофакторных и многофакторных линейных регрессий определились значимые предикторы для показателей пикового и среднего градиент давления до и после операции. Из однофакторных моделей для всех возможных предикторов отбирались модели с достигнутым уровнем значимости ниже 0,05. Линейная связь между предикторами рассчитывалась с помощью коэффициентов корреляции Пирсона для устранения негативного влияния коллинеарности (связанности) предикторов. Наличие линейной связи между предикторами считалось при коэффициенте корреляции Пирсона по модулю больше 0,35. Из групп линейно-связанных предикторов в модели многофакторных линейных регрессий выбирался предиктор с самым малым достигнутым уровнем значимости в однофакторной модели логистической регрессии для одного предиктора. Оптимальные модели линейных регрессий рассчитывались методами прямого и обратного шага (табл.17 и табл.18).

Таблица 17. Модели линейной регрессии для показателя пиковый градиент давления через год после операции для дооперационных предикторов

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р
Однофакторная модель			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
ИМТ, кг/м ²	0,373 [-0,162; 0,908]	0,17				
S поверхности тела, м ²	0,886 [-14,7; 16,5]	0,91				
Пол	-4,894 [-9,92; 0,14]	0,05	1,113 [-4,27; 6,5]	0,682		
ХОБЛ	-1,685 [-9,8; 6,5]	0,68				
Гиперхолестеринемия	-7,49 [-17,7; 2,7]	0,15				
Сахарный диабет 2-го типа	1,666 [-4,52; 7,85]	0,59				
ОНМК, ТИА	-3,792 [-18,1; 10,5]	0,6				
Курение	-7,429 [-14,4; -0,497]	0,036	-5,449 [-12,2; 1,3]	0,113		
ФП	-8,22 [-14,9; -1,53]	0,017	-7,527 [-13,6; -1,45]	0,016	-7,5 [-13,6; -1,43]	0,016
Двухстворчатый аортальный клапан	-5,107 [-10,56; 0,34]	0,066				
ФК ИБС	-0,672 [-2,53; 1,18]	0,474				
ГБ	1,07 [-9,26; 11,4]	0,837				
ТШХ, м	0,29 [-0,2; 0,078]	0,239				
Потребность в коронарном шунтировании	-2,844 [-8,18; 2,49]	0,293				
Необходимость в аортоаннулопластике	-5,919 [-14,42; 2,58]	0,17				
Размер протеза	-3,846 [-5,334; -2,358]	0,001	-3,695 [-5,381; -2,008]	0,001	-3,775 [-5,26; -2,29]	0,001
ВОЛЖ, мм	-0,628 [-1,538; 0,283]	0,174				
ФК АК, мм	-0,462 [-1,888; 0,963]	0,521				
МЖП, мм	0,903 [-0,543; 2,348]					
ММ, г	0,011 [-0,034; 0,056]	0,634				
ИММ, г/м ²	0,015 [-0,081; 0,11]	0,76				
КДО, мл	-0,32 [-0,103; 0,039]	0,373				
КСО, мл	-0,063 [-0,182; 0,055]	0,291				
КДИ, мл/м ²	-0,075 [-0,217; 0,067]	0,298				
СИ, л/мин/м ²	-2,681 [-7,71; 2,35]	0,293				

Таблица 17. Продолжение

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р
Однофакторная модель			Полная многочисленная модель		Оптимальная многочисленная модель	
УО, мл	-0,4 [-0,169; 0,089]	0,542				
ФВ, %	0,092 [-0,225; 0,408]	0,567				
Площадь АК, см ²	3,37 [-11,2; 17,9]	0,646				
Индексированная площадь АК, см ² /м ²	-5,484 [-24,8; 13,9]	0,574				
Пиковый градиент, мм рт. ст.	0,29 [-0,068; 0,126]	0,555				
Средний градиент, мм рт.ст.	0,036 [-0,113; 0,186]	0,629				

Таблица 18. Модели линейной регрессии для показателя средний градиент давления через год после операции для дооперационных предикторов

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р
Однофакторная модель			Полная многочисленная модель		Оптимальная многочисленная модель	
ИМТ, кг/м ²	0,219 [-0,11; 0,55]	0,189				
S поверхности тела, м ²	1,275 [-8,35; 10,9]	0,793				
Пол	-2,995 [-6,1; 0,1]	0,05	0,313 [-2,42; 3,04]	0,82		
ХОБЛ	-0,953 [-6,132; 4,226]	0,715				
Гиперхолестеринэмия	-4,08 [-10,2; 2,09]	0,192				
Сахарный диабет 2-го типа	0,478 [-3,27; 4,23]	0,801				
ОНМК, ТИА	-0,655 [9,3; 7,9]	0,881				
Курение	-4,361 [-8,69; -0,034]	0,048	-2,285 [-5,64; 1,07]	0,179		
ФП	-4,469 [-8,54; -0,404]	0,032	-3,287 [-6,31; -0,27]	0,033	-3,249 [-6,25; -0,25]	0,034
Двухстворчатый аортальный клапан	-3,206 [-6,58; 0,17]	0,063				
ФК ИБС	-0,274 [-1,41; 0,86]	0,634				
ГБ	1,216 [-5; 7,4]	0,699				
ТШХ, м	0,016 [-0,009; 0,04]	0,207				
Потребность в коронарном шунтировании	-1,684 [-4,96; 1,59]	0,293				
Необходимость в аортоаннулопластике	-3,725 [-9,13; 1,68]	0,174				

Таблица 18. Продолжение

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р
Однофакторная модель			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
Размер протеза	-2,231 [-3,13; -1,33]	0,001	-1,718 [-2,57; 0,87]	0,001	-1,771 [-2,51; -1,03]	0,001
ВОЛЖ, мм	-0,306 [-0,855; 0,242]	0,27				
ФК АК, мм	-0,159 [-1,05; 0,73]	0,722				
МЖП, мм	0,53 [-0,35; 1,42]	0,237				
ММ, г	0,007 [-0,02; 0,04]	0,607				
ИММ, г/м ²	0,008 [-0,05; 0,07]	0,787				
КДО, мл	-0,017 [-0,06; 0,03]	0,425				
КСО, мл	-0,036 [-0,11; 0,04]	0,311				
КДИ, мл/м ²	-0,046 [-0,13; 0,04]	0,29				
СИ, л/мин/м ²	-1,389 [-4,49; 1,72]	0,376				
УО, мл	-0,027 [-0,1; 0,05]	0,455				
ФВ, %	0,039 [-0,14; 0,22]	0,66				
Площадь АК, см ²	0,978 [-7,19; 9,143]	0,812				
Индексированная площадь АК, см ² /м ²	-3,87 [-14,7; 6,95]	0,479				
Пиковый градиент, мм рт. ст.	0,026 [-0,03; 0,08]	0,351				
Средний градиент, мм рт. ст.	0,031 [-0,053; 0,11]	0,47				

После проведения анализа можно заключить, что наличие ФП оказывало значимое влияние на пиковый и средний градиент давления. Величина градиента давления на протезе у пациентов с нарушением ритма была ниже, что связано с неэффективными сердечными сокращениями и дефицитом пульса. Закономерно также влияние размера протеза на гемодинамические показатели. Меньший диаметр протеза имеет меньшую ЭПО, что приводит к более высоким скоростным показателям.

5.2. Анализ качества жизни пациентов и выраженности ХСН в ближайшем послеоперационном периоде

С целью оценки качества жизни анализировали данные анкетирования по стандартному опроснику SF36 у 90 проспективных пациентов.

Оценивалось восемь параметров: физическая функциональность (PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP); болевые ощущения (BP); общее здоровье (GH); жизненная сила (VT); социальная функциональность, приспособленность (SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным здоровьем (RE); психическое здоровье (MH). Каждый показатель имеет границы от 0 до 100: чем выше значение, тем лучше здоровье. Количество возможных ответов на вопросы варьируется от 2 до 6.

Анализ данных до и через 1 год после операции показал существенную положительную динамику в улучшении качества жизни (табл. 19).

Таблица 19. Динамика качества жизни до и через год после операции

Показатель	До операции	Через год после операции	p-value (критерий ранговых значений Вилкоксона)
PF физическая функциональность	34,4 [31,2; 41,8]	45,3 [41,1; 51,7]	0,001
RP ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	32,5 [30,4; 39,5]	39,3 [33,9; 46,3]	0,001
BP болевые ощущения	38,1 [31,4; 45,5]	42,0 [38,2; 48,9]	0,001
GH общее здоровье	36,5 [33,3; 45,6]	49,8 [42,5; 53,6]	0,001
VT жизненная сила	35,2 [32,5; 41,2]	46,3 [41,2; 52,5]	0,001
SF функциональная приспособленность	36,5 [32,5; 42,3]	46,1 [42,6; 54,8]	0,001
RE ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным здоровьем	36,2 [33,1; 42,9]	45,6 [41,2; 51,2]	0,001
MH психическое здоровье	43,2 [36,3; 48,6]	51,2 [44,8; 51,2]	0,001

Результаты проведенного линейного регрессионного анализа факторов, оказывающих влияние на показатели качества жизни пациентов через год после операции представлены в табл. 20. При однофакторном анализе значимое влияние на PF оказывали пол ($p=0,001$), проведение КШ ($p=0,043$). А также эхокардиографические показатели через 1 год после операции – уменьшение толщины МЖП на 1 мм повышало балл на 0,04 ($p=0,023$), снижение ИММ на 1 г/м^2 повышало балл на 0,12 ($p=0,009$), ФВ ЛЖ ($p=0,018$). Принадлежность пациента к мужскому полу ($p=0,001$) повышала средний балл RP, также положительное влияние имели показатели гипертрофии миокарда через 1 год – уменьшение толщины МЖП на 1 мм увеличивало средний балл на 1,62 ($p=0,041$), снижение ИММ повышало средний балл на 0,17 ($p=0,013$). Болевые ощущения по опроснику SF36 были ниже у мужчин ($p=0,001$). Средний балл показателя общего здоровья повышался на 0,13 при уменьшении ИММ через 1 год на 1 г/м^2 ($p=0,011$). Снижение ФК ХСН по NYHA и мужской пол также оказывали положительное влияние на GH. Средний балл социальной функциональной приспособленности был выше у пациентов мужского пола и повышался на 0,62 при уменьшении возраста пациента на 1 год. На усредненный результат по показателю жизненной силы оказывали влияние изменения параметров ИММ ($p=0,042$) и ФВ ЛЖ ($p=0,022$) через 1 год.

При построении многофакторной модели наиболее значимым фактором оказался пол, так средний балл по параметрам PF, RP, SF был выше у пациентов мужского пола. На социальное функционирование (SF), кроме половой принадлежности, оказал влияние возраст пациента (табл. 20).

