

**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика
Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Демидов Денис Петрович

**Результаты биопротезирования аортального клапана с
использованием каркасных и бескаркасных типов
конструкций у пациентов пожилого возраста.**

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
д.м.н. А.В. Богачёв-Прокофьев**

Новосибирск 2017

Оглавление

Список терминологических сокращений.	3
Введение.	5
Глава I. Биологическое протезирование аортального клапана у пожилых пациентов (обзор литературы).	11
Глава II. Материалы и методы исследования.	26
Глава III. Описание используемых технологий.	45
Глава IV. Непосредственные результаты хирургического лечения.	55
Глава V. Отдаленные результаты хирургического лечения.	74
Глава VI. Обсуждение результатов исследования	104
Выводы.	111
Практические рекомендации.	112
Список литературы.	113

Список терминологических сокращений

2HD – индекс относительной толщины стенок левого желудочка

NYHA – New York Heart Association

АоН – аортальная недостаточность

АоСт – аортальный стеноз

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДП – диаметр протеза

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВР – изволюмическое расслабление

ИВС – изволюмическое сокращение

ИКДО – индекс конечного диастолического объема

ИКСО – индекс конечного систолического объема

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИЭ – инфекционный эндокардит

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛЖ – левый желудочек

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МН – митральная недостаточность

МНО – международное нормализованное отношение

МПП – межпредсердная перегородка

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МСт – митральный стеноз

НК – недостаточность кровообращения

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ППС – приобретенный порок сердца

ПЧГД (ПТГД) – пиковый чреспротезный (транспротезный) градиент давления

СГТ – структурно-геометрический тип

СЛК – сердечно-легочный коэффициент

СТГД – средний транспротезный градиент давления

ТрН – трикуспидальная недостаточность

ТрП – трикуспидальный порок

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Около четверти всех вмешательств на сердце в Западных странах составляют операции по хирургической коррекции приобретенных пороков сердца [108]. Основным фактором развития патологии клапанов являются дегенеративные изменения. Однако в России эту роль играет ревматическая болезнь сердца [2].

Симптомы сердечной недостаточности могут быть лишь временно устранены при помощи консервативной терапии в кардиологическом стационаре. В то время, когда развиваются грубые структурные изменения, влекущие за собой серьезные нарушения гемодинамики, на первый план встает вопрос точной диагностики и целесообразности выполнения оперативного лечения порока. Открытые хирургические вмешательства при пороках сердца по сей день держат своеобразную пальму первенства в перечне выполняемых операций на сердце. В период с 1999 по 2008гг. на аортальном клапане выполнено 52463 вмешательства по данным 6th National Adult Cardiac Surgical Database Report (EACTS) [141]. Из них в 80% у больных пожилой возрастной группы с использованием биологических протезов [51].

В последние годы на территории Российской Федерации в разы выросли объемы выполняемой кардиохирургической помощи населению. Так ежегодно выполняется более 11000 операций по хирургическому лечению клапанных пороков. До 6000 вмешательств направлено на коррекцию пороков аортального клапана, 40% из которых являются дегенеративными. Однако доля применения биопротезов в качестве клапанных заменителей намного ниже и составляет около 25% [2].

Ежегодно в России регистрируется возрастание числа пациентов, с дегенеративным аортальным стенозом пожилой и старческой возрастных групп, которым необходимо протезирование аортального клапана. Благодаря вовремя выполненному оперативному лечению с использованием биологических протезов, сохраняется относительно удовлетворительным качество жизни, при правильном ритме сердца позволяет отказаться от перманентного приема

антикоагулянтной терапии, при этом отмечается низкая частота тромбоэмболических и геморрагических осложнений, что особенно актуально для возрастных пациентов [51].

«Золотым» стандартом при выборе протеза аортального клапана у подобных пациентов является биопротезирование. На сегодняшний день зарекомендовавшие себя биологические протезы, используемые в широкой медицинской практике, имеют каркасные или бескаркасные конструкции. Для каждой из них характерен перечень своих особенностей, показаний и противопоказаний. Широко применяемые каркасные ксеноперикардальные биопротезы обеспечивают приемлимые гемодинамические параметры, низкую тромбогенность, что в свою очередь позволяет снизить риски ишемических и геморрагических инсультов и по заявлению ряда исследователей могут быть протезом выбора у пациентов пожилой возрастной группы [22]. Однако сохраняющийся относительно высокий транспротезный градиент является причиной медленного регресса массы миокарда левого желудочка, что может отрицательно влиять на выживаемость и прогноз в отдаленные сроки после операции [69,9,89].

Значительно реже выполняется протезирование аортального клапана бескаркасными биопротезами. Более требовательная техника имплантации, ведущая к более продолжительному периоду выключения сердца из кровообращения, необходимый опыт хирурга, ограничивают применение бескаркасных биопротезов, несмотря на их преимущества (хорошая транспротезная гемодинамика, удобство при имплантации в фиброзное кольцо аортального клапана малого диаметра) [11,12].

Великое множество и коммерческое разнообразие искусственных клапанных заменителей сердца и стремительное развитие кардиохирургических технологий делают вопрос выбора дискуссионным [7]. Прогнозируемая структурная долговечность и требовательность к режиму антикоагулянтной терапии на одной чаше весов для механических протезов. Возможность отмены перманентного приема АК препаратов, более физиологические потоки крови и

вероятность структурной дегенерации для биологических протезов на другой чаше [6,14]. Все это создает массу вопросов при определении показаний для имплантации.

ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России - ведущий кардиохирургический центр страны, обладает богатым многолетним клиническим опытом биопротезирования у больных с приобретенными пороками сердца, что в свою очередь, позволяет на основании собственных наблюдений выполнить анализ результатов применения биологических протезов при лечении аортальных пороков сердца у пациентов пожилого возраста и изложить научно обоснованные факты.

Для широкого клинического применения на рынке биологических протезов появились два новых отечественных протеза: каркасный ксеноперикардальный «Юнилайн» и бескаркасный ксеноперикардальный «Биолаб-Моно», которые требуют детального изучения [16, 4].

В результате проведенных исследований будут получены новые данные о клиническом применении каркасных и бескаркасных ксеноперикардальных биопротезов Российского производства, будут определены перспективы их использования в хирургии аортальных пороков сердца, что будет способствовать определению стратегии хирургической техники и тактики выбора искусственного клапана сердца при оперативной коррекции аортальных пороков и позволит улучшить качество жизни у пациентов пожилого возраста.

Все вышеизложенные факты обуславливают актуальность данного диссертационного исследования.

Сформулирована нулевая гипотеза: пиковый транспротезный градиент на бескаркасном протезе в аортальной позиции ниже такового на каркасном протезе более чем на 5% через 1 год после операции.

В связи с ранее перечисленным была сформулирована цель исследования:

Цель исследования: сравнить результаты протезирования аортального клапана биологическими ксеноперикардальными протезами каркасной и бескаркасной конструкций у пациентов пожилого возраста.

Для достижения поставленной цели были определены **задачи исследования:**

1. Сравнить величины транспротезных градиентов на каркасных и бескаркасных биологических протезах в аортальной позиции у пациентов пожилого возраста при коррекции дегенеративного порока аортального клапана и выявить факторы, оказывающие наибольшее влияние на их значения;
2. Сравнить деформационную динамику аортального корня после протезирования аортального клапана каркасными и бескаркасными биологическими протезами;
3. Выполнить сравнительную оценку выживаемости и больших кардиоваскулярных осложнений в средне-отдаленные сроки после оперативного лечения;
4. Выполнить сравнительную оценку динамики ремоделирования левых отделов сердца в раннем и отдаленном периодах после операции аортального биопротезирования различными типами протезов;
5. Выполнить сравнительную оценку качества жизни пациентов пожилой возрастной группы, после протезирования аортального клапана биологическими протезами каркасной и бескаркасной конструкции в средне-отдаленные сроки после оперативного лечения.

Поставленные цель и задачи определяют научную новизну исследования.

На основании анализа полученных результатов будут:

- Дана комплексная сравнительная клинико-функциональная оценка результатов имплантации различных типов ксеноперикардальных биологических протезов в аортальную позицию у пациентов пожилого возраста;
- Обоснована эффективность особенностей конструкции различных типов ксеноперикардальных биологических протезов;
- Разработаны методологические основы хирургической тактики пожилых больных с аортальными пороками, перенесших биологическое протезирование;

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами. В ранее упоминаемых работах говорится о возможности применения разных типов ксеноаортальных отечественных биологических протезов в аортальную позицию. Нами, в отличие от ранее выполненных исследований, будет впервые дана комплексная, сравнительная клинико-функциональная оценка эффективности различных типов ксеноперикардальных биологических протезов в аортальной позиции у пациентов пожилого возраста. Это позволяет отнести полученные данные к новым научным знаниям.

Практическая значимость работы определяется формированием единого тактического и технического подходов к биологическому протезированию аортального клапана различными типами ксеноперикардальных протезов у пациентов пожилого возраста, определению факторов риска неудовлетворительных результатов в раннем и отдаленном сроках после операции, успешным внедрением результатов в клиническую практику. В конечном итоге, все это должно привести к улучшению качества оказания

медицинской помощи целевой группе пациентов, снижению риска неудовлетворительных результатов в разные сроки после операции и улучшению качества жизни больных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Биологические ксеноперикардальные протезы бескаркасной конструкции демонстрируют более низкие величины транспротезных градиентов как в раннем, так и в отдаленном послеоперационных периодах;
2. Применение биологических протезов бескаркасной конструкции при хирургическом лечении аортальных пороков сердца у пожилых пациентов позволяет сохранить деформационно-эластические свойства корня аорты;
3. Процедура имплантации биологического ксеноперикардального протеза бескаркасной конструкции сопоставима по сложности и продолжительности с биопротезами каркасной конструкции при накоплении опыта хирургической бригады;
4. Протезирование аортального клапана ксеноперикардальными биологическими протезами каркасной и бескаркасной конструкций сопряжены с одинаковыми рисками клапанзависимых осложнений и летальности в раннем и отдаленном сроках после оперативного лечения;
5. Динамика процессов ремоделирования левых отделов сердца зависит от типа конструкции биологических протезов при лечении дегенеративных пороков аортального клапана у пожилых пациентов;
6. Использование биологических протезов каркасной и бескаркасной конструкции одинаково благоприятно влияет на увеличение показателей качества жизни по сравнению с дооперационными значениями.

