

На правах рукописи

**Косовских Екатерина Алексеевна**

Результаты биопротезирования аортального клапана с использованием нового  
каркасного ксеноперикардального протеза

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2022

Работа выполнена в ФГБНУ «Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук»

Научный руководитель

д-р мед.наук **Козлов Борис Николаевич**

Официальные оппоненты

**Муратов Равиль Муратович**, д-р мед. наук профессор, (Федеральное  
государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский  
исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Москва; заведующий  
отделением неотложной хирургии приобретенных пороков сердца)

**Марченко Андрей Викторович**, д-р мед.наук ( Федеральное государственное  
бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени  
С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Пермь,  
заместитель главного врача по медицинской части)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, г.Санкт-Петербург  
(197341, г.Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2)

Защита состоится 07.09.2022г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета  
21.1.027.01 (Д 208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава  
России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: [v\\_usoltseva@meshalkin.ru](mailto:v_usoltseva@meshalkin.ru) <http://meshalkin.ru>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.  
Мешалкина» Минздрава России и на сайте

[http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

**Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ года**

Ученый секретарь совета

21.1.027.01 (Д 208.063.01)

д-р мед.наук

Альсов Сергей Анатольевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность исследования**

Хирургическое лечение является единственным эффективным способом коррекции аортального стеноза, так как результативной медикаментозной терапии не существует. Основным видом хирургического лечения является протезирование аортального клапана (ПАК). 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 аортального клапана не различается в сравнении с применением механических протезов (Ruel M., 2005). При этом качество жизни пациентов с имплантированными биоклапанами заметно выше, чем у той же группы с механическими протезами (Blokzijl F., 2021). 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 аортального клапана. 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 (Baumgartner H., 2017).

### **Степень разработанности темы**

В настоящий момент представлено множество моделей биологических протезов, с различными вариантами каркаса. В 2016 году 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 (Козлов Б.Н., 2018).

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. Однако сложная 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. 2019г., XXV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов в г. Москва. 2019г., Конгресс молодых ученых «Актуальный вопросы фундаментальной и клинической медицины», г. Томск. 2020г., XXIV Ежегодная Сессия НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, г. Москва 2021г., 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 2021г., IX съезд кардиологов Сибирского Федерального округа, Новосибирск 2021г., XXVII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, Москва 2021г.

### **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.

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Объект исследования**

Тема и руководитель исследования были одобрены на экспертном совете НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ Кардиологии Томского НИМЦ.

Тип исследования: проспективное, не рандомизированное, одноцентровое. В исследование включено 145 человек, прооперированных по поводу дегенеративного аортального стеноза в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от типа имплантированного протеза. В основную группу вошли пациенты, которым в период с января 2017 года по февраль 2020 года выполнена операция по протезированию аортального клапана с использованием каркасного ксеноперикардального протеза МедИнж-БИО – 91 человек. Группа контроля была составлена ретроспективно из пациентов, которым до 2017 года в НИИ кардиологии был имплантирован ксеноаортальный протез Hancock II в аортальную позицию – 54 человека.



### **Критерии включения в исследования:**

1. Возраст пациента старше 65 лет;
2. Требуемый хирургической коррекции дегенеративный порок АК (согласно рекомендациям ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России от 2016г, европейского общества кардиоторакальных хирургов за 2017г);
  - пациенты с тяжелым аортальным стенозом – индексированная площадь отверстия менее  $0,5\text{см}^2/\text{м}^2$ , средний градиент более 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 фракцией выброса левого желудочка менее 45%;
3. Осложненные формы ИБС;
4. Наличие конкурирующих заболеваний или сопутствующей патологии, оказывающих значимое влияние на прогноз качества жизни или 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 1 год после операции года после имплантации.

### Вторичные конечные точки

1. Общая летальность через 12 месяцев;
2. Протезобусловленные осложнения, возникшие в течение первого;
3. Ремоделирование левого желудочка;
4. Качество жизни пациентов (по данным опросника SF-36);
5. Дистанция ТШХ;
6. Динамика концентрации натрийуретического пептида.