Таблица 20. Анализ факторов, оказывающих влияние на показатели качества жизни по опроснику SF-36 (линейный регрессионный анализ)

Показатель	Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ			
		HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p		
PF	Пол*	6,56 (3,3; 9,8)	0,001	4,57 (0,87; 8,27)	0,017		
	Возраст	0,42 (-0,01; 0,85)	0,055				
	ФК NYHA через год	-1,98 (-4,66; 0,69)	0,143	1,98 (-1,71; 5,67)	0,284		
	ФВ до операции	-0,07 (-0,28; 0,14)	0,48				
	КШ*	3,85 (0,12; 7,57)	0,043				
	время ИК	0,05 (-0,02; 0,12)	0,145				
	время ОА	0,07 (-0,01; 0,15)	0,099				
	реоперация	10,2 (-2,21; 22,6)	0,105				
	осложненный п/о период	1,75 (-3,77; 7,28)	0,525				
	ФП отдаленный период	1,75 (-3,77; 7,28)	0,525				
	толщина МЖП*	0,04 (0,01; 0,08)	0,023			-0,78 (-2,38; 0,82)	0,328
	ФВ через год *	-0,34 (-0,62; -0,06)	0,018				
	ИММ через год*	0,12 (0,03; 0,21)	0,009	0,12 (-0,02; 0,27)	0,081		
	ЭПО через год, см ²	6,85 (-0,05; 13,7)	0,052				
Средн. градиент через год мм рт. ст.	-0,2 (-0,53; 0,12)	0,214					
RP	Пол*	8,46 (3,47; 13,5)	0,001	6,03 (0,30; 11,8)	0,04		
	Возраст	0,24 (-0,41; 0,89)	0,465				
	ФК NYHA через год	-2,66 (-6,54; 1,22)	0,173	0,68 (-1,59; 2,94)	0,550		
	ФВ до операции	-0,21 (-0,51; 0,09)	0,159				
	КШ	4,58 (-0,98; 10,2)	0,104				
	время ИК	0,01 (-0,09; 0,12)	0,791				
	время ОА	0,01 (-0,12; 0,13)	0,879				
	реоперация	17,4 (-0,62; 35,3)	0,052				
	осложненный п/о период	6,44 (-1,47; 14,3)	0,108				
	ФП отдаленный период	0,76 (-5,24; 6,76)	0,8				
	толщина МЖП*	1,62 (0,07; 3,18)	0,041			0,06 (-0,15; 0,27)	0,576
	ФВ через год	-0,38 (-0,79; 0,03)	0,071				
	ИММ*	0,17 (0,04; 0,3)	0,013				
	ЭПО через год, см ²	3,52 (-6,84; 13,9)	0,497				
Средн. градиент через год мм рт. ст.	0,003 (-0,48; 0,48)	0,989					

Таблица 20. Продолжение

Показатель	Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p
ВР	Пол*	7,369 (3,16; 11,6)	0,001		
	Возраст	0,283 (-0,27; 0,83)	0,305		
	ФК NYHA через год	-2,26 (-5,57; 1,04)	0,174		
	ФВ до операции	0,011 (-0,25; 0,27)	0,933		
	КШ	0,998 (-3,87; 5,86)	0,681		
	время ИК	0,029 (-0,06; 0,012)	0,526		
	время ОА	0,054 (-0,05; 0,16)	0,301		
	реоперация	13,7 (-1,65; 29,1)	0,079		
	осложненный п/о период	4,95 (-6,35; 16,2)	0,382		
	ФП отдаленный период	0,725 (-4,37; 5,82)	0,775		
	толщина МЖП	0,373 (-1,02; 1,76)	0,591		
	ФВ через год	-0,149 (-0,51; 0,22)	0,414		
	ИММ	0,043 (-0,08; 0,16)	0,474		
	ЭПО через год, см ²	5,67 (-3,03; 14,4)	0,196		
	Средн. градиент через год мм рт. ст.	-0,25 (-0,65; 0,16)	0,222		
	ГН	Пол*	3,827 (-0,03; 7,69)	0,05	-1,11 (-5,71; 3,49)
Возраст		-0,222 (-0,69; 0,24)	0,34		
ФК NYHA через год*		-3,76(-6,45; -1,07)	0,007	-3,75 (-6,65; -0,84)	0,013
ФВ до операции		-0,07 (-0,29; 0,15)	0,519		
КШ		-0,372 (-4,48; 3,74)	0,856		
время ИК		-0,031 (-0,11; 0,05)	0,421		
время ОА		-0,05 (-0,14; 0,04)	0,26		
реоперация		6,964 (-6,29; 20,2)	0,295		
осложненный п/о период		2,01 (-7,57; 11,6)	0,674		
ФП отдаленный период		0,385 (-3,91; 4,68)	0,857		
толщина МЖП		0,98 (-0,19; 2,15)	0,099		
ФВ через год		-0,208 (-0,52; 0,11)	0,188		
ИММ*		0,13 (0,03; 0,23)	0,011	0,13 (0,02; 0,23)	0,017
ЭПО через год, см ²		2,57 (-5,13; 10,3)	0,504		
Средн. градиент через год мм рт. ст.		0,13 (-0,34; 0,37)	0,943		

Таблица 20. Продолжение

Показатель	Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p
МН	Пол	2,687 (-1,39; 6,76)	0,19		
	Возраст	0,39 (-0,82; 0,85)	0,103		
	ФК NYHA через год	-1,31 (-4,25; 1,63)	0,372		
	ФВ до операции	0,075 (-0,15; 0,29)	0,495		
	КШ	-0,335 (-4,58; 3,91)	0,874		
	время ИК	-0,038 (-0,12; 0,04)	0,325		
	время ОА	-0,037 (-0,13; 0,05)	0,41		
	МН	Реоперация	–	–	
Осложненный п/о период		-6,11 (-15,7; 3,45)	0,204		
ФП отдаленный период		0,685 (-3,78; 5,15)	0,758		
Толщина МЖП		-0,405 (-1,62; 0,81)	0,506		
ФВ через год		0,078 (-0,24; 0,4)	0,627		
ИММ		0,017 (-0,09; 0,12)	0,751		
ЭПО через год, см ²		3,88 (-3,82; 11,6)	0,314		
Средн. градиент через год мм рт. ст.		-0,26 (-0,61; 0,09)	0,145		
RE		Пол	2,493 (-3,03; 8,01)	0,367	
	Возраст	-0,517 (-1,14; 0,11)	0,103		
	ФК NYHA через год	-3,25 (-7,15; 0,66)	0,1		
	ФВ до операции	-0,132 (-0,43; 0,17)	0,381		
	КШ	2,056 (-3,58; 7,69)	0,465		
	Время ИК	-0,19 (-0,13; 0,09)	0,711		
	Время ОА	-0,29 (-0,15; 0,09)	0,63		
	Реоперация	11,78 (-6,38; 29,9)	0,198		
	Осложненный п/о период	7,38 (-5,67; 20,4)	0,26		
	ФП отдаленный период	-4,24 (-10,01; 1,54)	0,146		
	Толщина МЖП	0,067 (-1,59; 1,73)	0,936		
	ФВ через год	-0,16 (-0,59; 0,28)	0,474		
	ИММ	0,009 (-0,14; 0,15)	0,901		
	ЭПО через год, см ²	-4,39 (-14,9; 6,12)	0,404		
	Средн. градиент через год мм рт. ст.	-0,09 (-0,57; 0,4)	0,724		

Таблица 20. Продолжение

Показатель	Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p
SF	Пол	6,291 (1,675; 10,9)	0,009	5,857 (1,44; 10,3)	0,011
	Возраст	0,641 (0,09; 1,19)	0,023		
	ФК NYHA	-0,97 (-4,58; 2,65)	0,591		
	через год				
	ФВ до операции	-0,002 (-0,27; 0,27)	0,985		
	КШ	3,48 (-1,5; 8,47)	0,166		
	Время ИК	0,007 (-0,09; 0,1)	0,878		
	Время ОА	0,022 (-0,09; 0,13)	0,694		
	Реоперация	8,756 (-7,69; 25,2)	0,289		
	Осложненный	2,317 (-9,59; 14,2)	0,696		
	п/о период				
	ФП отдаленный	3,794 (-1,41; 8,99)	0,148		
	период				
	толщина МЖП	0,374 (-1,12; 1,87)	0,615		
	ФВ через год	-0,216 (-0,6; 0,17)	0,266		
	ИММ	0,091 (-0,04; 0,22)	0,153		
	ЭПО через год,	4,72 (-4,69; 14,1)	0,317		
см ²					
Средн. градиент	-0,19 (-0,63; 0,24)	0,364			
через год					
мм рт. ст.					
VT	Пол	4,248 (-0,53; 9,02)	0,08	-0,245 (-0,65; 0,16)	0,227
	Возраст	-0,171 (-0,74; 0,4)	0,551		
	ФК NYHA	-3,0 (-6,47; 0,47)	0,088		
	через год				
	ФВ до операции	-0,057 (-0,33; 0,21)	0,67		
	КШ	-0,73 (-5,77; 4,31)	0,771		
	время ИК	-0,056 (-0,15; 0,04)	0,225		
	время ОА	-0,069 (0,18; 0,04)	0,202		
	реоперация	9,667 (-6,52; 25,9)	0,235		
	осложненный	4,78 (-6,9; 16,5)	0,414		
	п/о период				
	ФП отдаленный	-1,208 (-6,46; 4,04)	0,645		
	период				
	толщина МЖП	1,083 (-0,36; 2,53)	0,138		
	ФВ через год*	-0,387 (-0,76; -0,02)	0,042		
	ИММ*	0,142 (0,02; 0,26)	0,022		
	ЭПО через год,	3,87 (-5,51; 13,2)	0,409		
см ²					
Средн. градиент	0,19 (-0,24; 0,63)	0,367			
через год					
мм рт. ст.					

Для объективизации ФК ХСН по NYHA пациентам после изолированного ПАК проводили тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) и определение конечного

натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови до операции и через один год после. При сравнительном анализе получили статистически значимую разницу между показателями. Таким образом, после имплантации МедИнж-БИО в аортальную позицию существенно увеличивается дистанция ТШХ ($p=0,001$) и снижается уровень NT-proBNP ($p=0,003$). Подробные показатели представлены в таблице 21.

Таблица 21. Показатели ХСН в дооперационном периоде и через год после имплантации протеза.

Показатель	До операции	Через 1 год	p-value (критерий ранговых значений Вилкоксона)
ТШХ, м	350 [325; 450]	475 [437; 550]	0,001
NT-proBNP, пг/мл	162,2 [61,8; 297,1]	63,7 [37,3; 138,7]	0,003

Для выявления взаимосвязи влияния пикового и среднего градиентов давления, ЭПО клапана на показатели ТШХ и NT-proBNP был проведен корреляционный анализ, рассчитан коэффициент Спирмана (табл. 22, рис. 19). Однако выявить статистически значимые корреляции не удалось.