Глава I. Биологическое протезирование аортального клапана у пожилых пациентов (обзор литературы).

Несмотря на достижения медицины и достаточную изученность клинических и гемодинамических проявлений, дегенеративный аортальный стеноз остается чрезвычайно актуальной проблемой геронтологической практики на рубеже нового тысячелетия.

О кальцификации внутрисердечных структур заговорили ещё в середине XIX в. и речь в первую очередь шла именно об аортальном клапане, так как до дегенеративных изменений при митральных пороках сердца больные в те времена не доживали. В 1847г. N. Lloyd на аутопсии умершего пациента обнаружил кальцинированные створки трехстворчатого аортального клапана, которые пропускали кончик зонда [102]. В 1875г. S. Wilks и W. Мохон описывают петрификацию клапана, как наиболее распространенную причину аортального стеноза у стариков. При этом не редко эти изменения выявляются после случаев внезапной смерти у бессимптомных пациентов [155].

Многие исследователи того времени отмечали развитие схожих изменений створок врожденного двустворчатого аортального клапана и считали процесс кальцификации естественным процессом эволюции такой несовершенной структуры [121, 122].

W. Osler, T. Levis, R.T. Grant, посвятившие свои силы на изучение изменений при клапанном инфекционном эндокардите, упоминают об отсутствии кальциевых изменений створок и развития аортального стеноза при септическом поражении, что подтверждало мысли об этиологии и патогенезе процесса [120, 100].

В 1904г. J.G. Mönckeberg упоминает о выраженной кальцификации аортального клапана при сохранных других в серии патологоанатомического материала, полученного от умерших пожилых пациентов [111]. Автор выдвигает гипотезу о возрастном изнашивании клапана. Однако эти труды были замечены лишь почти через 50 лет, так как на основании результатов выполненного морфологического исследования и обобщения материала Менкебергом была

предпринята первая попытка выявить этиологию развития дегенерации клапанных структур. С того времени во всем мире учеными и исследователями ведутся активные дискуссии о причинах развития аортального стеноза у пожилых пациентов, которые и по сей день трактуются неоднозначно.

В отечественных литературных источниках причины приобретенного аортального стеноза в трудах Н.Н. Аничкова [2] и Г.И. Цукермана [24] освещаются в контексте системного атеросклеротического поражения.

Не редко выявляемый на патологоанатомическом исследовании возрастных больных изолированный аортальный стеноз с кальцификацией створок формируется на фоне склеротического поражения сосудов [26].

Однако фундаментальных работ, посвященных генезу кальцинированного аортального стеноза в советском союзе, современной России и странах СНГ, не было, а статьи чаще всего имели вид описания наблюдений и клинических случаев [19, 18, 23, 28].

Иностранцами врачами и учеными более 40 лет доказывалась теория о причинах развития аортального стеноза у пожилых пациентов. По данным зарубежных авторов в основе лежит кальцинация и дистрофические процессы, кальцификация врожденного двустворчатого клапана и ревматический процесс [18].

Теория, предложенная Менкебергом, предполагает дегенеративные изменения аортального клапана в качестве основы развития кальциноза [111]. В качестве подтверждения этому может являться тот факт, что изолированный кальциноз аортального клапана обычно встречается у людей пожилого возраста и анамнестически у них может и не прослеживаться сведений о перенесенном эндокардите. Другая теория предполагает кальциноз, как вторичное проявление по отношению к латентно перенесенному инфекционному эндокардиту [34]. Однако эта версия оценивалась неоднозначно, так как вполне обособленная нозология-инфекционный эндокардит, предполагает вариант благоприятного исхода процесса в виде кальциноза вегетаций створок [125].

В работах некоторых авторов в качестве этиологии кальциноза аортального клапана выступал и ревматизм. В начале XX столетия исследователи использовали Ашофф-Талалаевские гранулемы в качестве диагностического критерия [60, 79, 94]. Несмотря на это, Willius и Dry в многочисленном секционном материале, насчитывающем более 200 случаев изолированного кальциноза аортального клапана, не выявили прослеживающегося анамнеза и морфологических критериев согласно этой теории [74].

Все же эти факты не могли явиться поводом для полного отказа от поствоспалительной теории происхождения кальцинированного аортального стеноза. Ревматический вальвулит, по мнению ряда авторов, если он даже не явился причиной грубых изменений, как бы запускает процесс соединительнотканной деструкции створок, который проявится в пожилом и старческом возрасте, являясь своего рода фактором риска развития кальциноза аортального клапана [86]. В современных публикациях исследователи использовали маркер острой ревматической лихорадки В-лимфоцитов – аллоантиген Д 8/17, выявляемый во всех случаях после дебютного эпизода ревматической атаки и до конца жизни, у возрастных пациентов с дегенеративным аортальным пороком не было получено достоверных данных в подтверждение ревматической теории развития сенильного аортального стеноза [12].

Таким образом, теория, выдвинутая впервые Менкебергом, и его трактовка о первично-невоспалительной причине кальцификации аортального клапана, прошла испытание противниками и в материалах мирового симпозиума по аортальному стенозу у взрослых пороки Менкеберга именуют «дегенеративным кальцинированным аортальным стенозом» [13].

Рядом авторов приводятся сопоставимые сведения, основанные на многочисленных аутопсийных данных, по которым в более чем в 30% эпизодов аортального стеноза у взрослых имелся дегенеративный порок, из них в 42% идиопатический кальциноз клапана аорты и лишь менее чем 25% имел место

ревматизм, как этиологический фактор [126, 115]. Таким образом, у трети пациентов пожилого и старческого возраста в популяции с грубым систолическим шумом над аортой и отсутствием ревматического анамнеза, значительно возрастает идиопатического кальцинированного аортального стеноза значительно возрастает [60].

Подавляющее большинство публикаций тех времен в зарубежной и Российской медицинской литературе, посвященных сенильному кальцинозу аортального клапана написаны с акцентом на определение для выполнения хирургического лечения порока у пациентов пожилого возраста [115]. Выраженный интерес к этим вопросам закономерен после появления глубоких фундаментальных работ, собранных учеными. Все вышеперечисленное выдвинуло дегенеративный аортальный порок в ряд основных причин его протезирования у пациентов пожилого и старческого возраста [10].

В начале XX-го столетия разработка и совершенствование биологических протезов, как и механических клапанных заменителей шло параллельными курсами. Пионеры в замене нативных пораженных клапанов сердца на искусственные С. Hufnagel, G. Murray и С.W. Lillehai, своими операциями принципиально ставят кардиохирургию на новый виток развития, продемонстрировав возможность и безопасность имплантации протезов в сосудистое русло. [84, 85, 101, 112, 113].

В дальнейшем использование аллогенной ткани в хирургии клапанных пороков оставалось приоритетным направлением десятилетиями.

Под руководством D. Ross и R. Lower в начале 60х XX-го столетия выполнялись независимые экспериментальные исследования с использованием забранного и подготовленного легочного аутографта в аортальную позицию [103, 104, 105]. R. Lower предложил методику имплантации клапана легочной артерии в ортотопическую позицию, а в дальнейшем D. Ross опубликовал результаты наблюдения солидного клинического материала [130]. Коллектив отмечал стойкий гемодинамический эффект без признаков дисфункции или структурной деградации. Публикация коллектива авторов в журнале с

подробным описанием оригинального метода эксплантации и обработки клапана легочной артерии предопределила основные принципиальные моменты, касающиеся применения бескаркасных биопротезов (повторение линий собственного фиброзного каркаса сердца, фиксация непрерывным обвивным швом), которые сохраняют свою актуальность в отношении клапанных заменителей для субкоронарной позиции и в наше время [76, 131].

Однако, вопреки обнадеживающим клиническим и гемодинамическим результатам, методика, таящая в себе большую техническую требовательность и необходимость замены клапана легочной артерии, нашла ограниченное применение [57, 129].

Клиническое значение описанных работ не стоит недооценивать. Были сделаны выводы о биосовместимости «неживой» ткани для имплантации в клапанные позиции и о преимуществах аллоклапанных заменителей перед использованием аутоклеток (перикард и широкая фасция бедра) для нагрузок циклического характера.

Но перед исследователями встала проблема ограниченной доступности донорских клапанов и техническая сложность имплантации гомографтов. Это и в последствии дало толчок для развития и использования ксеногенных материалов в качестве основной альтернативы механическому протезированию. На первый план выходят вопросы консервации и стабилизации ксеноткани, а также лишение её антигенных свойств.

В 70-х годах XX века было предложено множество способов обработки и консервации биологических тканей. Все они были направлены либо на получение жизнеспособных материалов (изотонический раствор хлорида натрия, питательные среды, антибиотики, антистафилококковая плазма, растворы Тироде и Хенкса), либо нежизнеспособных (замораживание, оксид этилена, соли ртути, лиофилизация, γ -облучение и др.) [25, 38, 39, 150, 151]. Эти методики не получили широкого распространения, т.к. помимо частных недостатков обладали общим свойством – они практически не влияли на антигенный состав ксеноткани и выраженность его иммуногенных свойств, что

значительно ухудшало прогноз долговечности протезов и увеличивало риск их отторжения в организме реципиента.