Все пациенты, включенные в исследование, перед операцией получали медикаментозное лечение, включающее препараты, рекомендованные 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	Напсок 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	48 (52,7%)	28 (51,9)	0,24
женский	43 (47,3%)	26 (48,1)	
Индекс массы тела	30,02±5,0	29,6±2,4	0,31
S поверхности тела, м <sup>2</sup>	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 типа, n (%)	23 (25,3)	12 (22,2)	0,09
ИБС, n(%)	32 (35,2)	14 (25,9)	0,3

<b>Показатель</b>	<b>МедИнж-Био</b>	<b>Нансоск II</b>	<b>p (в сравнении между группами)</b>
ГБ 3 стадия, n(%)	88 (96,7)	50 (92,6)	0,07
Гиперхолестеринемия, n(%)	7 (7,7)	5 (9,2)	0,06
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. Ишемическая болезнь сердца с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий в обеих группах встречалась с частотой приблизительно 30% (p=0,3).

Эхокардиографические характеристики пациентов до операции в обеих группах не имели статистически значимых различий. Подробные характеристики представлены в таблице 2.

Таблица 2 Эхокардиографические характеристики пациентов

<b>Показатель</b>	<b>МедИнж-БИО</b>	<b>Нансоск II</b>	<b>p (в сравнении между группами)</b>
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 <sup>2</sup>	55 (47,3; 64,2)	56 (50;66)	0,81
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	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	14 (13; 15)	14 (13; 15)	1,0
ММ, г	237 (192,5; 287)	325 (279; 347)	0,112
ИММ, г/м <sup>2</sup>	126 (109; 150)	163 (152; 181)	0,13
СИ ЛЖ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,4±0,8	2,5±0,7	0,38

<b>Показатель</b>	<b>МедИнж-БИО</b>	<b>Hancock II</b>	<b>p (в сравнении между группами)</b>
Пиковый градиент АК, мм ртю 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 <sup>2</sup>	0,69±0,2	-	-
Площадь клапана индексированная к площади тела, мм <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	0,37±0,1	-	-

Исходя из поставленных задач исследования, сформирован следующий план исследования (рисунок 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования

### Методы обследования

Всем больным при поступлении проводился комплекс клинических, инструментальных и лабораторных исследований. *Эхокардиография (Эхо-КГ)* с

доплерографией выполнялась на ультразвуковых системах «Siemens Acuson Sequoia 512» до операции, в раннем (10 день) и ближайшем (1 год) послеоперационных периодах. У группы пациентов с изолированным аортальным стенозом выполняли *тест шестиминутной ходьбы и определение предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови* до операции и через 12 месяцев после согласно стандартной методике. *Субъективная оценка качества жизни пациентов* проводилась с помощью опросника SF-36 на дооперационном этапе и в годичном послеоперационном периоде. Всем пациентам до операции была выполнена *коронароангиография* согласно стандартным рекомендациям. Показания для хирургической реваскуляризации миокарда определялись исходя из общих принципов коррекции коронарной недостаточности для всех больных ИБС.

### **Хирургическое лечение**

В зависимости от поражения коронарного русла пациентам выполнялось либо изолированное ПАК, либо сочетанное вмешательство ПАК + коронарное шунтирования (КШ).

Предоперационная подготовка и интраоперационный мониторинг были стандартными для кардиохирургических вмешательств. Операции проводились через срединную стернотомию под эндотрахеальным наркозом с использованием искусственного кровообращения. Для защиты миокарда на время пережатия аорты использовался официальный кардиopleгический раствор «Кустодиол».

У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий выполняли КШ. Основной этап операции начинали с формирования дистальных анастомозов между целевыми коронарными артериями и аутовенозными трансплантатами.

При изолированном ПАК основной этап начинали с доступа к клапану. Нативный клапан иссекали. При необходимости установки протеза размером больше диаметра фиброзного кольца выполняли расширение фиброзного кольца - аортоаннулопластика по Manouguian (9 пациентов с ФК АК менее 20 мм).

В основной группе с имплантацией протеза МедИнж-БИО ФК АК прошивали плетеными не рассасывающимися нитями с прокладками согласно

общепринятой методике для имплантации протеза АК. Далее фиксировали кольцо протеза с разжимным механизмом (система «easy change») без самого биологического элемента. 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. Благодаря особой конструкции после установки запирающего элемента при необходимости изменяли положение биологического клапана в корне аорты, придавая ему тем самым наиболее выгодное гемодинамическое положение. После имплантации биопротеза аорту ушивали двойным швом монофиламентной не рассасывающейся нитью.