Таблица 22. Корреляционный анализ между гемодинамическими характеристиками протеза и показателями ТШХ и NT-proBNP

Коэффициент корреляции Спирмена	ТШХ до	NT-proBNP до	ТШХ через год	NT-proBNP через год
Пиковый градиент до	0,11	0,6	0,14	0,78
Средний градиент до	0,13	0,23	0,17	0,7
Площадь АК	0,05*	0,52	0,85	0,14
Пиковый градиент через год	0,12	0,6	0,49	0,3
Средний градиент через год	0,13	0,45	0,55	0,55
ЭПО АК через год	0,05*	0,09	0,06	0,49

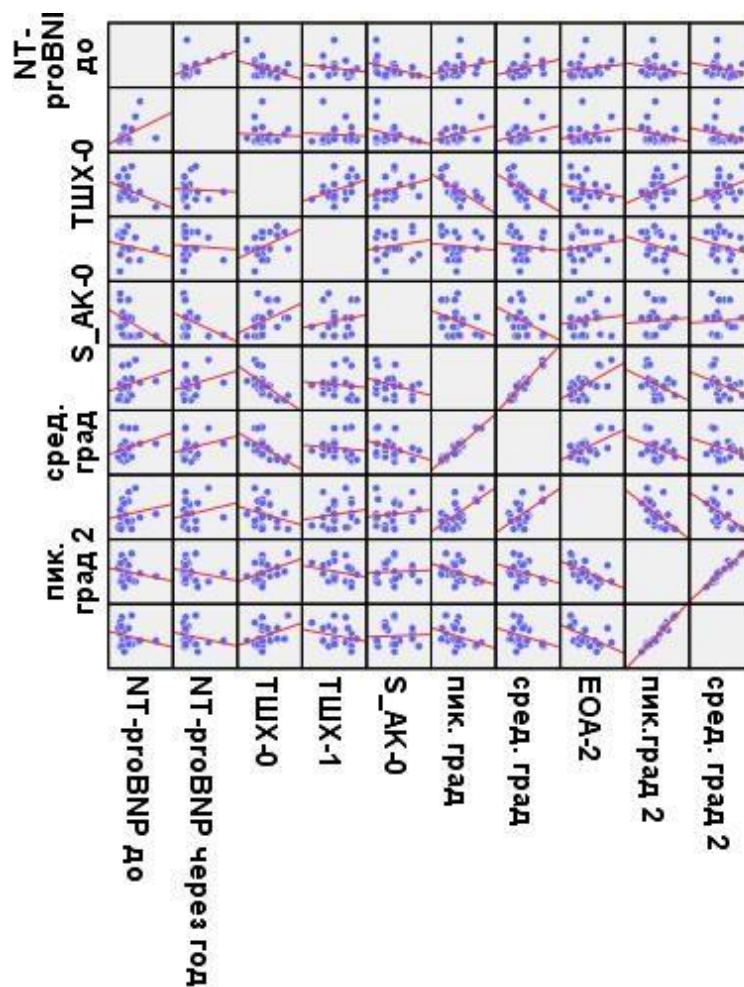


Рисунок 19. Диаграммы рассеяния с линией аппроксимации между пиковым и средним градиентом давления через год после операции и показателями со значимой корреляцией

За один год после ПАК биологическим протезом с системой «easy change» ФК ХСН снижается, что подтверждается лабораторными (NT-proBNP) и инструментальными (ТШХ) исследованиями.

Клинический пример

В кардиохирургическое отделение №1 НИИ кардиологии Томского НИМЦ в плановом порядке в октябре 2018 г. поступила пациентка Л. 70 лет. Из анамнеза пациентки известно, что в 2010 г. впервые появились перебои в работе сердца, по поводу чего получала стационарное и амбулаторное лечение, порок сердца диагностирован не был. Весной 2018 г. произошло ухудшение

самочувствия – одышка начала беспокоить при минимальной физической нагрузке, пациентка стала отмечать слабость. В стационаре проведен комплекс клинико-инструментальных методов исследования. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлен фиброкальциноз створок и ФК АК, выраженный АС с пиковым градиентом 76 мм рт. ст. и средним 45 мм рт. ст. Площадь АК 0,7 см², индекс площади АК 0,4 см²/м², фиброзное кольцо АК (ФК АК) 25 мм; аортальная регургитация 1 ст. На КАГи атеросклероза коронарных артерий не выявлено. По ЭКГ ритм синусовый, правильный, ЧСС 72 в мин, отклонение электрической оси сердца влево, переходная зона V1–V2. Дистанция ТШХ составила 300 м, по опроснику SF36 балл физического компонента здоровья составлял 20,86, психологического 45,29. Пациентка проконсультирована кардиохирургом – рекомендовано ПАК.

10.10.18 г. выполнена операция: ПАК биологическим протезом Мединж-БИО 25 в условиях ИК и антеградной холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол». Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. После операции пациентка отмечала улучшение самочувствия. На контрольной ЭхоКГ: биологический протез в аортальной позиции, пиковый градиент давления на АК 18 мм рт. ст., средний 9 мм рт. ст., эффективная площадь отверстия (ЭПО) 1,35 см², индексированная к площади поверхности ЭПО (iЭПО) 0,8 см²/м².

В октябре 2019 г. при контрольном обследовании пациентка отмечала улучшение состояния: повысилась толерантность к физическим нагрузкам, уменьшилась одышка. Дистанция теста шестиминутной ходьбы увеличилась до 420 м, по опроснику SF36 увеличились баллы как физического компонента здоровья – 46,97, так и психологического – 50,13. На ЭхоКГ: биологический протез в аортальной позиции, пиковый градиент давления на АК 20 мм рт. ст., средний 9 мм рт. ст., ЭПО 1,35 см².

5.3. Анализ выживаемости

Выживаемость в течение одного года с момента имплантации протеза составила 95,4%. За 1 год наблюдения умерло 4 человека: на 1, 6, 8, 10 месяцах наблюдения (рис.20).

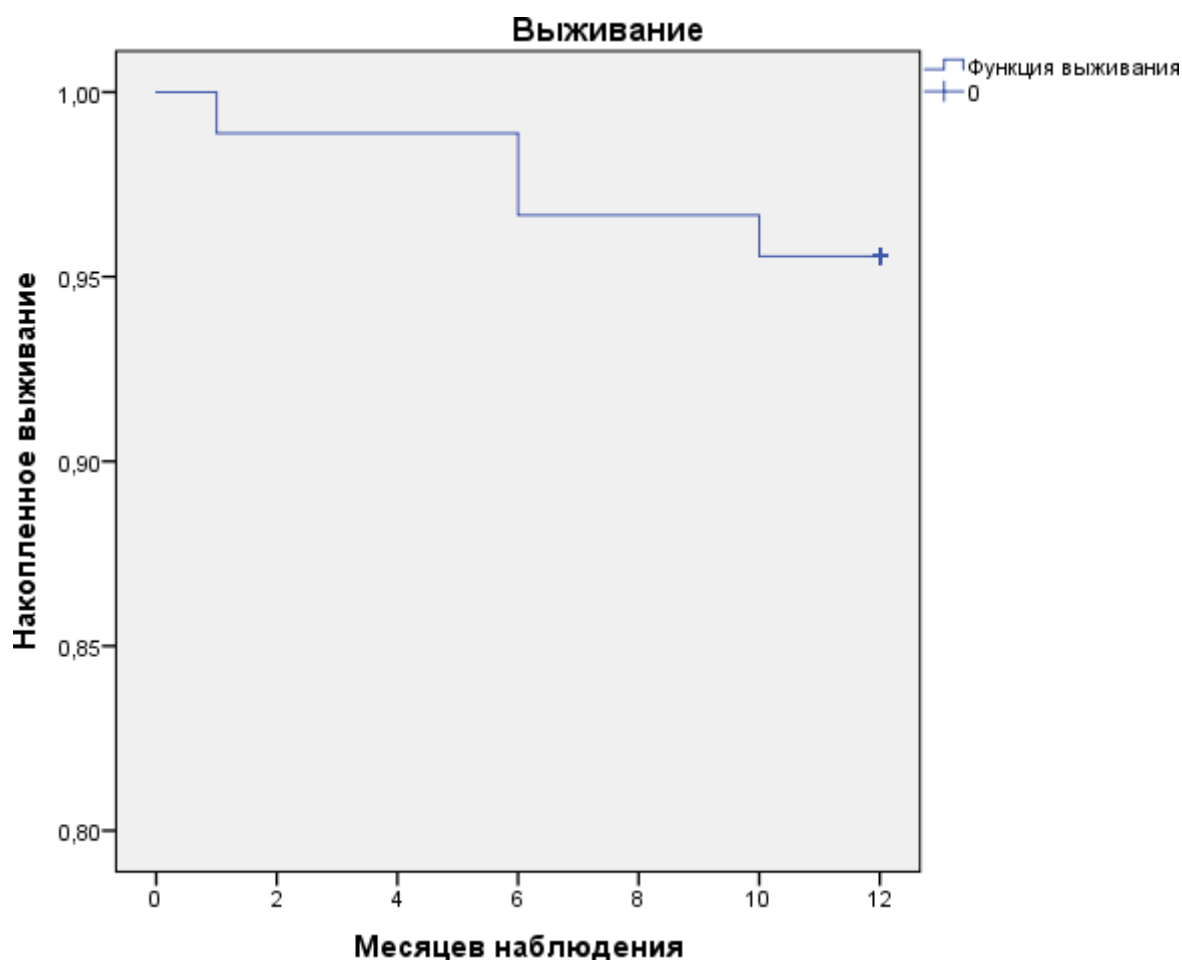


Рисунок 20. Кривая Каплан-Мейера выживаемость пациентов после имплантации МедИнж-БИО

В случае смерти в первый месяц после операции причиной стала передозировка варфарина из-за отсутствия самостоятельного контроля МНО пациентом. Развитие массивного внутреннего кровотечения привело к летальному исходу в результате геморрагического шока.

Среди причин смерти, не связанных с клапаном, чаще всего встречались онкологические заболевания, выявленные после операции (n=2). На десятом

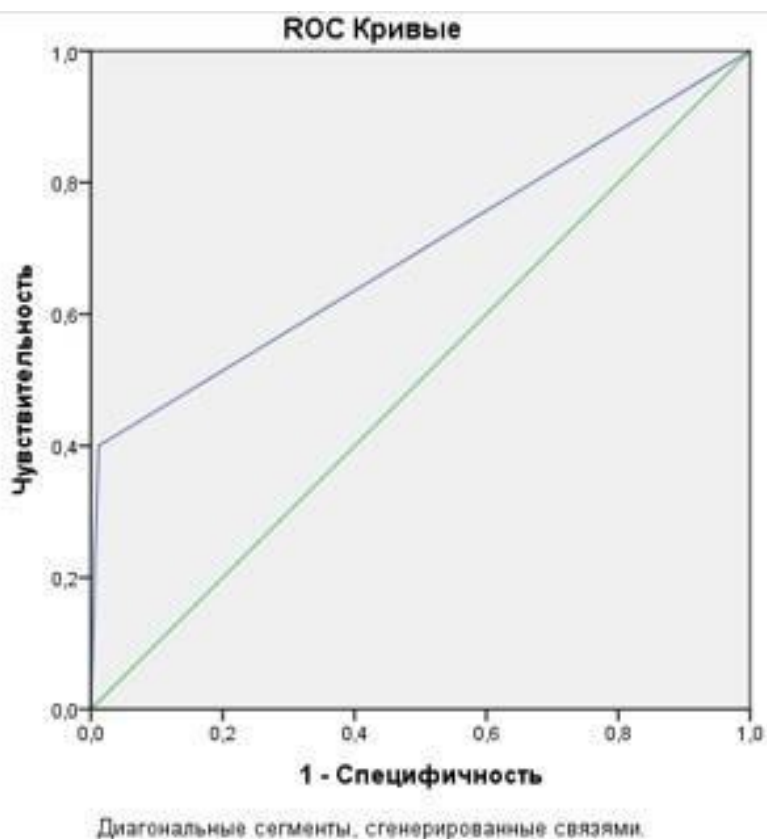
месяце наблюдения умерла пациентка от геморрагического инсульта (варфарин был отменен на 6-м месяце).