Достаточно активно применялась технология консервации в растворе формалина, предложенная М. О'Brien [116, 117]. Однако результаты изучения функции обработанных таким способом клапанов показали, что через 4-5 лет развивается структурная дисфункция протезов, имплантированных в левые отделы сердца [26, 29, 30, 52]. Ряд исследователей связывает неудовлетворительные результаты с невозможностью достижения полной биологической инертности формализированных ксенотрансплантатов [20, 81].

Постепенно, производители биопротезов отказались от вышеописанных методик в пользу консервации глутаровым альдегидом. Основоположником этого метода считается А. Carpentier, который в 1969 г. предложил использовать глутаральдегид в качестве дубящего агента, а позднее опубликовал данные о хороших отдаленных результатах клинического применения своего изобретения [54, 55, 56].

Все коммерческие типы биопротезов в настоящее время консервируются растворами глутаральдегида с различной степенью разведения в зависимости от фирменного метода. Исключение составляют биопротезы производства ЗАО «НеоКор» (Россия), где для обработки ксеноткани применяются диэпоксидные соединения. Благодаря такому методу, сохраняются исходные эластические и повышаются прочностные характеристики биоматериала. Смесь различных фракций эфиров этиленгликоля в малых концентрациях позволяет ускорить процессы дубления и стабилизации ксеноткани. В связи с этим значительно снизилась степень кальцификации эпоксиобработанной биоткани в сравнении с глутаровыми аналогами, что было доказано и оценено экспериментально [21, 27].

До настоящего времени, несмотря на современные методики дополнительной антикальциевой обработки, проблема структурного разрушения биопротезов (особенно в левых отделах сердца) остается актуальной. Например, Т. David, публикуя информацию о 25-летнем опыте применения протеза

«Напсоск-П», отмечает свободу от структурной дисфункции у больных моложе 60 лет на уровне 29%, 60-70 лет – 85%, старше 70 лет – 98% [65]. Автор рекомендует рассматривать имплантацию ксенопротезов в качестве «золотого стандарта» у пациентов старшей возрастной группы.

Стоит отметить и существование несколько иного мнения. Ряд хирургов осознанно рекомендуют биологические протезы больным молодого и среднего возраста, считая, что риск повторной операции через 5-10 лет перекрывается положительными свойствами ксеноклапанов, в первую очередь – возможностью отказа от приема не прямых антикоагулянтов через 3-6 месяцев после операции. Например, M. Ruel в своей работе 2009 года рекомендует имплантацию биологических протезов в аортальную позицию молодым больным, указывая на то, что применение механических протезов влечет за собой снижение физической активности и более высокий уровень инвалидизации при отдаленной свободе от клапанзависимых осложнений эквивалентном таковым для ксеноклапанов [133].

Тем не менее, в клинических рекомендациях ведущих ассоциаций Европы и Северной Америки указывается возраст 60-65 лет и старше, как основное показание к имплантации биологических протезов.

Изучение рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Американской Ассоциации Сердца (АНА) довольно интересно и заслуживает отдельного упоминания. Эти два основополагающих документа также дают представление о различных подходах клиницистов в отношении биологических протезов [32, 50].

Первым бросается в глаза – отсутствие четких показаний к применению биологических протезов в аортальной позиции в документе АНА. Авторы ограничиваются перечислением достоинств и недостатков как механических клапанов, так и гетерографтов, основной упор делая на разницу в долговечности и возможности отказа от антикоагулянтов. Тем не менее, выбор в пользу ксеноклапанов эксперты этой ассоциации рекомендуют делать при возрасте больного 65 лет и старше, возможных проблемах с приемом антикоагулянтов, а

также упоминают детородный возраст женщин, как относительное показание. При проведении повторного вмешательства на аортальном клапане, обусловленном развитием протезного эндокардита, рекомендуется имплантация гомографта.

В рекомендациях ESC даны более конкретные показания к биопротезированию. На первом месте стоит желание пациента, имеющего всю необходимую информацию (напомним, в рекомендациях АНА этот пункт указан последним). Далее следует невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии. Повторное вмешательство по поводу тромбоза механического протеза, имеет достаточно высокий класс доказательности – IC. Низкий риск, в случае повторного вмешательства на клапане, может расцениваться как относительное показание к биопротезированию при наличии у пациента синусового ритма. Значительно увеличивает риск, по мнению экспертов ESC, выполнение коронарного шунтирования или многоклапанного протезирования, а также значительное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка. Интересно, что такое показание, как пожилой возраст больного, занимает лишь пятую позицию в рекомендациях ESC и имеет класс доказательности IIaC. Возрастные границы определены в 65-70 лет, в зависимости средней продолжительности жизни в стране. Здесь же упоминаются тяжелая сопутствующая патология, приводящая к ограничению продолжительности жизни. И последним пунктом рассматривается репродуктивный возраст женщин, как относительное (IIbC) показание.

Таким образом, члены экспертных советов АНА и ESC, имея некоторые разногласия в отдельных моментах, склоняются к тому, что имплантация биопротезов наиболее показана при невозможности проведения адекватной терапии антикоагулянтами и кардиохирургическом вмешательстве у пациентов старшей возрастной группы.

Авторы рекомендаций напоминают, что равноценное замещение клапана сердца невозможно – при имплантации как механических, так и биологических конструкций неизбежны осложнения и появление новых патологических

изменений. Решение должно быть основано на совокупном рассмотрении нескольких факторов [3].

Впервые было выполнено протезирование аортального клапана бескаркасным биологическим протезом В. Barrat-Boyes и D. Ross независимо друг от друга [44, 132].

Проблема биологического протезирования продолжила свое развитие, и нехватку материала решили применением ксеногенных тканей, а упрощение техники имплантации было достигнуто созданием каркасных биопротезов. Таким образом, на сегодняшний день существует два принципиально различных типа биопротезов аортального клапана – каркасные и бескаркасные. Нет однозначных рекомендаций в отношении предпочтений той или иной конструкции. В качестве примера различных подходов к бескаркасным протезам в аортальной позиции, можно привести две научно-исследовательские работы последних лет. М. Vrandečić с соавторами сообщает о таких преимуществах бескаркасных биологических протезов, как бóльшая эффективная площадь отверстия по сравнению с каркасными биопротезами, низкие чреспротезные градиенты, более выраженный регресс процессов ремоделирования полостей сердца. Кроме того, авторы отмечают меньший процент протезобусловленных осложнений, в т.ч. структурной дегенерации биоткани и лучшую отдаленную выживаемость [149]. М. Doss с соавторами, указывает на отсутствие очевидных и значимых различий в гемодинамических характеристиках и степени регресса гипертрофированного миокарда левого желудочка между исследуемыми группами пациентов с имплантированными каркасными и бескаркасными биопротезами [73].

Результаты раннего послеоперационного периода протезирования аортального клапана каркасными или бескаркасными протезами практически не имеют различий. Это подтверждается рядом исследований, которые показали сопоставимый уровень госпитальной летальности [35, 37, 49, 58, 59, 67, 70, 72, 75, 103, 134, 105, 106]. Протезирование аортального клапана бескаркасным протезом, как правило, сопровождается более продолжительной окклюзией

аорты и, как следствие, времени искусственного кровообращения [106, 42]. Однако, влияния на результаты оперативного лечения на ранних сроках, этот факт не оказывает. В большинстве исследований не выявлено статистически значимых отличий между группами пациентов после имплантации каркасных и бескаркасных протезов по частоте кровотечений, инфаркта миокарда, инсульта, нарушений ритма и проводимости сердца [61, 144].

По мнению других авторов, имплантация бескаркасных протезов имеет преимущество у пациентов с выраженным снижением сократительной способности миокарда левого желудочка. Низкие транспротезные градиенты, демонстрируемые бескаркасными протезами, в особенности при использовании техники полного замещения корня аорты являются одной из причин лучших гемодинамических результатов в сравнении с имплантацией каркасных биологических протезов [110, 154].

Кроме того, по заявлению ряда авторов, использование бескаркасных протезов призвано нивелировать проблему «пациент-протезного несоответствия», характерного для механических и каркасных биологических протезов, что также улучшает течение раннего послеоперационного периода [62, 63, 140, 153, 157].

При оценке результатов в отдаленные сроки после оперативного лечения не было выявлено значимых различий в выживаемости пациентов, после выполненного протезирования аортального клапана каркасными или бескаркасными биопротезами. Кроме этого, сопоставимыми оказываются группы пациентов по основным гемодинамическим характеристикам протезов при динамическом наблюдении [98, 140]. После 10 лет наблюдения результаты применения таких моделей бескаркасных биопротезов, как «Medtronic Freestyle» и «SJM Toronto SPV» для коррекции аортальных пороков сердца, были отмечены хорошие гемодинамические результаты и риски развития структурной дегенерации ксеноткани и соответственно дисфункции биопротеза были достаточно низкими [43]. Однако, дегенеративные структурные изменения ксеноматериалов, являются основной проблемой бескаркасных протезов. Так

при удовлетворительных результатах 10 летнего периода наблюдения, уже на 12 год после имплантации увеличивается риск структурной дисфункции [64, 66]. Схожая картина отмечается при анализе результатов применения протезов каркасной конструкции при хирургическом лечении пороков аортального клапана.

Гемодинамическая эффективность тем не менее остается хорошей – бескаркасные протезы обеспечивают более быстрое снижение массы миокарда левого желудочка с хорошим клиническим результатом даже после десяти лет наблюдения [90, 99, 152].

В литературе опубликованы данные, подтверждающие, что при имплантации бескаркасных биологических протезов пациентам с сопутствующей ишемической болезнью сердца, отдаленные клинические и гемодинамические результаты лучше, чем при применении каркасных конструкций. Авторы связывают этот эффект с сохранением подвижности структур корня аорты при бескаркасном протезировании, а также с более быстрым и выраженным обратным развитием процессов ремоделирования полостей сердца [71, 124].