В группе контроля с применением протеза Нансок II фиброзное кольцо прошивали плетеными не рассасывающимися нитями с прокладками согласно общепринятой методике для имплантации протеза аортального клапана. Фиксирующие нити проводили через пришивную манжету ксеноортального 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 не рассасывающейся нитью.

Далее проводили мероприятия по профилактике воздушной эмболии, снятие зажима с аорты и после восстановления сердечной деятельности формировали проксимальные анастомозы аортокоронарных шунтов (в случае проведения КШ). Производили остановку и отключение аппарата искусственного кровообращения. После окончания перфузии действие гепарина нейтрализовали введением протамина сульфата в соотношении 1:1.

Операция оканчивалась фиксацией электродов к стенке ПЖ с целью временной ЭКС, послойным ушиванием раны с дренированием полости перикарда и левой плевральной полости, а также переднего средостения.

### **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, сформированной 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  $\chi$ -квадрат (или точного критерия Fisher в тех случаях, когда  $\chi$ -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 годовые 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 месяце после хирургического лечения проводили с учетом «Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions» (Akins, 2008). 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%.

### **Непосредственные результаты имплантации составного каркасного ксеноперикардального протеза «Мединж-БИО»**

В основной группе прооперировано 59 пациентов с изолированным ПАК. В 9 случаях выполнена операция по протезированию аортального клапана с аортоаннулопластикой. Это было необходимо для предотвращения пациент-протезного несоответствия, так как во всех случаях проведена операция аортоаннулопластики по Manouguian.

Пациентам с комбинированным диагнозом дегенеративного аортального стеноза и ИБС с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий проводили кроме имплантации клапана КШ. Всего выполнено 32 операции ПАК+КШ.

Время сердечного ареста при операции протезирования аортального клапана в среднем составило  $71,47 \pm 19,9$  минут, время искусственного кровообращения  $92,39 \pm 22,3$  минуты. Среднее время пережатия аорты при сочетанной операции коронарного шунтирования и имплантации аортального протеза составило  $96,28 \pm 23,7$  минуты, время искусственного кровообращения  $124,5 \pm 28,8$  минут.

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

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 часов) инотропная поддержка в раннем послеоперационном периоде не требовались.

На госпитальном этапе наиболее частым осложнением были пароксизмы фибрилляции предсердий, развившиеся у 14 пациентов (15,4%). АВ-блокада, потребовавшая имплантации ЭКС, 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. Не зафиксировано ни одного случая протезного эндокардита.

По объемным показателям ЛЖ на ЭхоКГ в послеоперационном периоде получена статистически достоверная разница. Показатели объема ЛЖ (КДО, КСО, КДИ) после операции достоверно ниже исходного уровня, однако уменьшение КСИ статистически не достоверно. Также не отмечено значимого изменения ФВ ЛЖ. Изменение других эхокардиографических показателей отражена в таблице 3.

Таблица 3. Динамика изменений функции левого желудочка

<b>Параметр</b>	<b>До операции</b>	<b>После операции</b>	<b>P</b>
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 <sup>2</sup>	57 (48,7; 66,8)	49,2 (42; 60,4)	0,001
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	129 (114; 148)	113 (100; 137)	0,001

Гемодинамические характеристики протезов на госпитальном этапе были удовлетворительными. Получено достоверное снижение пикового и среднего градиентов давления, увеличение эффективной площади отверстия клапана (таблица 4).

Таблица 4. Динамика изменения эффективной площади отверстия после протезирования

Параметр	До операции	После операции		
		21 размер	23 размер	25 размер
Эффективная площадь отверстия, см <sup>2</sup>	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.

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

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 основным показателям. Сравнительный анализ представлен в таблицах 4 и 5 и описан в материалах и методах.

Таблица 4. Характеристики пациентов до операции

Характеристика	Группа 1 (МедИнж-)	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 <sup>2</sup>	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 5. Структура объема хирургического лечения.