При построении однофакторной модели логистической регрессии (табл. 23) выявлен единственный предиктор летальности – проведение операций по поводу кровотечений в раннем послеоперационном периоде или вторичной хирургической обработки. Влияние эхокардиографических параметров на общую выживаемость за один год наблюдения не выявлено.

Таблица 23. Однофакторная регрессионная модель влияния предикторов на выживаемость

Предиктор	ОШ (ДИ 95%)	p-value
Пол	0,545 (0,274; 10,8)	0,561
Возраст	-0,118 (0,71; 1,11)	0,301
Ожирение	0,499 (0,26; 10,4)	0,595
Курение	1,414 (0,62; 27,2)	0,143
Ревизия, ВХО	4,037 (3,96; 811,9)	0,003
Осложненный п/о период	1,204 (0,32; 34,7)	0,314
iЭПО	1,008 (0,01; 788,1)	0,727
Средний градиент	-0,069 (0,81; 1,08)	0,36
Пиковый градиент	0,027 (0,9; 1,1)	0,508
КДО	-0,004 (0,96; 1,03)	0,805
КСО	0,031 (0,94; 1,13)	0,522

При проведении ROC-анализа значимых факторов на летальность не выявлено (рис. 21). По всей вероятности, это имеет закономерную связь с тем, что смерть наступила в результате прогрессирования сопутствующей патологии.



Площадь под кривой

Переменные результата проверки: Ревизия, ВХО

Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая знч. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,694	0,149	,146	,401	,987

Рисунок 21. ROC-кривая оценки влияния проведения операций по поводу хирургических осложнений на выживаемость

5.4. Анализ осложнений за 1-й год наблюдения

В структуру послеоперационных клапанассоциированных осложнений были включены следующие состояния: инсульт, протезный эндокардит, кровотечения, инфаркт миокарда (ИМ), имплантация ЭКС по поводу развития АВ блокады 3-й степени (рис.22).

Случаев протезного эндокардита не зафиксировано.

Нарушения мозгового кровообращения произошли у 4 пациентов, один из которых был летальным, и описан в предыдущей части. Остальные ОНМК по

ишемическому типу произошли на 6-м (1 пациент) и 10-м месяце (2 пациента) наблюдения. При этом у пациентов отсутствуют признаки дисфункции протеза.

Одному пациенту на 3-м месяце наблюдения имплантирован ЭКС в связи с развитием АВ-блокады 3-й степени.

Более в течение года неблагоприятных событий не зафиксировано. Таким образом, свобода от клапанассоциированных осложнений составила 94,5%.

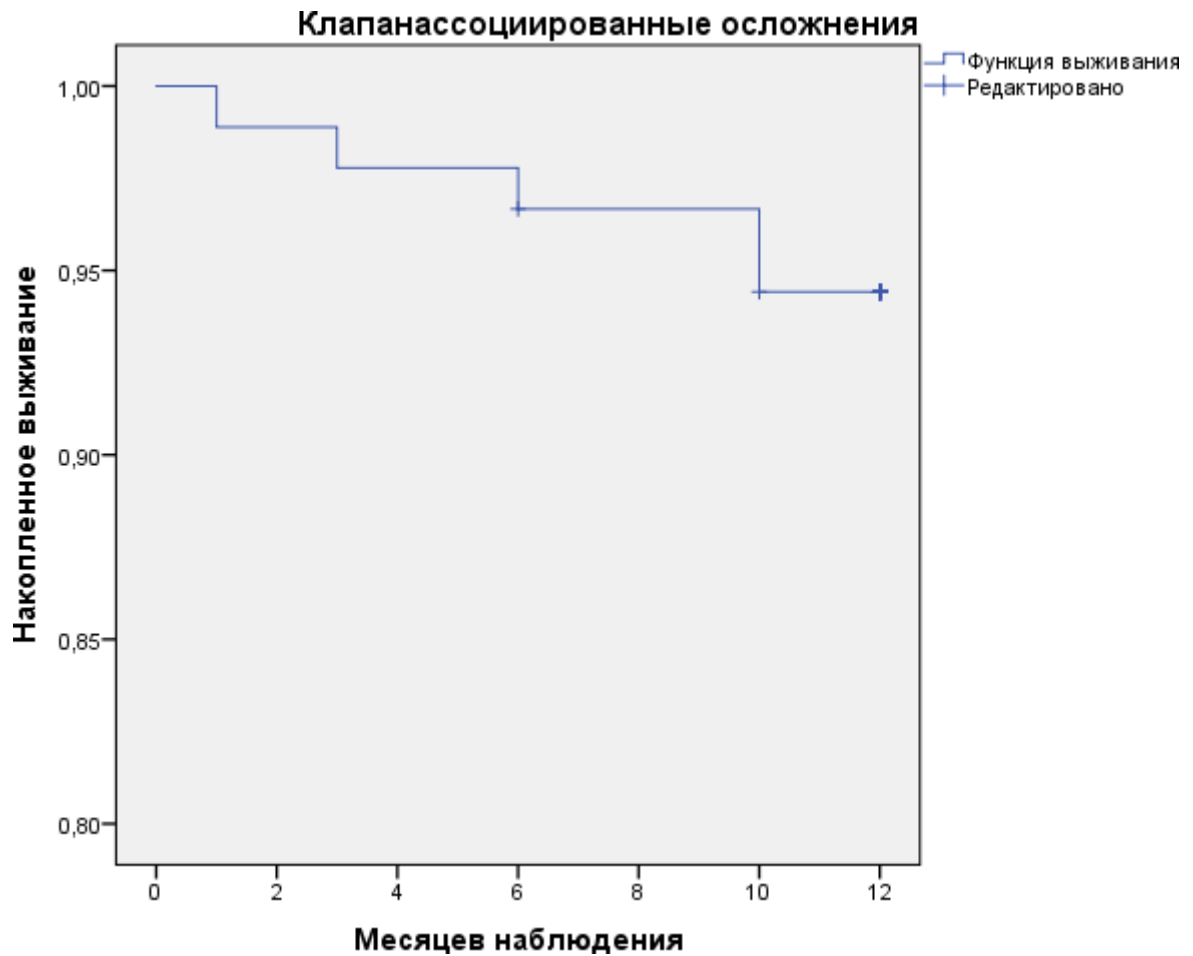


Рисунок 22. Кривая Капланна-Майера развитие осложнений за 1-й год наблюдения

Модель однофакторной логистической регрессии не выявила предикторов развития осложнений (табл.24).

Таблица 24. Однофакторная логистическая модель влияния на осложнения в годичном периоде наблюдения

Предиктор	ОШ (ДИ 95%)	p
Пол	0,68 (0,44; 8,8)	0,373
Курение	0,679 (0,36; 10,9)	0,437
Ожирение	0,631 (0,422; 8,38)	0,408
Осложненный п/о период	0,606 (0,19; 17,5)	0,598
Пиковый градиент	0,13 (-0,96; 1,07)	0,67
Средний градиент	0,26 (-0,93; 1,13)	0,592
ТШХ	-0,003 (-0,99; 1,0)	0,536

Годичные результаты наблюдения за больными после ПАК с использованием каркасного ксеноперикардального протеза МедИнж-БИО являются удовлетворительными. При проведенном анализе не выявлено ухудшения гемодинамических характеристик протеза. Отмечено объективное улучшение качества жизни пациентов по данным анкетирования SF-36, а также снижение функционального класса ХСН по результатам ТШХ и снижению уровня NT-proBNP. Общая летальность составила 4,4%. Осложнения в течение всего срока наблюдения после операции составили 5,5%.

Глава 6. Обсуждение

Частота встречаемости клапанных заболеваний возрастает ежегодно. Стоит отметить, что доля приобретённых пороков сердца у взрослого населения увеличивается за счет дегенеративных изменений клапанного аппарата. Современные рекомендации по лечению стеноза аортального клапана, вне зависимости от причины его возникновения, сводятся к хирургическому лечению [4, 81]. С середины прошлого века, с момента первой попытки коррекции порока сердца, предлагаются различные виды искусственных клапанов сердца [62, 23, 125]. При поисках идеальной замены были разработаны и имплантированы различные типы протезов [22–28]. В настоящее время для коррекции пороков аортального клапана используются механические двустворчатые протезы и биологические протезы, изготовленные из ксеноперикарда крупного рогатого скота или из створок свиного аортального клапана.

Согласно рекомендациям ESC/EACTS 2017 г. по хирургическому лечению приобретенных пороков сердца, следует отдавать предпочтение по имплантации биопротезов в аортальную позицию у пациентов старше 65 лет [4]. Вследствие увеличения средней продолжительности жизни и общего старения населения доля ежегодно используемых биологических клапанов сердца возрастает. Так, в Германии в 2010 г. среди всех имплантированных протезов 84% были биологическими. К 2019 г. доля установленных биоклапанов в Германии возросла до 90% [126]. Согласно данным статистики, количество биопротезов сердца, имплантированных в аортальную позицию, в Российской Федерации в 2018 г. составило 21% от общего числа операций на аортальном клапане. Тогда как в 2006 г. доля искусственных биологических клапанов составляла только 4% [54].

Существует также группа пациентов 55–65 лет «серой зоны», в которой выбор типа (механический/биологический) протеза остается на усмотрение хирурга и пациента, так как четко не прописана в рекомендациях. Нарастающая популярность применения именно биологических протезов даже у лиц

молодого возраста [2] происходит, так как имеется возможность менее травматичной, повторной замены клапана в случае его дисфункции. Технология имплантации «клапан-в-клапан» при дегенерации биопротеза с использованием транскатетерных систем доставки применяется все чаще и показывает хорошие результаты [126, 127].

Разработка новых моделей биологических протезов направлена в первую очередь на улучшение стойкости биоматериала к дегенерации, а также на удобство имплантации устройства, снижение доли ППН. Составной каркасный ксеноперикардиальный протез МедИнж-БИО с системой «easy change» разработан ЗАО НПП МедИнж г. Пенза. Отличительной особенностью ксеноперикардиального клапана является особая конструкция манжеты, имеющая разжимной элемент. Это позволяет сначала имплантировать манжету в ФК АК, затем установить в нее биологический протез. Таким образом, формируется несколько преимуществ использования такой технологии при протезировании клапана. Во-первых, отсроченная установка запирающего элемента обеспечивает удобство при завязывании узлов на нитях, фиксирующих манжету к фиброзному кольцу клапана сердца, что особенно актуально при имплантации биологических протезов, имеющих высокие стойки, в аортальную позицию. Во-вторых, система «easy change» облегчает доступ к подклапанным структурам и позволяет устранить дефекты имплантации, убрать выступающие в поток крови структуры до установки клапана сердца. Появляется возможность всестороннего контроля качества прилегания манжеты к фиброзному кольцу. В-третьих, исключается риск повреждения ксеноперикардиальной части протеза при фиксации пришивного кольца. Также во время имплантации манжеты биологический протез отмывается от консервирующего раствора, что экономит время операции. Однако отмечается особенность конструкции, что может влиять на гемодинамические характеристики клапана.