При выборе клапанного заменителя для хирургического лечения аортальных пороков сердца основным аргументом в пользу применения бескаркасных биопротезов был наиболее приближенный к физиологическому поток крови на уровне конструкции. Так Van Nooten продемонстрировал результаты, отражающие преимущество протезов «SJM Toronto SPV» в сравнении с каркасными клапанами «Carpentier-Edwards Supra-annular». Наибольшее различие отмечалось при использовании протезов посадочным диаметром менее 25 мм [148]. Аналогичные результаты получил при анализе Rao с коллегами [128]. Хотя напротив, Totaro с соавторами, презентуют лучшие гемодинамические характеристики (средние градиенты и эффективную площадь отверстия) при использовании каркасных биопротезов «Edwards Perimount Magna» в сравнении с бескаркасными – «Edwards Prima Plus» [125]. Коллективы исследователей во главе с Cohen и Bevilacqua демонстрируют отсутствие

различий в величинах транспротезных градиентов, указывая лишь на более быстрый регресс нарушений функции миокарда левого желудочка после хирургического лечения аортальных пороков с использованием биопротезов бескаркасной конструкции [48, 61].

Как правило, все основные исследования гемодинамических характеристик исследуемых биопротезов основаны на изучении градиентов давления формируемых на уровне конструкции в состоянии покоя. Однако малоизученным и от этого достаточно интересным остается вопрос о происходящих изменениях после нагрузки. Чрезвычайно важная роль – оценка функции биопротеза после положительных хроно- и иннотропного эффектов. Morsy с коллегами, в своей работе, анализируя результаты аортального протезирования, демонстрирует градиенты давления на механических клапанных заместителях и бескаркасных ксенобиопротезах при выполнении стресс-теста с добутамином и указывает на очевидный прирост сопротивления на механических конструкциях при неизменных показателях на бескаркасных [68]. Аналогичные результаты получили и другие авторы в схожих по своему дизайну исследованиях. Так Silberman с коллегами после анализа результатов протезирования аортального клапана, заключили, что бескаркасные биопротезы очень приближены к нативному клапану аорты по своей структуре и функции [139]. Fries с соавторами, в своем исследовании, сравнивая биопротезы «SJM Toronto SPV» и «Carpentier-Edwards Perimount», не выявил статистически значимых различий между градиентами на бескаркасной конструкции клапанного заместителя и нативном клапане, но указывается на значительный градиент на каркасном протезе. Примечательно, что анализировались протезы размером 23 мм [77]. Таким образом, в большинстве исследований, посвященных изучению функции биопротезов под нагрузкой, отмечаются лучшие результаты при имплантации бескаркасных протезов, в сравнении с каркасными или механическими клапанами. Имплантация как каркасных, так и бескаркасных протезов приводит к значительному уменьшению массы миокарда уже в раннем периоде после операции [109, 137, 142, 145, 156]. В большинстве исследований

указывается на бóльшую выраженность этих процессов при использовании бескаркасных протезов. В. Kunadian в мета-анализе, посвященном этому вопросу, также отмечают достоверность различий результатов протезирования аортального клапана каркасными и бескаркасными клапанами [98]. Но существуют также и другие мнения на этот счет. Так Jasinski с коллегами не выявил статистически значимых различий в темпах регресса массы миокарда левого желудочка при анализе данных после протезирования аортального клапана биопротезами «Medtronic Freestyle» и «Medtronic Mosaic». Однако примечательным является небольшое количество пациентов, участвовавших в этом исследовании (28 наблюдений) [87]. В общем, основываясь на данных современной литературы, можно утверждать, что для обеспечения достоверно лучшего клинического эффекта, отражающегося в динамике регресса миокарда левого желудочка биологические протезы бескаркасной конструкции имеют преимущество над остальными клапанными заменителями, что особенно показательно в сроки до 1 года после имплантации.

На отдаленных сроках наблюдении главным фактором, влияющим на функциональную состоятельность биологических протезов, является их структурная долговечность. Бескаркасные ксенопротезы были введены в повседневную клиническую практику не так давно – в 90х годах XX века, поэтому существует не так много исследований, посвященных изучению их отдаленных результатов на протяжении более 10 лет. Тем не менее, опубликованные данные демонстрируют, что результаты в сравнении с каркасными аналогами, во всяком случае, не хуже. Стоит отметить, что гипотеза, утверждающая о снижении риска структурной дегенерации биоткани бескаркасных клапанов за счет отсутствия жестких точек фиксации и уменьшения стрессовых нагрузок на створки, на данный момент не нашла клинического подтверждения. В большинстве работ отмечается значительное влияние возраста на риск перерождения ксено- или аллогенной ткани в отдаленном периоде [87, 118].

Кроме всего прочего, следует отметить, что данные литературы свидетельствуют о накопленном опыте использования в качестве бескаркасных конструкций аортальных биологических протезов ксеноаортальные заменители, где использованы в качестве запирающих элементов нативные створки аортального клапана ксеногенных материалов. Богатым клиническим и научным багажом владеет коллектив института ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина», где также в качестве протезов аортального клапана использовался ксеноаортальный клапан свиньи, что нашло отражение в соответствующих работах и публикациях [17].

Современные модели биологических протезов выполнены из ткани ксеногенного перикарда, что обеспечивает большую надежность конструкции и меняет подходы к технике имплантации в пользу однорядного шва для бескаркасных моделей [9].

Резюмируя вышеописанное, нельзя не сказать, что модели биопротезов с каркасным типом конструкции на сегодняшний день прочно обеспечили преимущество в объеме использования для протезирования аортального клапана при дегенеративных пороках за счет относительно не сложной и легко воспроизводимой методики имплантации. На биопротезы с бескаркасным типом конструкции во времена их разработки и внедрения в широкую клиническую практику возлагались большие надежды, способные вытеснить каркасные модели. Однако через 15 лет наблюдения после выполнения первых операций эти планы оправдались лишь частично. На данный момент, количество биопротезов, используемых при протезировании аортального клапана, фиксированных на опорном каркасе, значительно превышает количество бескаркасных аналогов. Так к концу десятилетия XXI века лишь чуть более 10% от всех биопротезов, используемых в европейских странах имели бескаркасную конструкцию [83]. Более сложная и требовательная техника имплантации является основной причиной, по которой хирурги редко используют этот тип биопротеза. Техника имплантации сопряжена с гипотетической вероятностью изменения оптимальной геометрии клапанного заменителя, что может повлечь

за собой развитие регургитации или высоких градиентов на уровне конструкции протеза.

Более продолжительное время окклюзии аорты также заставляет большинство хирургов воздерживаться от применения бескаркасных моделей, несмотря на сообщения об отличных гемодинамических результатах, в том числе у пациентов старше 70-80 лет. Этот факт, а также частое сочетание клапанного порока с ишемической болезнью сердца, обуславливает выбор клиницистов в пользу более простых в имплантации каркасных ксеноклапанов.

Первые сообщения, появляющиеся в литературе, позволяют говорить о положительном опыте применения подобных конструкций при коррекции аортальных пороков – время окклюзии аорты сокращается до аналогичного при использовании каркасных протезов, при этом сохраняются все положительные эффекты бескаркасного замещения [41, 47, 119]. Развитие новых методов коррекции пороков сердца, получение оптимистических данных о возможностях биоинженерии и разработка конкурентоспособных отечественных аналогов биологических протезов сердца, по всей видимости еще не скоро вытеснят открытую хирургию клапанов сердца. Это определяет необходимость комплексной оценки результатов их имплантации, чему и посвящена данная работа.

ГЛАВА II. Материалы и методы исследования

2.1 Клиническая характеристика пациентов.

В исследование включены 114 больных с гемодинамически значимым стенозом аортального клапана, оперированных с декабря 2011 по июнь 2015 г. на базе Центра Новых хирургических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации в отделении приобретенных пороков сердца.

Во всех случаях основным показанием к оперативному лечению был гемодинамически значимый аортальный порок, согласно определению руководства АНА/АСС 2014 [32].

Исследование было спланировано как проспективное, одноцентровое, рандомизированное, параллельное, состоящее из двух групп пациентов (с распределением участников по группам в соотношении 1:1) с фиксированной длительностью наблюдения (1 год). Применяли активный способ сбора информации (непосредственный контакт с пациентом). Дизайн исследования не претерпевал изменений на всем протяжении. Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Все больные подписали информированное согласие до начала участия в исследовании.

Все участники имели симптомный аортальный порок, подтвержденный данными стандартного эхокардиографического исследования. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: в первой группе выполнено протезирование аортального клапана бескаркасным биопротезом «БиоЛАБ-Моно» (лаборатория НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, г. Москва) (рис. 2.1) (n=57), во второй – протезирование аортального клапана каркасным биопротезом «Юнилайн» (ЗАО «НеоКор») (рисунок 2.2) (n=57). В качестве вида рандомизации выбрана простая, методом конвертов. Конверты вскрывались непосредственно перед началом хирургического этапа операции (перед кожным разрезом). Формирование и

вскрытие конвертов осуществлялось врачом-сердечно-сосудистым хирургом кардиохирургического отделения приобретенных пороков сердца.