	<b>Группа 1 (МедИнж- БИО) 91</b>	<b>Группа 2 (Hancock II) 54</b>	<b>p (в сравнении между группами)</b>
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

В периоперационном периоде кровотечение после операции, потребовавшее рестернотомии с целью гемостаза зафиксированы в обеих группах по 1 человеку. Пароксизмы ФП были наиболее частым осложнением послеоперационного периода в обеих группах. Так, в группе протезов Hancock II данное осложнение зарегистрировано у 9 пациентов (16,7%), и у 14 пациентов (15,4%) из группы МедИнж-БИО. В группе 2 имплантация ЭКС, вследствие АВ-блокады, в послеоперационном периоде, потребовалась 1 человеку (1,9%). В 1 группе имплантировано 3 постоянных искусственных вводителея ритма, что составляет 3,3% от общего количества прооперированных пациентов. Постперикардотомный 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 6.

Таблица 6. Структура осложнений в раннем послеоперационном периоде.

<b>Осложнение</b>	<b>Группа 1 (МедИнж-БИО) 91</b>	<b>Группа 2 (Hancock II) 54</b>	<b>p (в сравнении между группами)</b>
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

Случаев протезного эндокардита не зафиксировано ни в одной группе.

Перед выпиской пациентов из стационара, в среднем на 10 день после операции, проводили контрольное эхокардиографическое исследование. Показатели функции левого желудочка и гипертрофии миокарда по ЭхоКГ после операции отражены в таблице 7.

Таблица 7. Показатели функции левого желудочка и гипертрофии миокарда по ЭхоКГ после операции.

<b>Показатель</b>	<b>Группа 1 (Hancock II)</b>	<b>Группа 2 (МедИнж-БИО)</b>	<b>p (в сравнении между группами)</b>
ФВ, %	62,6±7,1	65,4±7,1	0,18
КДО, мл	104 (88; 122)	92,5 (83; 116)	0,33
КСО, мл	43,3 (32; 48)	32 (25; 44)	0,19
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	57,9 (45,2; 67,6)	50 (45; 61,7)	0,69
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	19,2 (15,8; 34,1)	16,8 (14; 22)	0,23
МЖП, мм	14 (11; 18)	13 (12; 15)	0,05
ММ ЛЖ, г	272 (231; 344)	215 (176; 257)	0,008
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	163 (140; 177)	112 (93; 134)	0,02

Оценку гемодинамической эффективности протеза аортального клапана проводили по значениям пикового и среднего градиентов давления. Как в основной группе, 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 (таблица 8).

Статистически значимых изменений при анализе внутри групп, а также между ними при оценке функции левого желудочка не отмечено.

Таблица 8. Сравнение гемодинамических показателей биологических протезов.

Характеристики		Группа 1 (Hancock II)	Группа 2 (МедИнж-БИО)	р – при сравнении показателя между группами
Пиковый градиент давления, мм рт. ст	До операции	80,4±29,6	74,1±25,3	0,42
	После операции	41,0±12	35,6±10,1	0,09
Средний градиент давления, мм рт. ст	До операции	46,6±19,0	42,7±16,2	0,43
	После операции	21,6±7,9	17,9±5,6	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.

## Результаты имплантации через 1 год после операции

Контрольное эхокардиографическое исследование выполнено 90 пациентам, выписанным из стационара (100%). Средний период наблюдения составил 26 месяцев. Сведения о пациентах, связанные с первичной и вторичной конечными точками в годичные сроки после операции, были получены при помощи непосредственного контакта с пациентом на амбулаторном визите-контроле или госпитализации в НИИ кардиологии г.Томска, а также телефонном опросе, контакте с родственниками.

Всем пациентам, включенным в исследование, через 12 месяцев после хирургического лечения выполнено контрольное ультразвуковое исследование сердца. Использовался опросник SF36 для оценки уровня качества жизни через 12 месяцев после операции. Для оценки ФК ХСН применялись ТШХ и определение в сыворотке крови NT-proBNP.

При сравнении показателей ЭхоКГ на 10 день и через год с момента операции достоверных различий пикового и среднего градиентов давления на протезе не выявлено. Также уменьшение ЭПО биопротеза, в том числе индексированной к площади поверхности тела, статистически не значимо (Таблица 9).

Таблица 9. Гемодинамические показатели эхокардиографического исследования при выписке и через 1 год после операции

Показатель	ЭхоКГ на 10 день после операции	ЭхоКГ через 12 месяцев 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 <sup>2</sup>	1,21±0,3	1,16±0,3	0,176

Показатель	ЭхоКГ на 10 день после операции	ЭхоКГ через 12 месяцев после операции	p-value (критерий ранговых значений Вилкоксона)
іЭПО см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	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

Таким образом, не получено данных о тенденции развития дисфункции биопротеза в течение 1 года после операции.