Ксеноперикардиальный протез АК МедИнж-БИО с системой «easy change» был впервые имплантирован в 2016 г. в кардиохирургическом отделении №1 НИИ кардиологии Томского НИМЦ [7].

Целью настоящего исследования была оценка гемодинамической и клинической эффективности применения нового каркасного ксеноперикардиального протеза с системой «easy change» в аортальной позиции.

В исследование включен 91 пациент, которым с 2017 по 2020 г. выполнено протезирование аортального клапана с использованием биологического протеза МедИнж-БИО.

Средний возраст пациентов $69,7 \pm 4,3$ лет, обследованы 48 мужчин и 43 женщины. ФК ХСН III по NYHA и выше исходно зафиксирован у 66 человек. Преимущественным сочетанным заболеванием была ишемическая болезнь сердца с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий (32 пациента), им проведена сочетанная операция ПАК+КШ. Основной фоновой патологией была гипертоническая болезнь 3-й стадии – 88 человек (97%). Самым распространенным сопутствующим диагнозом была ХОБЛ – 11 человек (12%). Средний риск осложнений по EuroSCORE II составил $1,96 \pm 0,9\%$.

В литературе описано влияние продолжительного времени окклюзии аорты и ИК на развитие осложнений в послеоперационном периоде, а также на выживаемость пациентов при протезировании аортального клапана. В исследовании К. Iino et al., посвященном изучению предикторов неблагоприятных событий при изолированном ПАК, время пережатия аорты более 150 минут оказывало значимое влияние на выживаемость и развитие осложнений. При этом среднее время ИК при анализе базы данных Японии по сердечно-сосудистой хирургии, по данным этих же авторов, составило 137 ± 48 минут, время окклюзии аорты 96 ± 33 минут [128]. В нашем исследовании время пережатия аорты и ИК при операции изолированного ПАК с использованием протеза МедИнж-БИО было меньше, чем у японских коллег, и в среднем составило $71,47 \pm 19,9$ и $92,39 \pm 22,3$ минут соответственно. Следовательно,

особая конструкция исследуемого биологического протеза не удлиняет время основного этапа операции.

Госпитальная летальность составила 1% (ПАК+КШ) от причин, не связанных с клапаном. По данным ежегодного отчета о состоянии кардиохирургии в Германии за 2019 г., общая летальность при изолированном ПАК составила 3%, при сочетанной операции ПАК+КШ 4,3% [126].

Анализ осложнений в послеоперационном периоде показал, что наиболее частым является нарушение ритма и проводимости: пароксизмальная форма ФП развилась у 15,4% пациентов и была купирована медикаментозно, трем прооперированным (3,3%) имплантирован ЭКС в связи с развитием АВ-блокады. А. Klapkowski et al. опубликовал данные о необходимости установки постоянного искусственного водителя ритма после изолированного ПАК в 6,9% случаев [129].

Основной задачей работы была оценка гемодинамической эффективности биологического протеза с новой системой «easy change». Проведенный анализ непосредственных эхокардиографических результатов показал значимое снижение пикового и среднего градиентов давления ($p=0,001$). Среднее значение пикового и среднего градиента давления составило $35,6\pm 10,1$ и $17,9\pm 5,6$ мм рт. ст. соответственно. Средняя ЭПО протеза аортального клапана МедИнж-БИО в исследуемой группе равна $1,2\pm 0,3$ см². В современной литературе существует множество схожих исследований, посвященных оценке эхокардиографических показателей различных биологических клапанов. По данным Караськова А.М. и соавт. при сравнении гемодинамических характеристик искусственных клапанов сердца ЮниЛайн и БиоЛАБ пиковый градиент давления на обоих протезах составил 20 ± 6 мм рт. ст. [130]. Авторы получили незначительные различия в средних градиентах, так, в группе ЮниЛайн он составил 10 ± 4 мм рт. ст. и $10\pm 3,5$ мм рт. ст. в группе БиоЛАБ. ЭПО аортальных протезов ЮниЛайн составила $2,3\pm 1$ ($1,9 - 2,9$) см², протезов БиоЛАБ $2,6\pm 0,2$ ($2,1 - 3,2$) см² [130]. Столь заметная разница между гемодинамическими показателями протеза МедИнж-БИО, полученными в

настоящем исследовании, и данными, полученными Караськовым А.М. и соавт. при исследовании других отечественных протезов, возможно, связана с двумя факторами. Первый – конструктивные особенности клапана с системой «easy change». Возможность имплантации манжеты отдельно от запирающего элемента ограничивает использование «мягких» материалов, таких как полипропилен, основной материал каркаса протезов ЮниЛайн. Жесткие стойки протеза значительно влияют на гемодинамические характеристики протеза МедИнж-БИО. Также сложная составная конструкция протеза весьма массивна, что уменьшает ЭПО в сравнении с монолитными каркасными протезами БиоЛАБ. Второй фактор, влияющий на различие гемодинамических характеристик протезов МедИнж-БИО и ЮниЛайн, – различная обработка ксеноткани. Использование эпоксидных соединений для консервации перикарда имеет весьма противоречивые данные. В ранние сроки после операции гемодинамические показатели существенно лучше (ЮниЛайн), чем у протезов с «классической» обработкой глутаровым альдегидом. Однако долгосрочные результаты показывают увеличение риска структурной дегенерации протеза [131].

В исследовании гемодинамических характеристик клапанов Carpentier-Edwards Perimount в зарубежной литературе в раннем послеоперационном периоде средний градиент на протезе аортального клапана оказывается равным $15,5 \pm 4,8$ мм рт. ст. [132]. Учитывая ранее изложенные конструктивные особенности протеза МедИнж-БИО, можно сказать о том, что показатели гемодинамики сопоставимы с общеизвестным протезом Carpentier-Edwards Perimount.

Для подтверждения гемодинамической эффективности нового ксеноперикардального протеза МедИнж-БИО нами проведен сравнительный анализ непосредственных эхокардиографических характеристик между исследуемым протезом и широко известным протезом Hancock II. Анализ полученных данных не выявил достоверных различий между группами. Опираясь на это, нами сделан вывод, что новые отечественные протезы с

системой «easy change» корректируют внутрисердечную гемодинамику сопоставимо с общепризнанными протезами.

При оценке эхокардиографических показателей через один год после имплантации протеза не было получено статистически значимой разницы между величиной транспротезного градиента в сравнении с показателями на 10-е сутки после операции. При этом получены данные о снижении степени гипертрофии миокарда ($p=0,001$), оцененной по таким параметрам, как ММ ЛЖ, ИММ ЛЖ, МЖП. Независимым предиктором отдаленной выживаемости, по данным A. Ali et al., является динамика регресса гипертрофии миокарда левого желудочка после протезирования аортального клапана у пациентов с аортальным стенозом [128]. В исследовании о протезировании аортального клапана с использованием протеза 3f Enable, проведенном G. Concistrè et al., описаны показатели, сопоставимые с нашими данными. При коррекции аортального стеноза за 6 месяцев ММ снизилась с $260\pm 85,7$ г до $210\pm 69,1$ ($p=0,003$), ИММ уменьшился до $118,1\pm 39,8$ ($p=0,003$) [133].

При проведении корреляционного анализа нами обнаружены взаимосвязи между величиной градиента давления и такими эхокардиографическими показателями, как диастолический объем левого желудочка через 1 год после операции, эффективная площадь отверстия клапана и выбранный размер протеза.

Линейный регрессионный анализ выявил, что у пациентов с диагнозом фибрилляцией предсердий через 1 год после операции показатели пикового и среднего градиента давления ниже, чем у остальных в группе.

В нашем исследовании выявлено достоверное увеличение качества жизни через один год после операции и, согласно стандартному опроснику SF36, снижение функционального класса ХСН. При построении многофакторной модели регрессии было выявлено, что пациенты мужского пола имеют больший балл по всем категориям опросника. При этом не отмечено влияния гемодинамических показателей протеза на качество жизни и функциональный класс ХСН в годичном периоде. Полученные нами результаты находят

подтверждение в литературных источниках, так, при сравнении результатов после имплантации протезов ЮниЛайн и БиоЛАБ-Моно авторами было выявлено улучшение качества жизни (опросник SF36), но не найдена взаимосвязь с транспротезными градиентами [134].

Оценка годичной выживаемости показала, что за четырехлетний период проведения исследования общая летальность составила 4,4%. При проведении ROC-анализа значимых факторов на летальность не выявлено. Вероятно, такая закономерность прослеживается в связи с тем, что смерть в большинстве случаев наступила в результате прогрессирования сопутствующей патологии. В зарубежной литературе общая выживаемость после ПАК с использованием биологических протезов Hancock II составляет 93,2% [44].

Таким образом, можно заключить, что новый отечественный составной ксеноперикардальный протез МедИнж-БИО с системой «easy change» показал хорошие гемодинамические и клинические результаты при имплантации в аортальную позицию и может применяться в клинической практике наравне с другими биологическими клапанами.

Ограничения исследования

Безусловно, наша работа имеет ряд объективных ограничений. Во-первых, исследование является нерандомизированным, одноцентровым.

Во-вторых, операции по имплантации клапана проводились разными хирургами. Однако репрезентативность результатов вытекает из того, что исходный статус пациентов был одинаков.

В-третьих, период наблюдения за пациентами является слишком коротким для того, чтобы оценить устойчивость протеза к структурной дегенерации и возможность реимплантации с использованием системы «easy change». Анализ этого показателя не был включен в задачи проводимой работы.

Заключение

Подводя итог вышесказанному, можно отметить, что коррекция порока аортального клапана с использованием современных моделей биологических протезов, независимо от их конструктивных особенностей, позволяет добиться адекватной внутрисердечной гемодинамики у пожилых пациентов. При имплантации биопротеза в аортальную позицию имеется ряд существенных преимуществ: схожий с физиологичным центральный поток крови, отсутствие акустического дискомфорта и необходимости в пожизненном приеме антикоагулянтов, меньшая травма крови, возможность использования процедуры «клапан в клапан» в случае его дисфункции.

В настоящее время применение биопротезов у пациентов старшей возрастной группы остается стандартом хирургического лечения, и внедрение новых технологий позволяет расширить выбор модели протеза как для пациентов, так и для хирургов.