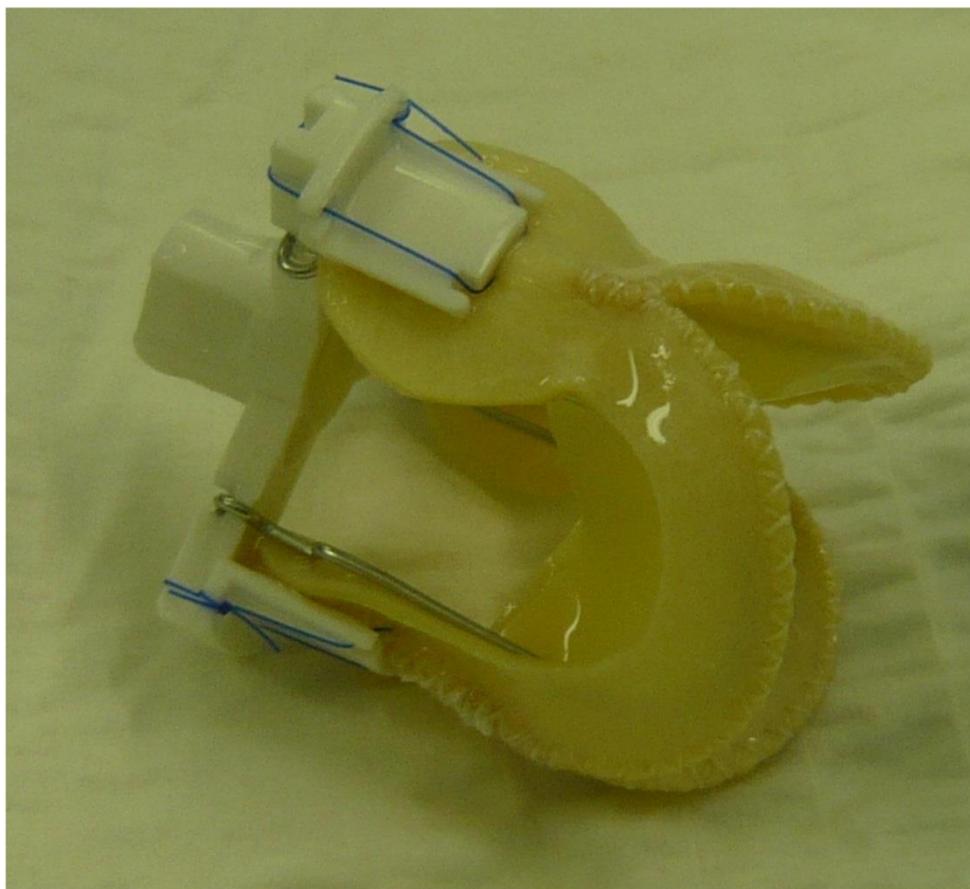


Рисунок 2.1. Бескаркасный ксеноперикардальный биологический протез «БиоЛАБ-Моно» лаборатория НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, г. Москва, фиксированный на держателе для прошивания.



Рисунок 2.2. Каркасный ксеноперикардальный биологический протез «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор»).

Первичная конечная точка исследования: величина транспротезного градиента через 1 год после операции;

Вторичные конечные точки исследования: летальность, протезобусловленные осложнения, систоло-диастолическая динамика корня аорты, ремоделирование левого желудочка, качество жизни пациентов (по данным опросника SF 36).

Для расчета размера выборки был использован калькулятор G*Power 3.1 [31]. На основании данных литературы [147], выполнена оценка предполагаемых сценариев получения разницы в значениях пиковых систолических транспротезных градиентов. Априорные сценарии изменения пикового транспротезного градиентов давления в исследуемых группах, представленные в таблице 2.3.

Таблица 2.3.

U-критерий Манна Уитни. Сценарии размера выборки групп для первичной точки: РР пиковый градиент®.

Сценарий	Группы	Исходный РР пиковый, мм рт.ст.	Конечный РР пиковый, мм рт.ст.	Разница, Δ (%)	Размер выборки одной группы N1 = N2
1	Юнилайн	87.6±23.9*	25±10 ⁺	после - до: 62.6 (71%)	3
	БиоЛАБ-МОНО	78.0±25.0*	20±10 ⁺	после - до: 58 (74%) между группами в конечной точке: 5 (20%)	3 53
2	Юнилайн	80.0±25.0*	20±13 ⁺	после - до: 60 (75%)	3
	БиоЛАБ-МОНО	80.0±25.0*	15±7 ⁺	после - до: 65 (81%) между группами в конечной точке: 5 (25%)	3 58

Сценарий	Группы	Исходный РР пиковый, мм рт.ст.	Конечный РР пиковый, мм рт.ст.	Разница, Δ (%)	Размер выборки одной группы $N1 = N2$
3	Юнилайн	80.0±25.0*	15±10 ⁺	после - до: 65 (81%)	3
	Юнилайн	80.0±25.0*	15±7 ⁺	после - до:	3
4	БиоЛАБ- МОНО	80.0±25.0*	10±7 ⁺	после - до: между группами в конечной точке: 5 (33%)	3 46
	Юнилайн	80.0±25.0*	13±6 ⁺	после - до: 67 (84%)	3
5	БиоЛАБ- МОНО	80.0±25.0*	10±6 ⁺	после - до: 70 (88%) между группами в конечной точке: 3 (23%)	3 53
	Юнилайн	80.0±25.0*	13±6 ⁺	после - до: 67 (84%)	3

® расчеты выполнены для критического уровня значимости $p = 0.05$ и мощности U-критерия Манна-Уитни 80%;

+ предполагаемые значения (гипотеза);

* по данным статьи van der Straaten EPJ, Rademakers LM, van Straten AHM, Houterman S, Tan MESH, Soliman Hamad MA. Mid-term haemodynamic and clinical results after aortic valve replacement using the Freedom Solo stentless bioprosthesis versus the Carpentier Edwards Perimount stented bioprosthesis. Eur J Cardiothorac Surg 2015; doi:10.1093/ejcts/ezv255.

Сценарии размера выборки групп для первичной точки - пиковый транспротезный градиент давления и U-критерий Манна Уитни показывают, что оптимальный размер выборки в одной группе находится в пределах от 46 до 53 человек. С учетом 8% добавки для компенсации незавершенных наблюдений и возможных потерь в следствии смертности или досрочного завершения участия в исследовании, оптимальный размер выборки составляет по 57 человек в группе (рис.2.4).

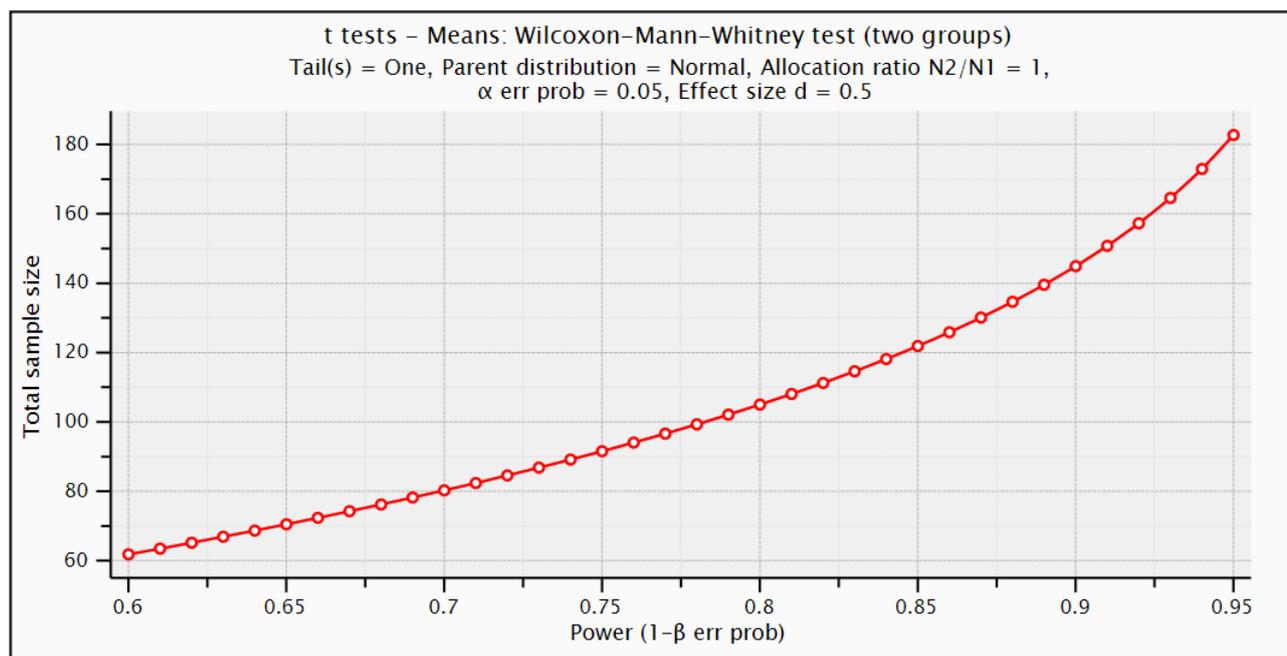


Рисунок 2.4. Зависимость мощности U-критерия Манна-Уитни в зависимости от размера общей выборки для предполагаемых значений пикового градиента 10 ± 7 в группе каркасных биопротезов «Юнилайн» и 7 ± 5 в группе бескаркасных биопротезов «Биолаб-Моно».

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Возраст 65 лет и старше;
2. Хирургически значимый порок аортального клапана (согласно критериям «2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease» [32]).

Критериями исключения были:

1. Анатомически двустворчатый аортальный клапан;
2. Необходимость протезирования митрального или трикуспидального клапана;
3. Пациенты со снижением ФВ ЛЖ <50%;
4. Хроническая сердечная недостаточность IV ФК по NYHA;
5. Наличие конкурирующего заболевания или сопутствующей патологии, оказывающих значимое влияние на прогноз качества жизни или вероятность смерти в течение 1 года после операции (онкопатология, хроническая болезнь почек 3 стадии и выше;
6. высокая (>60 мм рт.ст.) легочная гипертензия независимо от этиологии;
7. диаметр восходящего отдела аорты >4 см;
8. диаметр фиброзного кольца аортального клапана >27 мм и выраженный кальциноз корня аорты;
9. Нежелание пациента участвовать в исследовании.

Отбор участников проводился среди пациентов, прошедших обследование в поликлинике ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

С целью полноты обследования на отдаленных сроках после оперативного лечения все включенные в исследование пациенты были жителями Сибирского и Дальневосточного Федеральных округов Российской Федерации.