Для оценки регрессии гипертрофии левого желудочка проводили сравнительный анализ таких эхокардиографических характеристик, как толщина межжелудочковой перегородки, масса миокарда левого желудочка, индексированная к площади поверхности тела масса миокарда левого желудочка. На рисунках 14 и 15 отображена тенденция к уменьшению степени гипертрофии миокарда. В таблице 10 приведены характеристики динамики изменения показателей левого желудочка до операции и через 1 год после имплантации протеза.

Таблица 10. 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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	57,4 [48,7;66,1]	52,5 [44,3;59,6]	0,001
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	18,9 [15,5;23,9]	16,6 [13,7;20,8]	0,001



Показатель	ЭхоКГ до операции	ЭхоКГ через 1 год после операции	p-value (критерий ранговых значений Вилкоксона)
ФВ, %	66 [61; 69]	67 [65;72]	0,001
СИ, мл/м <sup>2</sup>	2,4 [2,1;2,7]	2,3 [1,9; 2,8]	0,8

Путем построения моделей однофакторных и многофакторных линейных регрессий выявлялись значимые предикторы для показателей пиковый и средний градиент давления, мм рт. ст. до и после операции. Из однофакторных моделей для всех возможных предикторов отбирались модели с достигнутым уровнем значимости  $p < 0.2$ . Для устранения негативного влияния коллинеарности (связанности) предикторов линейная связь между предикторами рассчитывалась с помощью коэффициентов корреляции Пирсона. Считалось, что коэффициенты корреляции Пирсона по модулю больше 0.35 указывают на наличие линейной связи между предикторами. 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 строились методами прямого и обратного шага минимизацией информационного критерия Акаике (AIC).

Таким образом, только 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.

С целью оценки качества жизни использовался стандартный опросник SF36, который был использован до операции у пациентов (59 человек) с изолированным пороком аортального клапана. Анализ данных до и через 1 год после операции показал существенную положительную динамику в улучшении качества жизни (таблица 11)

Таблица 11. Динамика качества жизни до и через год после операции

<b>Показатель</b>	<b>До операции</b>	<b>Через год после операции</b>	<b>p-value (критерий ранговых значений Вилкоксона)</b>
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

С помощью линейного регрессионного анализа проведена оценка факторов, оказывающих влияние на показатели качества жизни пациентов через год после операции. 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  $1\text{г}/\text{м}^2$  повышало балл на 0,12 ( $p=0,009$ ), ФВ ЛЖ ( $p=0,018$ ). Принадлежность пациента к мужскому полу ( $p=0,001$ ) повышало 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  $1\text{г}/\text{м}^2$  ( $p=0,011$ ). 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.

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 12.

Таблица 12. Показатели ХСН в дооперационном периоде и через год после имплантации протеза.

<b>Показатель</b>	<b>До операции</b>	<b>Через 1 год</b>	<b>p-value (критерий ранговых значений Вилкоксона)</b>
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. Однако выявить статистически значимые корреляции не удалось.

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

Выживаемость в течение одного года с момента имплантации протеза составила 95,4%, свобода от основных клапанзависимых осложнений 94,5%. За 1 год наблюдения умерло 4 человека: на 1, 6, 8, 10 месяцах наблюдения. Среди причин смерти, не связанных с клапаном, чаще всего встречались онкологические заболевания, выявленные после операции (n=2). 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. На 10 месяце умерла пациентка от геморрагического инсульта (варфарин был отменен на 6 месяце).