Выводы

1. Составной каркасный ксеноперикардальный протез МедИнж-БИО при имплантации в аортальную позицию имеет удовлетворительные гемодинамические характеристики.
2. В течение первого года после коррекции дегенеративного стеноза аортального клапана с использованием нового протеза снижаются эхокардиографические показатели гипертрофии миокарда: толщина межжелудочковой перегородки уменьшилась на 10,7%, масса миокарда на 19,5%, индекс массы миокарда на 16,4%
3. При сравнении непосредственных результатов имплантации протеза МедИнж-БИО и протеза Hancock II не получено статистически значимой разницы.

4. Протезирование аортального клапана с использованием биологического протеза МедИнж-БИО повышает качество жизни у пациентов старше 65 лет.
5. За 12 месяцев после имплантации протеза МедИнж-БИО в аортальную позицию при лечении дегенеративного стеноза у пациентов старше 65 лет снижается выраженность хронической сердечной недостаточности.
6. Выживаемость при имплантации протеза МедИнж-БИО в аортальную позицию в течение 1 года наблюдения составила 95,4%. Свобода от основных клапанзависимых осложнений (протезный эндокардит, кровотечения, инфаркт миокарда, имплантация ЭКС по поводу развития АВ блокады 3 степени) - 94,5%.

Практические рекомендации

1. Применение каркасного ксеноперикардального протеза с МедИнж-БИО рекомендовано для коррекции дегенеративного стеноза аортального клапана у пациентов старше 65 лет.
2. Гемодинамическую эффективность и ремоделирование левого желудочка при имплантации нового каркасного ксеноперикардального протеза МедИнж-БИО в аортальную позицию рационально оценивать через один год после операции.

Список литературы

1. Reynolds M.R. PARTNER Investigators. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results of the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial (Cohort A) / M.R. Reynolds, E.A. Magnuson, Y. Lei et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Dec 25. – Vol. 60 (25). – P. 2683–2692. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.018. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23122802.
2. Ruel M. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults / M. Ruel, A. Kulik, B.K. Lam et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2005. – V. 27. – P. 425–433.
3. Blokzijl F. The impact of surgical aortic valve replacement on quality of life—a multicenter study / F. Blokzijl, S. Houterman, van B.H.M. Straten et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2021. – Apr. – Vol. 161 (4). – P. 1204–1210.e7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.184. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31839233.
4. Baumgartner H. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner, V. Falk, J.J. Bax et al. // *Eur Heart J.* – 2017. – Sep 21. – Vol. 38 (36). – P. 2739–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391. PMID: 28886619.
5. Otto C.M. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / C.M. Otto, R.A. Nishimura, R.O. Bonow et al./ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *Circulation.* – 2021. – Feb 2. – Vol. 143 (5). – e35-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932. Epub 2020 Dec 17. Erratum in: *Circulation.* 2021 Feb 2;143(5):e228. PMID: 33332149.]
6. Протез клапана сердца биологический «МедИнж-БИО» Инструкция по применению.
7. Козлов Б.Н. Первый клинический опыт имплантации составного каркасного ксеноперикардального биопротеза в аортальную позицию / Б.Н. Козлов,

- К.А. Петлин, А.С. Пряхин и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 11. – № 3. – С. 41–45. DOI: <https://doi.org/10.17116/kardio201811341>.
8. Цукерман Г.И. Приобретенные пороки сердца и перикарда. – М.: Медицина, 1989.
 9. Rahimtoola S.H. Valvular heart disease / S.H. Rahimtoola, R.L. Frye // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – IV-24–IV–33.
 10. Нестеров А.И. Ревматизм. – Москва: Медицина, 1973. – 392 с. [Nesterov A.I. *Revmatizm [Rheumatism]* – Moscow: Medicina, 1973. – 392 p.]
 11. Насонова В.А. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки / В.А. Насонова, Н.Н. Кузьмина, Б.С. Белов // *Научно-практическая ревматология*. – 2004. – Vol. 42 (2). – P. 48–52.
 12. Kumar R.K. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years / R.K. Kumar, R. Tandon // *Indian J Med Res*. – 2013. – Vol. 137 (4). – P. 643–658.
 13. Grinberg M. Historical aspects of infective endocarditis / M. Grinberg, M.C. Solimene // *Rev Assoc Med Bras*. – 2011. – Vol. 57 (2). – P. 228–233.
 14. Laennec R. De l'auscultation mediate ou Traite du diagnostic des maladies des poumons et du coeur. – 1819. – Vol. 2. – P. 334
 15. Longcope W.T. Sir William Osler and bacterial endocarditis // *Bull Johns Hopkins Hosp*. – 1949. – Vol. 85. – P. 1.
 16. Tuffier T.E. Actuel de la Chirurgie Intrathoracique // *Surgery*. London: Congress Med. – 1913. – P. 247–327.
 17. Dutkowski P. Alexis Carrel: genius, innovator and ideologist / P. Dutkowski, de O. Rougemont, P.A. Clavien // *Am J Transplant*. – 2008. – Oct. – Vol. 8 (10). – P. 1998–2003. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02364.x. Epub 2008 Aug 22. PMID: 18727692.
 18. Smithy H.G. Experimental aortic valvulotomy: preliminary report / H.G. Smithy, E.F. Parker // *Surg Gynecol Obstet*. – 1947. – Vol. 34. – P. 625.
 19. Brock R.C. The arterial route to the aortic and pulmonary valves. The mitral route to the aortic valves // *Guys*. – 1950.

20. Hufnagel C.A. The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report / C.A. Hufnagel, W.P. Harvey // Bull Georgetown Univ Med Cent. – 1953. – Vol. 6 (3). – P. 60-1. PMID: 12997885
21. Ziemer G. Editors cardiac surgery operations on the heart and great vessels in adults and children 2017. Björk VO (1984) The development of the Björk-Shiley artificial heart valve / G. Ziemer, A. Haverich // Clin Physiol. – Vol. 4. – P. 1–4.
22. Harken D.E. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency / D.E. Harken, H.S. Soroff, W.J. Taylor et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1960. – Vol. 40. – P. 744.
23. Starr A. Mitral replacement: clinical experience with a ball valve prosthesis / A. Starr, L. Edwards // Ann Surg. – 1961. – Vol. 154. – P. 726–740.
24. Steele P. Platelet survival time following aortic valve replacement / P. Steele, H. Weily, H. Davies et al. // Circulation. – 1975. – Feb. – Vol. 51 (2). – P. 358–362. doi: 10.1161/01.cir.51.2.358. PMID: 1112016.
25. Slater S.D. Haemolysis with Björk-Shiley and Starr-Edwards prosthetic heart valves: a comparative study / S.D. Slater, I.A. Sallam, W.H. Bain et al. // Thorax. – 1974. – Nov. – Vol. 29 (6). – P. 624–632. doi: 10.1136/thx.29.6.624. PMID: 4450173; PMCID: PMC470215.
26. Björk V.O. The monostrut strength / V.O. Björk, D. Lindblom, A. Henze // Scand J Thorac Cardiovasc Surg. – 1985. – Vol. 19 (1). – P. 13–19. doi: 10.3109/14017438509102815. PMID: 4012237.
27. Emery R.W. Clinical and hemodynamic results with the St. Jude medical aortic valve prosthesis / R.W. Emery, R.W. Anderson, W.G. Lindsay et al. // Surg Forum. – 1979. – Vol. 30. – P. 235–238. PMID: 538605.
28. Молчанов А.Н. Результаты протезирования аортального клапана полнопроточным механическим протезом "МедИнж-СТ" / А.Н. Молчанов и соавт. // Медицинский альманах. – 2018. – №1 (52).
29. Neumann A. Heart valve engineering: decellularized allograft matrices in clinical practice / A. Neumann, S. Cebotari, I. Tudorache et al. // Biomed Tech (Berl). –

2013. – Oct. – Vol. 58 (5). – P. 453–456. doi: 10.1515/bmt-2012-0115. PMID: 23729596.
30. Robles A. Long-term assessment of aortic valve replacement with autologous pulmonary valve / A. Robles, M. Yanghan, J. Lan et al. // *Ann Thorac. Surg.* – 1985. – V. 39. – P. 238–242.
31. Ionescu M.I. Heart valve replacement with autologous fascia lata / M.I. Ionescu, D.N. Ross // *The Lancet.* – Vol. 294. – 7616. – P. 335–338.
32. Binet J.P. Implantation de valves hétérogènes dans le traitement des cardiopathies aortiques [Implantation of heterogenic valves in the treatment of aortic cardiopathies] / J.P. Binet, A. Carpentier, J. Langlois et al. // *C R Acad Hebd Seances Acad Sci D.* – 1965. – Dec 20. – Vol. 261 (25). – P. 5733–5734. French. PMID: 4955645.
33. Tanaka T. Use of a bioprosthesis, Carpentier-Edwards Mounted Xenograft / T. Tanaka, H. Hiratsuka, M. Matsumoto, K. Oara // *Kyobu Geka.* – 1974. – May. – Vol. 27 (5). – P. 339–340. Japanese. PMID: 4471957.
34. Carpentier A. Tissue valve preparation. The current status of cardiac surgery. – London, 1975. – P. 219–225.
35. Цукерман Г.И. Проблемы трансплантации алло- и ксеноклапанов сердца / Г.И. Цукерман, В.А. Быкова, М.А. Фролова и др. // *Экпер. хир. и анест.* – 1971. – №4. – С. 13–19.
36. Al-Janabi N. Viability of homografts and problems of long-term storage. // *The current status of cardiac surgery.* – London, 1975. – P. 209–214.
37. Angel W.W. A five-year study of viable aortic valve homograft / W.W. Angel, N.E. Shumway, J.C. Kosek // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1972 – V. 64. – P. 329–339.
38. Wallace R.B. The use of aortic homografts for aortic valve replacement. // *Biological tissue in heart valve replacement.* – London. – 1972. – P. 333–348.
39. Carpentier A. From valvular xenograft to valvular bioprosthesis (1965–1977) // *Med. Instrum.* – 1977. – V. 11. – P. 98–101.

40. Carpentier A. From xenograft valve to valvular xenobioprosthesis. // Proc. Symp. On Bioprosthetic Cardiac Valve. – Munich, 1979. – P. 1–17.
41. Carpentier A. The concept of bioprosthesis. // Thoraxchirurgie. – 1971. – Bd. 19. – P. 379–383
42. Caporali E. Hemodynamic performance and clinical outcome of pericardial Perimount Magna and Porcine Hancock-II valves in aortic position / E. Caporali, R. Bonato, C. Klersy, E. Ferrari // J Card Surg. – 2019. – Oct. – Vol. 34 (10). – P. 1055–1061. doi: 10.1111/jocs.14212. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31389647.
43. Webb J. A comparison of early redo surgery rates in Mosaic porcine and Perimount bovine pericardial valves / J. Webb, D. Parkin, K. Tøndel et al. // Eur J Cardiothorac Surg. – 2018. – Oct 1. – Vol. 54 (4). – P. 724–728. doi: 10.1093/ejcts/ezy113. Erratum in: Eur J Cardiothorac Surg. 2018 Jun 1;53(6):1301. PMID: 29579171.
44. Либби П. Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине: Т.1. / П. Либби, Р.О. Боноу, Д.Л. Манн, Д.П. Зайпс. – Издательство: Рид Элсивер, 2010. ISBN: 978-5-91713-061-3.
45. Fried L.P. The cardiovascular health study: Design and rationale / L.P. Fried, N.O. Borhani, P. Enright et al. // Annals of epidemiology. – 1991. – Vol. 1 (3). – P. 263–276. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(91\)90005-W](https://doi.org/10.1016/1047-2797(91)90005-W).
46. Nkomo V.T. Burden of valvular heart diseases: a population-based study / V.T. Nkomo, J.M. Gardin, T.N. Skelton et al. // Lancet. – 2006. – Vol. 368 (9540). – P. 1005–1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
47. Shah A.M. Valvular heart disease in older adults: seeking an ounce of prevention / A.M. Shah, S.D. Solomon // Eur Heart J. – 2016. – Dec 14. – Vol. 37 (47). – P. 3523–3524. doi: 10.1093/eurheartj/ehw354. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27590452; PMCID: PMC5216200.
48. Berry C. The changing course of aortic valve disease in Scotland: temporal trends in hospitalizations and mortality and prognostic importance of aortic stenosis / C. Berry, S.M. Lloyd, Y. Wang et al. // European Heart Journal. – Vol. 34. –

Issue 21. – 1 June 2013. – P. 1538–1547.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs339>.