Учитывая критерии включения и исключения была сформирована блок-схема CONSORT (рис. 2.5).



Рисунок 2.5. Блок-схема CONSORT.

Большая часть пациентов в обеих группах достоверно имели дегенеративную природу порока (рис.2.6).

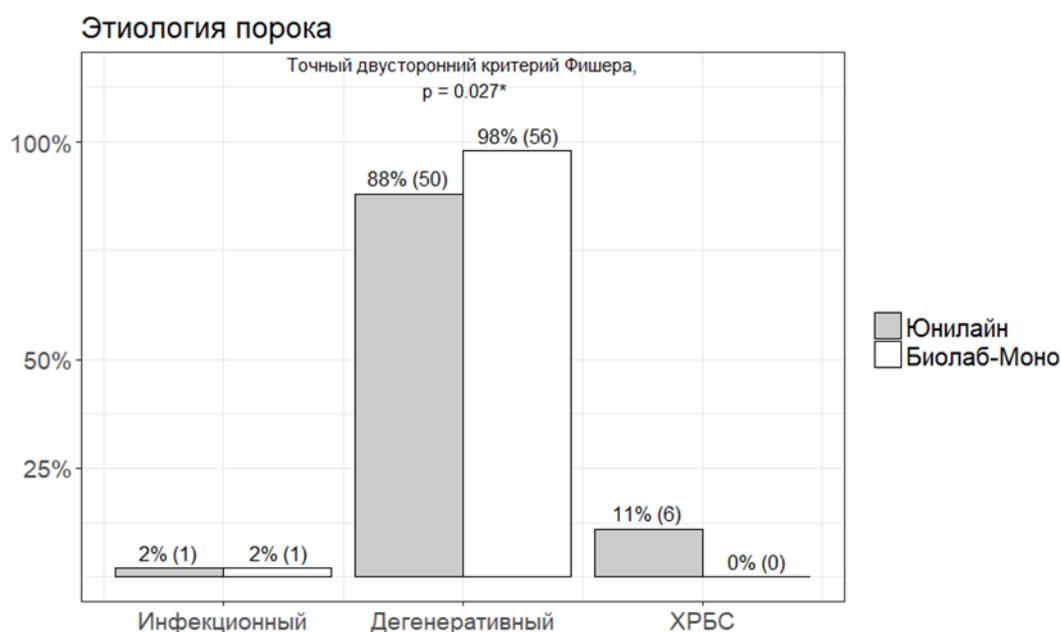


Рисунок 2.6. Распределение пациентов по этиологическому фактору.

Клиническая характеристика пациентов на амбулаторном этапе представлена в таблице 2.7. Статистически значимых отличий в дооперационных характеристиках пациентов двух групп выявлено не было.

Таблица 2.7.

Характеристика дооперационного статуса пациентов, вошедших в исследование.

Переменная	Группа I Бескаркасные «БиоЛаб-Моно» n=57	Группа II Каркасные «ЮниЛайн» n=57	P-уровень
Возраст (лет)	71 [66; 74]	72 [69; 77]	0,054 ^U
Женский пол, n (%)	40 (70%)	31 (54%)	0,018 ^F
ИМТ (кг/м ²)	28,8 [25,21; 30,8]	27,88 [25,46; 31,1]	0,598 ^U
ППТ (м ²)	1,82 [171; 192]	1,86 [175; 191]	0,287 ^U
СД, n (%)	11 (1,9%)	11 (1,9%)	0,961 ^F
АГ, n (%)	37 (64,9%)	41 (71,9%)	0,423 ^F
ОНМК/ХНМК, n (%)	8 (14%)	4 (7%)	0,622 ^F

Переменная	Группа I Бескаркасные «БиоЛаб-Моно» n=57	Группа II Каркасные «ЮниЛайн» n=57	P-уровень
ХОБЛ, n (%)	4 (7%)	2 (3,5%)	0,467 ^F
ИБС, n (%)	6(10,5%)	7(12,3%)	0,251 ^F
Периферический Атеросклероз	29 (50,9%)	28 (49%)	0,071 ^F
Пиковый градиент на аортальном клапане	106 [85,4; 123]	103 [87; 120]	0,872 ^U
Площадь аортального отверстия	0,7 [0,5; 0,78]	0,7 [0,56; 0,78]	0,654 ^U
ХСН по NYHA: II	7 (12,3%)	6 (10,5%)	0,091 ^F
III	50 (87,7%)	51 (89,5%)	0,063 ^F
ИММЛЖ, г/м ²	210,01 [182,02;248,26]	182,55 [160,02; 209,11]	0,077 ^U
Logistic Euroscore	5,5±1,2	5,3±1,5	0,553 ^T

Примечание: сравнительный анализ проводился с применением U-критерия Манна-Уитни, F- точного двустороннего критерия Фишера, T-критерия Стьюдента.

Всем пациентам до оперативного лечения выполнено трансторакальное эхокардиографическое исследование согласно протоколу нашей клиники. Подробная характеристика кардиометрических показателей двух групп представлена в таблице 2.8.

Таблица 2.8.

Сравнение дооперационных эхокардиографических показателей исследуемых групп пациентов.

переменные	Группа I Бескаркасные «БиоЛаб-Моно»	Группа II Каркасные «ЮниЛайн»	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, p-уровень
	N = 57 МЕД [ИКИ]	N = 57 МЕД [ИКИ]		
возраст	72 [69; 77]	71 [66; 74]	2 [0; 4]	0.061
вес, кг	76 [71; 81]	75 [67; 80]	1 [-2; 5]	0.516
рост, см	163 [159; 169]	160 [155; 170]	2 [-2; 5]	0.387
S поверхности тела, см ²	186 [175; 191]	182 [171; 192]	3 [-2; 8]	0.287
ИМТ, кг/м ²	27.88 [25.46; 31.1]	28.8 [25.21; 30.8]	0.4 [-1.25; 1.93]	0.598
СЛК, %	54 [50; 57]	53 [50; 57]	0 [-2; 3]	0.742
S ЛП, см ²	24.96 [21.73; 28]	24.44 [21.5; 28.91]	0.3 [-1.54; 2.14]	0.723
V ЛП, мл	123.75 [107.5; 140]	122.2 [107.5; 144.55]	3.2 [-7.2; 13.3]	0.559
И V ЛП, мл/м ²	65.03 [56.51; 77.07]	67.49 [59.49; 79.78]	3.03 [-2.59; 8.43]	0.268
ЧСС, уд./мин.	70 [64; 78]	70 [61; 80]	1 [-4; 5]	0.768
кдрЛЖ, см	4.1 [3.8; 4.5]	4.5 [4.1; 5.01]	0.35 [0.1; 0.6]	0.056
ксп ЛЖ, см	2.48 [2.3; 2.7]	2.8 [2.3; 3.33]	0.21 [0.01; 0.5]	0.137
Икдо ЛЖ, мл/м ²	40 [34.97; 51.15]	51.85 [43; 70.72]	11.14 [5.62; 17.23]	0.276
кдо ЛЖ, мл	76 [62; 95]	92 [75.7; 128]	18 [9; 30]	0.367
ксо ЛЖ, мл	23 [19.7; 30]	32 [23.4; 46]	7 [2; 12.1]	0.004*
ММ ЛЖ должная, г	141.66 [129.52; 148.57]	135.26 [123.77; 146.47]	3.95 [-2.3; 9.98]	0.219
ИММ ЛЖ должный, г/м ²	76.51 [74.72; 78.77]	75.66 [73.44; 78.4]	0.65 [-0.95; 2.08]	0.391
УО ЛЖ, мл	52 [42; 65]	63 [50; 82]	10.8 [4; 18]	0.003*
ММ ЛЖ, г	336.07 [297.53; 374.51]	376.36 [304.01; 448.53]	43.72 [7.22; 78.33]	0.226
ИММ ЛЖ, г/м ²	182.55 [160.02; 209.11]	210.01 [182.02; 248.26]	29.31 [11.53; 48.55]	0.345
ФВ ЛЖ, %	67 [58; 74]	68 [56; 74]	1 [-3; 5]	0.596
ФУ ЛЖ, %	38 [33; 42]	38 [30; 44]	0 [-4; 3]	0.768
МЖП, см	1.9 [1.8; 2.1]	1.95 [1.8; 2.1]	0.04 [-0.05; 0.14]	0.385
ЗСЛЖ, см	1.7 [1.6; 1.82]	1.63 [1.5; 1.8]	0.05 [-0.03; 0.13]	0.259
d ФК АоКл, см	2.25 [2.1; 2.4]	2.27 [2.2; 2.45]	0.05 [0; 0.1]	0.183
d Ао на уровне синусов Вальсальвы, см	3.5 [3.1; 3.8]	3.6 [3.1; 3.9]	0.08 [-0.1; 0.25]	0.516
d Ао восх. отдела, см	3.5 [3.3; 3.9]	3.64 [3.4; 4.13]	0.2 [0; 0.4]	0.066

Переменные	Группа I	Группа II	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, p-уровень
	Бескаркасные «БиоЛаб-Моно» N = 57 МЕД [ИКИ]	Каркасные «ЮниЛайн» N = 57 МЕД [ИКИ]		
d Ao на уровне дуги, см	2.7 [2.5; 3.1]	2.7 [2.6; 3.2]	0.05 [0; 0.2]	0.267
d Ao нисходящего отдела, см	2.3 [2.2; 2.5]	2.3 [2.2; 2.5]	0 [0; 0.1]	0.459
S АО по доплеру, см ²	0.7 [0.56; 0.78]	0.7 [0.5; 0.78]	0 [-0.08; 0.03]	0.654
PP пиковый, мм рт.ст.	103 [87; 120]	106 [85.4; 123]	1 [-9; 12]	0.872
PP средний, мм рт.ст.	61 [50; 72]	62 [49; 75]	0 [-6; 7]	0.931
S АО планиметрически, см ²	1 [0.89; 1.02]	1 [0.8; 1]	0 [-0.1; 0.02]	0.607

символом “*” обозначены статистически значимо различающиеся показатели.