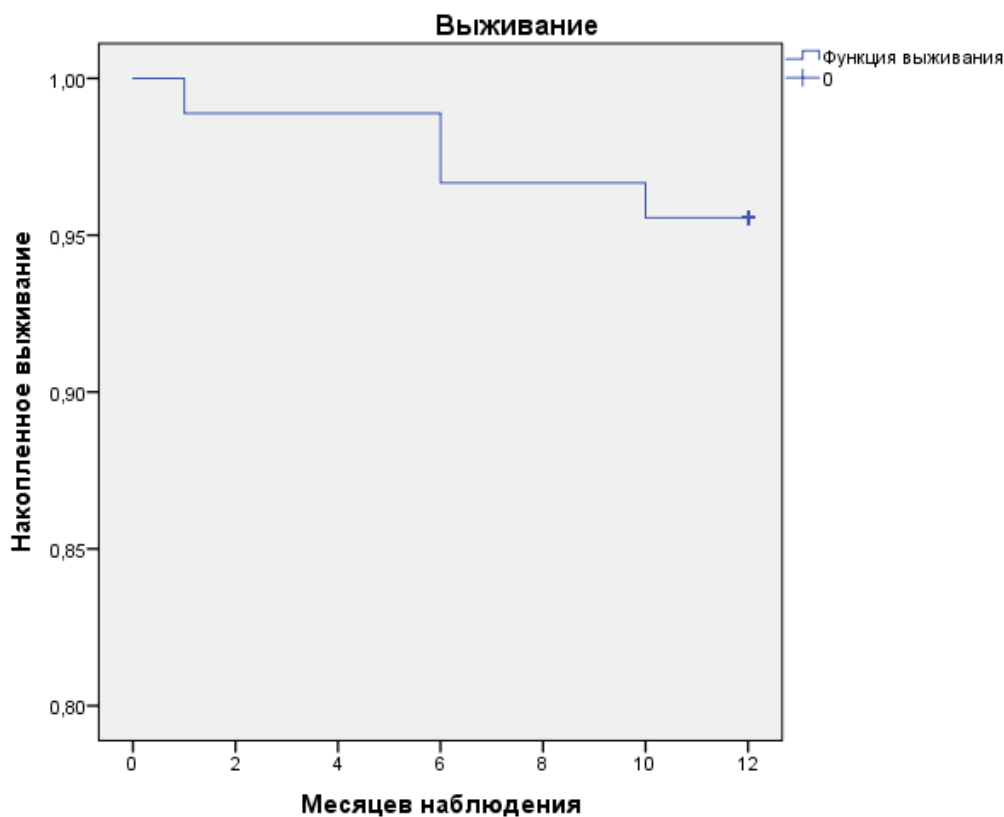


Рисунок 2. Кривая Каплан-Мейера выживаемость пациентов после имплантации МедИнж-БИО

При проведении ROC-анализа значимых факторов на летальность не выявлено. Очевидно, это связано с тем, что смерть наступила в результате прогрессирования сопутствующей патологии.

В структуру послеоперационных осложнений были включены следующие состояния: инсульт, протезный эндокардит, кровотечения, инфаркт миокарда, имплантация ЭКС по поводу развития АВ блокады 3 степени.

Случаев протезного эндокардита не зафиксировано.

Нарушения мозгового кровообращения произошли у 4 пациентов, 2 из которых были летальными, и учтены в предыдущей части. Остальные ОНМК по ишемическому типу произошли на 6 и 10 месяце наблюдения. При этом у пациентов отсутствуют признаки дисфункции протеза. Более, в течение года, неблагоприятных событий не зафиксировано. Таким образом, свобода от осложнений составила 97,7%.