- 49.Гринин В.М. Демографическое старение в России на современном этапе / В.М. Гринин, Э.И. Шестемирова // Вестник РАМН. – 2015. – Vol. 70 (3). – P. 348–354. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1332.
- 50.Shang M. Progression of aortic stenosis in patients with bicuspid aortic valve / M. Shang, A. Kahler-Quesada, M. Mori et al. // J Card Surg. – 2021. – Dec. – Vol. 36 (12). – P. 4665–4672. doi: 10.1111/jocs.16026. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34585444.
- 51.Nishimura R.A. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow et al. // Circulation. – 2017. – Jun 20. – Vol. 135 (25). – P. e1159-e1195. doi: 10.1161/CIR.0000000000000503. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28298458.
- 52.Baron I.B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease / I.B. Baron, G. Butchart, E. Delahaye // European heart journal. – 2003. – Vol. 24. – P. 1231–1243. 10.1016/S0195-668X(03)00201-X.
- 53.Berry C. The changing course of aortic valve disease in Scotland: temporal trends in hospitalizations and mortality and prognostic importance of aortic stenosis / C. Berry, S.M. Lloyd, Y. Wang et al. // Eur Heart J. – 2013. – Jun. – Vol. 34 (21). – P. 1538–1547. doi: 10.1093/eurheartj/ehs339. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23111418.
- 54.Сердечно-сосудистая хирургия / под ред. Л.А. Бокерия. – 2019. М.: НМИЦССХ им. А.Н.Бакулева Минздрава России, 2020. – 294 с.
- 55.Shahian D.M. The society of thoracic surgeons national database / D.M. Shahian, J.P. Jacobs, F.H. Edwards et al. // Heart. – 2013. – Oct. – Vol. 99 (20). – P. 1494–1501. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303456. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23335498.

56. Sengupta P.P. Emerging trends in CV flow visualization / P.P. Sengupta, G. Pedrizzetti, P.J. Kilner et al. // *JACC. Cardiovascular imaging*. – 2012. – Vol. 5 (3). – P. 305–316.
57. Masri A. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review / A. Masri, L.G. Svensson, B.P. Griffin, M.Y. Desai // *Heart*. – 2017. – Sep. – Vol. 103 (17). – P. 1323–1330. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309916. Epub 2017 May 10. PMID: 28490615.
58. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз: век изучения // *Современная ревматология*. – 2007. – № 1. – С. 20–25.
59. Tintut Y. Lipoproteins in cardiovascular calcification: potential targets and challenges / Y. Tintut, J.J. Hsu, L.L. Demer // *Front Cardiovasc Med*. – 2018. – Vol. 5. – P. 172. Published 2018 Nov 23. doi:10.3389/fcvm.2018.00172.
60. Reustle A. Role of p38 MAPK in atherosclerosis and aortic valve sclerosis / A. Reustle, M. Torzewski // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19 (12). – P. 3761. Published 2018 Nov 27. doi:10.3390/ijms19123761.
61. Weber C. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options / C. Weber, H. Noels // *Nat Med*. – 2011. – Vol. 17 (11). – P. 1410–1422. Published 2011 Nov 7. doi:10.1038/nm.25383. doi:10.1038/nrdp.2016.6.
62. Smithy H.G. Experimental aortic valvulotomy: preliminary report / H.G. Smithy, E.F. Parker // *Surg Gynecol Obstet*. – 1947. – Vol. 34. – P. 625.
63. Lindman B.R. Calcific aortic stenosis / B.R. Lindman, M.A. Clavel, P. Mathieu et al. // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016. – Vol. 2. – P. 16006. Published 2016 Mar 3. doi:10.1038/nrdp.2016.6.
64. McLaren J.E. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: Implications for cardiovascular disease therapy / J.E. McLaren, D.R. Michael, T.G. Ashlin, D.P. Ramji // *Progress in Lipid Research*. – Vol. 50. – Issue 4. – 2011. – P. 331–347. ISSN 0163-7827, <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.04.002.6>. doi:10.1038/nrdp.2016.6.
65. Wolfs I.M. Differentiation factors and cytokines in the atherosclerotic plaque micro-environment as a trigger for macrophage polarization / I.M. Wolfs,

- M.M. Donners, M.P. de Winther // *Thromb Haemost.* – 2011. – Nov. – Vol. 106 (5). – P. 763–771. doi: 10.1160/TH11-05-0320. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21947328.
66. Pal S.N. Osteo-progenitors in vascular calcification / S.N. Pal, J. Golledge // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* – 2011. – Vol. 18. – Issue 7. – P. 551–559. Released July 22, 2011, [Advance publication] Released May 06, 2011, Online ISSN 1880-3873, Print ISSN 1340-3478, <https://doi.org/10.5551/jat.8656>.
67. Leszczynska A. Vascular calcification: Is it rather a stem progenitor cells driven phenomenon? / A. Leszczynska, J.M. Murphy // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2018. – Vol. 6. – P. 1–8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00010>.
68. Wang W. Mesenchymal stem cells recruited by active TGF β contribute to osteogenic vascular calcification / W. Wang, C. Li, L. Pang et al. // *Stem Cells Dev.* – 2014. – Vol. 23 (12). – P. 1392–1404. doi:10.1089/scd.2013.0528
69. Yao J. Shifting osteogenesis in vascular calcification / J. Yao, X. Wu, X. Qiao et al. // *JCI Insight.* – 2021. – May 24. – Vol. 6 (10). – P. e143023. doi: 10.1172/jci.insight.143023. PMID: 33848269; PMCID: PMC8262274.
70. Ross J.Jr. Aortic stenosis / J.Jr. Ross, E. Braunwald // *Circulation.* – 1968. – Vol. 38. – P. 61–67.
71. Schwarz F. The effect of aortic valve replacement on survival / F. Schwarz, P. Baumann, J. Manthey et al. // *Circulation.* – 1982. – Vol. 66. – P. 1105–1110.
72. Turina J. Spontaneous course of aortic valve disease / J. Turina, O. Hess, F. Sepulcri, H.P. Krayenbuehl // *Eur Heart J.* – 1987. – Vol. 8. – P. 471–483.
73. Horstkotte D. The natural history of aortic valvestenosis / D. Horstkotte, F. Loogen // *Eur Heart J.* – 1988. – Vol. 9. – Suppl E:57–64.
74. Kelly T.A. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis / T.A. Kelly, R.M. Rothbart, C.M. Cooper et al. // *Am J Cardiol.* – 1988. – Vol. 61. – P. 123–130.

75. Sprigings D.C. How should we manage symptomatic aortic stenosis in the patient who is 80 or older? / D.C. Sprigings, J.C. Forfar // *Br Heart J.* – 1995. – Vol. 74. – P. 481–484.
76. Iivanainen A.M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly / A.M. Iivanainen, M. Lindroos, R. Tilvis et al. // *Am J Cardiol.* – 1996. – Vol. 78. – P. 97–101.
77. Munt B. Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome / B. Munt, M.E. Legget, C.D. Kraft et al. // *Am Heart J.* – 1999. – Vol. 137. – P. 298–306.
78. Chair B.H. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography / B.H. Chair, H.J. Co-Chair, J. Bermejo et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2017. – Vol. 18 (3). – P. 254–275. doi:10.1093/ehjci/jew335.
79. Smith M.D. Value and limitations of continuous-wave Doppler echocardiography in estimating severity of valvular stenosis / M.D. Smith, O.L. Kwan, A.N. DeMaria // *J Am Med Assoc.* – 1986. – Vol. 255. – P. 3145–3151.
80. Baumgartner H. ‘Overestimation’ of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery / H. Baumgartner, T. Stefenelli, J. Niederberger et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 1655–1661.
81. Green G.R. Continuing dilemmas concerning aortic valve replacement in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction / G.R. Green, D.C. Miller // *J Heart Valve Dis.* – 1997. – Nov. – Vol. 6 (6). – P. 562–579. PMID: 9427121.
82. Nishimura R.A. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory / R.A. Nishimura, J.A. Grantham, H.M. Connolly et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 809–813.
83. Ruwhof C. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – № 47. – P. 23–37.

84. Cioffi G. Prognostic value of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis / G. Cioffi, P. Faggiano, E. Vizzardi et al. // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – P. 301–307.
85. Lancellotti P. Impact of global left ventricular afterload on left ventricular function in asymptomatic severe aortic stenosis: a two-dimensional speckle-tracking study / P. Lancellotti, E. Donal, J. Magne et al. // *Eur J Echocardiogr*. – 2010. – Vol. 11. – P. 537–543.
86. Delgado V. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement / V. Delgado, L.F. Tops, R.J. van Bommel et al. // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30. – P. 3037–3047.
87. Kempny A. Longitudinal left ventricular 2D strain is superior to ejection fraction in predicting myocardial recovery and symptomatic improvement after aortic valve implantation / A. Kempny, G.P. Diller, G. Kaleschke et al. // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 167. – P. 2239–2243.
88. Maciver D.H. A novel mechanism of heart failure with normal ejection fraction / D.H. Maciver, M. Townsend // *Heart*. – 2008. – Vol. 94. – P. 446–9 65–68.
89. Nishimura R.A. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow et al // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63. – P. e57–e185
90. Saikrishnan N. Accurate assessment of aortic stenosis a review of diagnostic modalities and hemodynamics / N. Saikrishnan, G. Kumar, F.J. Sawaya et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 244–253.
91. Alkadhi H. Aortic stenosis: comparative evaluation of 16-detector row CT and echocardiography / H. Alkadhi, S. Wildermuth, A. Plass et al. // *Radiology*. – 2006. – Vol. 240. – P. 47–55.
92. Shah R.G. Aortic valve area: meta-analysis of diagnostic performance of multi-detector computed tomography for aortic valve area measurements as compared