При анализе клинического статуса рандомизированных пациентов полученная статистически значимая разница по нескольким показателям, приведенным выше, не носила клинического значения тяжести пациентов исходя из распределения по функциональному классу сердечной недостаточности в таблице 2.7.

В двух группах пациенты статистически значимо различались по степени регургитации на уровне митрального клапана (рис.2.9). Однако в виду отсутствия показаний вмешательство на нем не проводилось ни в одном клиническом случае.

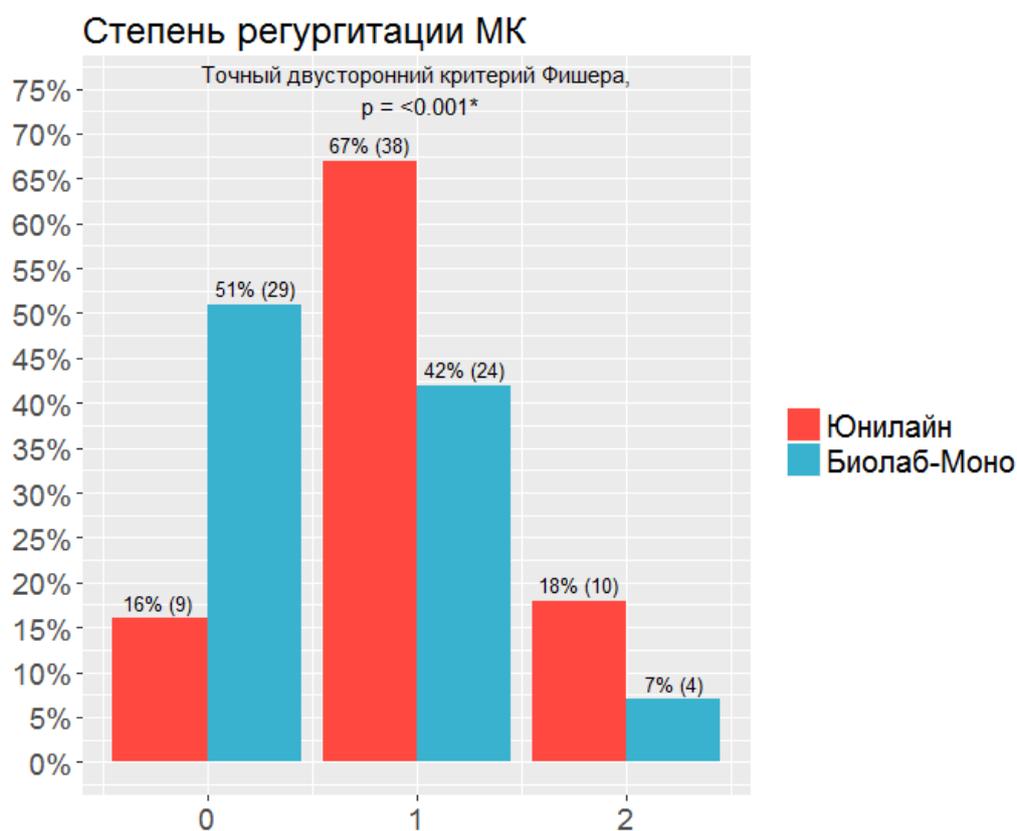


Рисунок 2.9. Распределение пациентов в зависимости от степени регургитации на уровне митрального клапана.

2.2 Методы исследования

Всем больным при поступлении проводили комплекс клинических, инструментальных и лабораторных исследований. Клиническое исследование включало данные осмотра, перкуссии, аускультации, измерения артериального давления методом Короткова, пульса и частоты сердечных сокращений.

Больные проходили в клинике дооперационное инструментальное обследование по стандартной схеме «ЭКГ + ЭхоКГ + Рентгенография органов грудной полости» с назначением дополнительных методов исследования по необходимости. Кроме этого пациентам до госпитализации выполняли фиброгастроуденоскопию в амбулаторных условиях. Ультразвуковое исследование проводили на аппаратах «Vivid 7» (General Electric, USA), «iE 33» (Royal Philips Electronics, Netherlands), имеющиеся датчики со сменной частотой сканирования от 2.25 МГц, 3.5 МГц до 5.0 МГц. С целью чреспищеводной ЭхоКГ

использовались мультиплановые датчиками с частотой сканирования 5.0, 6.5 и 7 МГц и шириной головки датчика 7 и 9 мм для исследования взрослых пациентов. Обследование проводилось по стандартному протоколу эхокардиографического исследования в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации двухмерной эхокардиографии и доплеровских исследований при Американской ассоциации по эхокардиографии [114]. Для визуализации полостей сердца, внутрисердечных структур в двухмерном режиме использовали стандартные позиции ультразвукового датчика, рекомендованные вышеуказанной ассоциацией. У всех пациентов получали стандартные, а также индивидуально подобранные промежуточные проекции и сечения. Функциональное состояние левого и правого желудочков оценивалось по следующим ЭХО КГ показателям: конечно-систолический объем желудочка (КСО) и конечно - диастолический объем желудочка (КДО) (мл); ударный объем: КДО-КСО (мл); фракция выброса: $((\text{КДО}-\text{КСО})/\text{КДО}) \cdot 100\%$, массы миокарда левого желудочка: $0,83 \cdot ((\text{МЖП} + 3\text{СЛЖ} + \text{КДР}) \cdot 3 - \text{КДР} \cdot 3) - 0,6$ (гр.)

Всем пациентам старше 40 лет до операции выполняли селективную коронарографию для исключения атеросклероза коронарных артерий.

В послеоперационном периоде для оценки деформационной динамики корня аорты выполнялась ЭКГ-синхронизированное МСКТ-исследование корня аорты, с толщиной срезов и шагом сканирования 0,5 мм. Всем пациентам выполнялось исследование на 320-срезовом томографе «Toshiba Scanner Aquilion ONE» (TSX-310A) Toshiba Medical Systems Corporation с использованием контрастного вещества «Йогексол» GE Healthcare AS (Норвегия) с продолжительным введением и разведением в изотоническом растворе через инфузомат. Общая доза контрастного вещества рассчитывалась индивидуально исходя из массы тела и плотности необходимого изображения. Средняя доза контрастного вещества варьировала от 45мл (350мг/мл) со скоростью введения 5,2мл/с у пациентов с массой ниже 70 кг и 75мл (350мг/мл) со скоростью введения 7,1мл/с для пациентов с массой тела больше 85кг. Параметры

экспозиции были: 120 kVp напряжение тока трубки и эффективный ток трубки 500-700mAs в зависимости от габаритов пациента. Доза излучения была приблизительно 10 мЗв. При частоте сердечных сокращений более 70 ударов в минуту назначались бета-блокаторы короткого действия (метопролол 5-20мг), до урежения сердечного ритма с целью получения более четкого изображения. Данные полученных изображений в фазу систолы 25-30%, диастолы 70-75%, что соответствует литературным данным [92].

Субъективная оценка качества жизни пациентов

Качество жизни (КЖ) оценивалось с помощью опросника SF-36 [91], анкетирование проводилось на дооперационном этапе и в отдаленном периоде. Опросник SF-36 содержит 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий качества жизни.

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перемещение тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, 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 свидетельствуют о том, 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 перспектив лечения. Чем ниже

бала 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, снижение 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 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 оценивали по шкале от 0 до 100 баллов.

В результате расчетов получали общий показатель КЖ и показатели отдельно для каждой из 8 категорий КЖ, причем более высокий показатель указывает на более высокий уровень КЖ.

2.3 Подходы к формированию базы данных и статистической обработке материала. Этические аспекты исследования.

Все данные пациентов заносились в базу данных, сформированную на платформе программы Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA) и, при необходимости, трансформировались в формат Statistica 7.0 (Statsoft Inc., USA). Структурированный сбор данных для исследования осуществлялся в электронные таблицы, в табличных данных выполнялось исследование на полноту и наличие ошибок ввода, проводился разведочный анализ данных для выявления выпадающих значений. Проверенные данные обрабатывались методами статистического анализа.

Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009-2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро-Уилка, Андерсона-Дарлинга, Крамера-фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро-Франца.

В группе бескаркасных биопротезов «БиоЛАБ-МОНО» с нормальным распределением согласованы 38 показателей из 115 (33%), в группе каркасных биопротезов «ЮниЛАЙН» с нормальным распределением согласовано 34 показателя из 116 показателей (29%), одновременно с нормальным распределением в обеих группах «БиоЛАБ-МОНО» и «ЮниЛАЙН» согласовано 26 показателей из 115 (23%). Ввиду малого количества показателей, согласованных с нормальным распределением, в статистическом исследовании применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Deskриптивные характеристики представлены в виде медиана [первый квартиль; третий

квартиль] для числовых данных, процент (нижняя граница 95% ДИ; верхняя граница 95% ДИ) для категориальных данных с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) по формуле Вильсона.

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни, внутри групп показатели сравнивались парным U-критерием Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера.

С помощью логистической регрессии выявлялись значимые предикторы для величин пикового и среднего транспротезных градиентов, летальности и осложнений в отдаленные сроки после оперативного лечения.

Оптимальные модели логистических регрессий строились из полных моделей методом обратного шага. При проведении многофакторного анализа взаимосвязей, сначала путем однофакторного изучения выделяли основные параметры, влияющие на исследуемую величину, затем на основании поиска межгрупповых корреляций, отсеивали признаки, имеющие умеренную или сильную связь между собой, и проводили многофакторное моделирование взаимосвязей.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0.05$. Для сравнения показателей из первичной точки и сравнения важных показателей из вторичной точки исследования, где требовалось проверить доказательность неразличимости показателей в группах, рассчитывалась мощность критериев с помощью методов A.R.E и бутстрап (bootstrap). Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%.