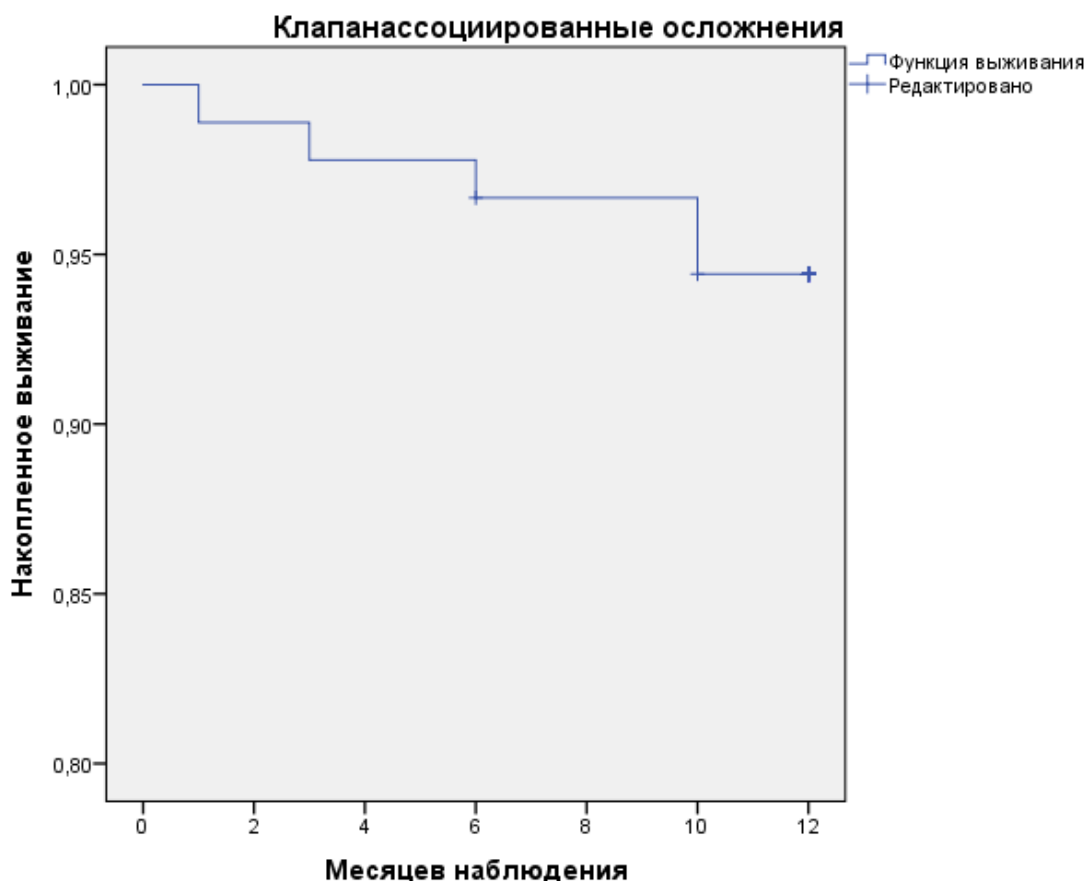


Рисунок 3. Кривая Капланна-Майера развитие осложнений за 1 год наблюдения

При построении однофакторной модели логистической регрессии предикторов развития осложнений не выявлено.

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 опросника 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 2,3%.

#### Ограничения исследования

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

Во-вторых, операции по имплантации клапана проводились разными хирургами. Однако сопоставимость исходного статуса пациентов доказывает репрезентативность результатов. Кроме этого, факт положительной динамики регресса гипертрофии миокарда при использовании обеих конструкций биопротезов свидетельствует о сопоставимых по эффективности гемодинамических результатах коррекции аортального порока у пожилых пациентов.

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.

## **ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных в действующем перечне ВАК**

1. Сравнительный анализ гемодинамических характеристик биологического ксеноперикардального протеза “Мединж-БИО” с системой “easy change” и ксеноаортального протеза Hancock II после имплантации в аортальную позицию // Петлин К.А., Косовских Е.А., Лелик Е.В., Козлов Б.Н. // **Российский кардиологический журнал**. 2021. Т. 26. № 8. С. 39-43.03 <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4533>
2. Непосредственные результаты имплантации модифицированного составного каркасного ксеноперикардального биопротеза в аортальную позицию // Козлов Б.Н., Петлин К.А., Косовских Е.А., Врублевский А.В., Арсеньева Ю.А. // **Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского**. 2021. Т. 9. № 2 (32). С. 7-13.04 <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-2-7-13>
3. Результаты использования каркасного ксеноперикардального биопротеза в аортальной позиции с системой "easy change", четырехлетний опыт имплантации // Петлин К.А., Косовских Е.А., Томилин В.А., Арсеньева Ю.А., Козлов Б.Н. // **Сибирский журнал клинической и**



- экспериментальной медицины.** 2021. Т. 36. № 1. С. 117-122.05  
<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-117-122>
4. Результаты использования каркасного ксеноперикардального биопротеза с системой "easy change" в аортальной позиции: 12 мес после имплантации // Козлов Б.Н., Петлин К.А., Косовских Е.А., Пряхин А.С., Шипулин В.М., Врублевский А.В., Панфилов Д.С., Катков В.А. // **Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.** 2020. Т. 8. № 2 (28). С. 45-50.47 <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-2-45-50>
5. Новый каркасный ксеноперикардальный протез аортального клапана: клинические результаты в течение первого года после имплантации.// Косовских Е. А., Петлин К. А., Козлов Б. Н. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2022. – № 2; С.117, DOI: 10.17513/spno.31623