- to transthoracic echocardiography / Shah R.G., Novaro G.M., Blandon R.J. et al. // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2009. – Vol. 25. – P. 601–609.
93. Cawley P.J. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation / P.J. Cawley, J.H. Maki, C.M. Otto // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 468–478.
94. Cranney G.B. Left ventricular volume measurement using cardiac axis nuclear magnetic resonance imaging. Validation by calibrated ventricular angiography / G.B. Cranney, C.S. Lotan, L. Dean et al. // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82. – P. 154–163.
95. Poostizadeh A. Considerations for prostheses choice in multiple valve surgery / A. Poostizadeh, W.R.E. Jamieson, A.I. Munro et al. // *J Cardiothorac Surg*. – 2021. – Sep 16. – Vol. 16 (1). – P. 262. doi: 10.1186/s13019-021-01631-7. PMID: 34530898; PMCID: PMC8447611.
96. Kytö V. Mechanical versus biologic prostheses for surgical aortic valve replacement in patients aged 50 to 70 / V. Kytö, J. Sipilä, E. Ahtela et al. // *Ann Thorac Surg*. – 2020. – Jul. – Vol. 110 (1). – P. 102–110. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.027. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31786289.
97. Рогулина Н.В. Механические и биологические протезы в хирургии изолированного порока аортального клапана / Н.В. Рогулина, Ю.Н. Одаренко, С.Г. Кокорин, Л.С. Барбараш // *ЕКЖ*. – 2016. – № 3.
98. Casabona R. Stentless porcine and pericardial valve in aortic position / R. Casabona, R. De Paulis, G.F. Zattera et al. // *Ann Thorac Surg*. – 1992. – Oct. – Vol. 54 (4). – P. 681–684. – discussion 685. doi: 10.1016/0003-4975(92)91011-w. PMID: 1417224
99. Doss M. Performance of stentless versus stented aortic valve bioprostheses in the elderly patient: a prospective randomized trial / M. Doss, S. Martens, J.P. Wood et al. // *Eur.J. Cardiothorac. Surg*. – 2003. – V. 23. – P. 299–304.
100. Vrandecic M. Retrospective clinical analysis of stented vs. stentless porcine aortic bioprostheses / M. Vrandecic, F.A. Fantini, B.G. Filho et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. – 2000. – V. 18. – P. 46–53.

101. Tavakoli R. Biological aortic valve replacement: advantages and optimal indications of stentless compared to stented valve substitutes. A review / R. Tavakoli, P. Danial, A.H. Oudjana et al. // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2018. – May. – Vol. 66 (5). – P. 247–256. doi: 10.1007/s11748-018-0884-3. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29322433.
102. Chatterjee A. "Expanding the frame" for valve-in-valve therapy in small bioprostheses: Encouraging signs for the road ahead / A. Chatterjee, W.B. Hillegass // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2018. – Sep 1. – Vol. 92 (3). – P. 555–556. doi: 10.1002/ccd.27801. PMID: 30312998.
103. Cohen S. Tissue processing techniques for fabrication of covered stents for small-diameter vascular intervention / S. Cohen, S. Magal, I. Yakov et al. // *Acta Biomater.* – 2018. – Vol. 65. – P. 248–258. PMID: 29101018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2017.10.044>.
104. Andreas M. Comparable long-term results for porcine and pericardial prostheses after isolated aortic valve replacement / M. Andreas, S. Wallner, K. Ruetzler et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2015. – Vol. 48 (4). – P. 557–561. PMID: 25527170? PMCID: PMC4573977. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezu466>.
105. Matsumoto Y. Hemodynamic performance and durability of Mosaic bioprostheses for aortic valve replacement, up to 13 Years / Y. Matsumoto, T. Fujita, H. Hata et al. // *Circ J.* – 2015. – Vol. 79 (5). – P. 1044–1051. PMID: 25740500. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0990>.
106. Loor G. The Carpentier-Edwards Perimount Magna mitral valve bioprosthesis: intermediate-term efficacy and durability / G. Loor, A. Schuster, V. Cruz et al. // *J Cardiothorac Surg.* – 2016. – Vol. 11. – P. 20. PMID: 26818795, PMCID: PMC4728780. <http://dx.doi.org/10.1186/s13019-016-0412-4>.
107. Meuris B. Antimineralization treatment / B. Meuris, W. Flameng // In: Wnek G.E., Bowlin G.L., editors. *Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering*, 2nd ed. (Online Version). – CRC Press. – 2008. – P. 71–84.

108. Okoshi T. A new bioprosthetic cardiac valve with reduced calcification / T. Okoshi, Y. Noishiki, Y. Tomizawa et al. // *ASAIO Trans.* – 1990. – Vol. 36 (3). – M411-4. PMID: 2252714.
109. Noishiki Y. Polyepoxy compound fixation / Y. Noishiki, T. Miyata // ed. G. Wnek, G. Bowlin *Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering.* – New York: Marcel Dekker Inc., 2004. – Vol. 1. – P. 1264–1273.
110. Zhuravleva I.Y. In search of the best xenogeneic material for a paediatric conduit: an experimental study / I.Y. Zhuravleva, N.R. Nichay, Y.Y. Kulyabin et al. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2018. – Vol. 26. – P. 738–744. PMID: 29346675. <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivx445>.
111. Sherrah A.G. The freestyle aortic bioprosthesis: a systematic review / A.G. Sherrah, J.J. Edelman, S.R. Thomas et al. // *Heart Lung Circ.* – 2014. – Dec. – Vol. 23 (12). – P. 1110–1117. doi: 10.1016/j.hlc.2014.04.262. Epub 2014 Jun 25. PMID: 25047283.
112. Rajput F.A. Aortic Valve Replacement / F.A. Rajput, R. Zeltser // *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* – 2021 Jan. – PMID: 30725821.
113. Rahimtoola S.H. The problem of valve prosthesis-patient mismatch // *Circulation.* – 1978. – Vol. 58. – P. 20–24.
114. Rahimtoola S.H. Valve prosthesis-patient mismatch: a long-term sequela / S.H. Rahimtoola, E. Murphy // *Br Heart J.* – 1981. – Vol. 45. – P. 331–335.
115. Koene B.M. Impact of prosthesis-patient mismatch on early and late mortality after aortic valve replacement / B.M. Koene, M.A. Soliman Hamad, W. Bouma et al. // *J Cardiothorac Surg.* – 2013. – Apr 17. – Vol. 8. – P. 96. doi: 10.1186/1749-8090-8-96.
116. Sabbah H.N. Mechanical factors in the degeneration of porcine bioprosthetic valves: an overview / H.N. Sabbah, M.S. Hamid, P.D. Stein // *J Card Surg.* – 1989. – Vol. 4. – P. 302–309.

117. Schoen F.J. Pathology of substitute heart valves: new concept and developments / F.J. Schoen, R.J. Levy // *J Card Surg.* – 1994. – Vol. 9. – P. 222–227.
118. Flameng W. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves / W. Flameng, M.C. Herregods, M. Vercauteren et al. // *Circulation.* – 2010. – May 18. – Vol. 121 (19). – P. 2123-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901272. Epub 2010 May 3.
119. Lam K.Y. Reintervention after aortic valve replacement: comparison of 3 aortic bioprostheses / K.Y. Lam, B. Koene, N. Timmermans et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2019. – Dec 14. pii: S0003-4975(19)31874-0. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.10.060>.
120. Une D. Twenty-year durability of the aortic Hancock II bioprosthesis in young patients: is it durable enough? / D. Une, M. Ruel, T.E. David // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2014. – Vol. 48. – P. 825–830.
121. Thourani V.H. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients / V.H. Thourani, R.M. Suri, R.L. Gunter, et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 99. – P. 55–61.
122. Akins C.W. Councils of the American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions / C.W. Akins, D.C. Miller, M.I. Turina et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – Vol. 135. – P. 732.
123. Ozaki S. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease / S. Ozaki, I. Kawase, H. Yamashita et al. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 12. – P. 550–553.
124. Stock S. Bicuspid aortic valve related aortopathy / S. Stock, S.A. Mohamed, H.H. Sievers // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2019. – Jan. – Vol. 67 (1). –

- P. 93–101. doi: 10.1007/s11748-017-0821-x. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28856517.
125. Murray G. Homologous aortic valve segment transplant as surgical treatment for aortic and mitral insufficiency // *Angiology*. – 1956. – Vol. 7. – P. 466.
126. Beckmann A. German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery / A. Beckmann, R. Meyer, J. Lewandowski et al. // *Thorac Cardiovasc Surg*. – 2020. – Jun. – Vol. 68 (4). – P. 263–276. doi: 10.1055/s-0040-1710569. Epub 2020 May 14. PMID: 32408357.
127. Edelman J.J. Valve-in-Valve TAVR: State-of-the-Art Review / J.J. Edelman, J.M. Khan, T. Rogers et al. // *Innovations (Phila)*. – 2019. – Aug. – Vol. 14 (4). – P. 299–310. doi: 10.1177/1556984519858020. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31328655.
128. Ali A. Enhanced left ventricular mass regression after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis is associated with improved long-term survival / A. Ali, A. Patel, Z. Ali et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2011. – Vol.142. – P. 91.
129. Iino K. Prolonged cross-clamping during aortic valve replacement is an independent predictor of postoperative morbidity and mortality: analysis of the japan cardiovascular surgery database / K. Iino, H. Miyata, N. Motomura et al. // *Ann Thorac Surg*. – 2017. – Feb. – Vol. 103 (2). – P. 602–609. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.06.060. Epub 2016 Sep 10. PMID: 27624296.
130. Караськов А.М. Каркасные биопротезы в аортальной позиции: анализ непосредственных результатов на основе ретроспективного исследования / А.М. Караськов, Д.А. Астапов, Д.П. Демидов [и др.] // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2016. – Т. 5. – № 2. – С. 14–19.
131. Глушкова Т.В. Анализ причин дисфункций биопротезов клапанов сердца на примере дисфункции биопротеза "ЮниЛайн" / Т.В. Глушкова, Е.А. Овчаренко, М.А. Резвова [и др.] // *Вестник трансплантологии и*

искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 75–83. – DOI
10.15825/1995-1191-2019-2-75-83.

132. Carreço C. Aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount bioprosthesis: Clinical and hemodynamic evaluation / C. Carreço, F. Saraiva, A. Leite-Moreira, F. Macedo // *Rev Port Cir Cardiotorac Vasc.* – 2016. – Jul-Dec. – Vol. 23 (3–4). – P. 111–117. PMID: 29103217
133. Concistrè G. Regression of left ventricular mass after implantation of the sutureless 3f Enable aortic bioprosthesis / G. Concistrè, A. Miceli, F. Marchi et al. // *Tex Heart Inst J.* – 2015. – Vol. 42 (2). – P. 117–123. Published 2015 Apr 1. doi:10.14503/THIJ-13-3943.
134. Демидов Д.П. Оценка качества жизни после протезирования аортального клапана биологическими протезами у пациентов пожилого возраста / Д.П. Демидов, Д.А. Астапов, А.В. Богачев-Прокофьев, С.И. Железнев // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2017. – № 21 (3). – С. 40–47. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3-40-47>