Изучение отдаленных результатов проводили с учетом «Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions» [33]. При изучении отдаленных результатов основными методами оценки были – метод

множительных оценок Kaplan-Meier и метод таблиц и распределения времен жизни, а также регрессионные модели.

Особые методы статистической обработки данных, не указанные в данной главе, будут оговариваться по ходу работы.

Все пациенты перед хирургическим вмешательством заполняли информированное добровольное согласие на операцию согласно утвержденной в клинике форме. Все протезы, используемые в исследовании на момент проведения операции, имели действующий сертификат соответствия. Изучение отдаленных результатов проводилось путем сбора данных о пациентах при их повторном поступлении в клинику института или обращении в поликлиническое отделение, анкетирования путем почтовой рассылки, телефонного опроса.

Исследование является независимым. Институт и автор работы гарантируют, что не состоят в финансовых и материальных отношениях с фирмами–изготовителями рассматриваемых протезов клапанов сердца, кроме как отношений «производитель – потребитель».

Глава III. Описание используемых технологий.

3.1 Технические аспекты имплантации ксеноперикардальных биологических протезов в аортальную позицию сердца.

Все операции проводили в условиях комбинированного наркоза, искусственного кровообращения (ИК) и кардиopleгии. В качестве приоритетного доступа использовалась полная срединная стернотомия. Вскрывался перикард, канюлировалась аорта, затем нижняя полая вена через правое предсердие моноканюлей. Искусственное кровообращение осуществлялось в нормотермическом режиме. Остановку сердечной деятельности и защиту миокарда проводили холодным (4–6 °С) кардиopleгическим раствором Бретшнайдера (Кустодиол, Др. Франц Кёлер Хеми ГмбХ, Германия). Кардиopleгический раствор доставляли антеградно селективно в устья коронарных артерий или в корень аорты при отсутствии значимой аортальной недостаточности.

Визуализация аортального клапана достигалась путем поперечной аортотомии с последующим использованием ретрактора Zenker. Имплантация бескаркасного протеза проводилась по однорядной методике [16, 92].

3.1.2 Имплантация каркасного протеза «Юнилайн» в аортальную позицию

При выборе размера имплантируемого протеза ориентировались на данные интраоперационного измерения диаметра фиброзного кольца, предоперационной эхокардиографии, а также роста-весовых характеристик пациента.

Имплантация протеза во всех случаях выполнялась в супрааннулярную позицию. Фиброзное кольцо прошивалось П-образными швами плетеной нитью 2/0 (предпочтительна игла №17-18). Общее количество швов составляет в среднем 16-20. Обязательно при прошивании захватывать всю толщину фиброзного кольца для предотвращения прорезывания нитей в дальнейшем. Далее прошивают манжету протеза. Ориентируются на соотношение стоек протеза и устьев коронарных артерий, предотвращая перекрытие последних

конструкцией протеза. Вкол иглы должен проходить приблизительно на середине между основанием манжеты и ее свободным краем (рис. 3.1).

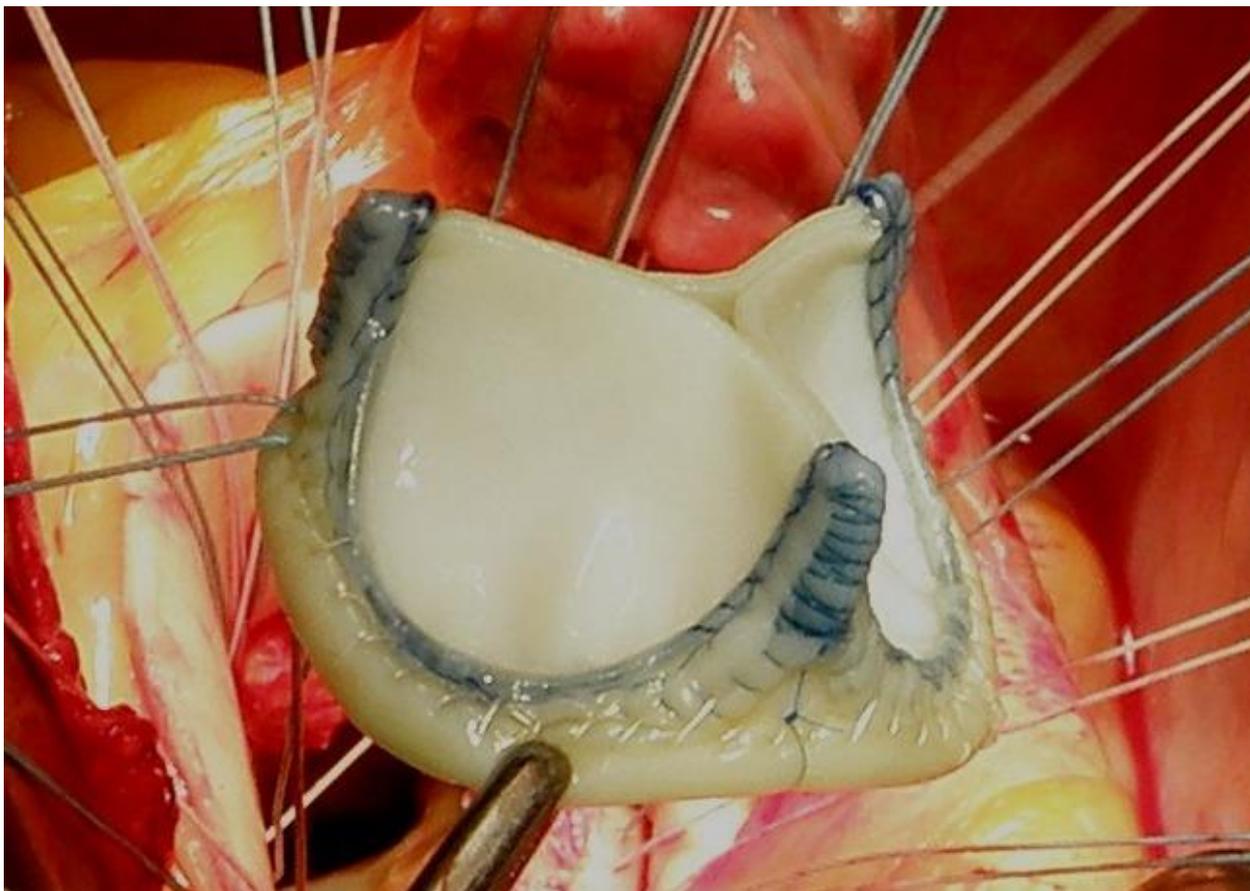


Рисунок 3.1. Имплантация каркасного ксеноперикардального биопротеза «ЮниЛайн». Этап прошивания манжеты протеза нитями от П-образных швов на фиброзном кольце аортального клапана.

Иглы срезают, свободные края нитей фиксируют на инструменте. Протез опускают в ортотопическую позицию, контролируя его плотное соприкосновение с тканью фиброзного кольца. Швы завязывают, под контролем зрения. Натяжение на узлах должно обеспечивать плотное прилегание фиброзного кольца к манжете протеза, но не быть избыточным, что предупреждает формирование парапротезных фистул в дальнейшем. Контролируют работу створок ксенопротеза. Аортотомный доступ герметизируют двухрядным швом. Общий вид имплантированного в аортальную позицию биопротеза «Юнилайн» представлен на (рис.3.2).

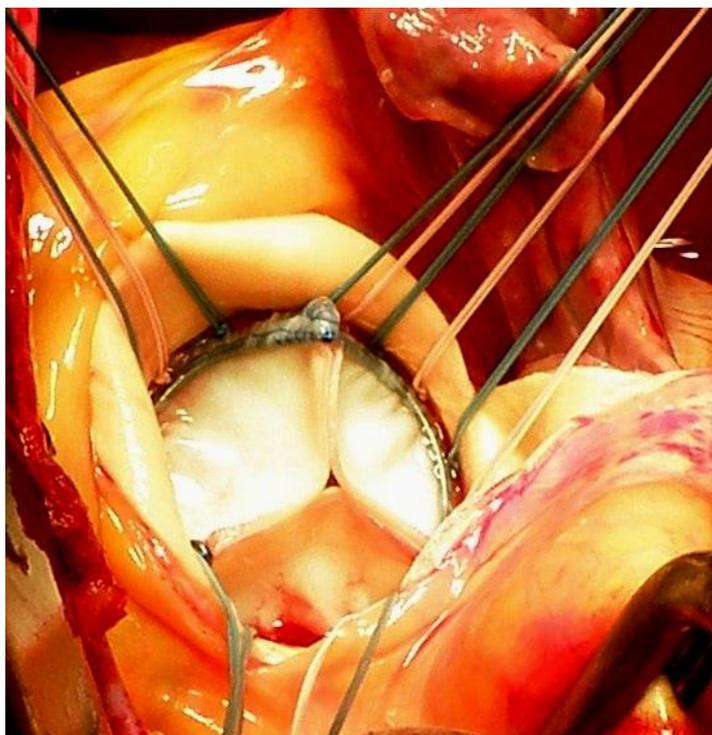


Рисунок 3.2. Имплантированный в аортальную супрааннулярную позицию каркасный ксеноперикардальный биологический протез «ЮниЛайн», фиксированный отдельными П-образными швами на прокладках.

Окончание основного этапа операции производят согласно стандартной методике.

3.1.3 Имплантация бескаркасного протеза «БиоЛАБ-Моно» в аортальную позицию.

После окклюзии аорты выполняли поперечную аортотомию на 0,5-1 см выше синотубулярного соединения, края доступа на 0,5 см не доводили до межкоронарной комиссуры и комиссуры между левой и некоронарной створками. Иссекали пораженный аортальный клапан. Определяли размеры фиброзного кольца и аортального корня в области синусов Вальсальвы стандартными калибраторами (рис.3.3).

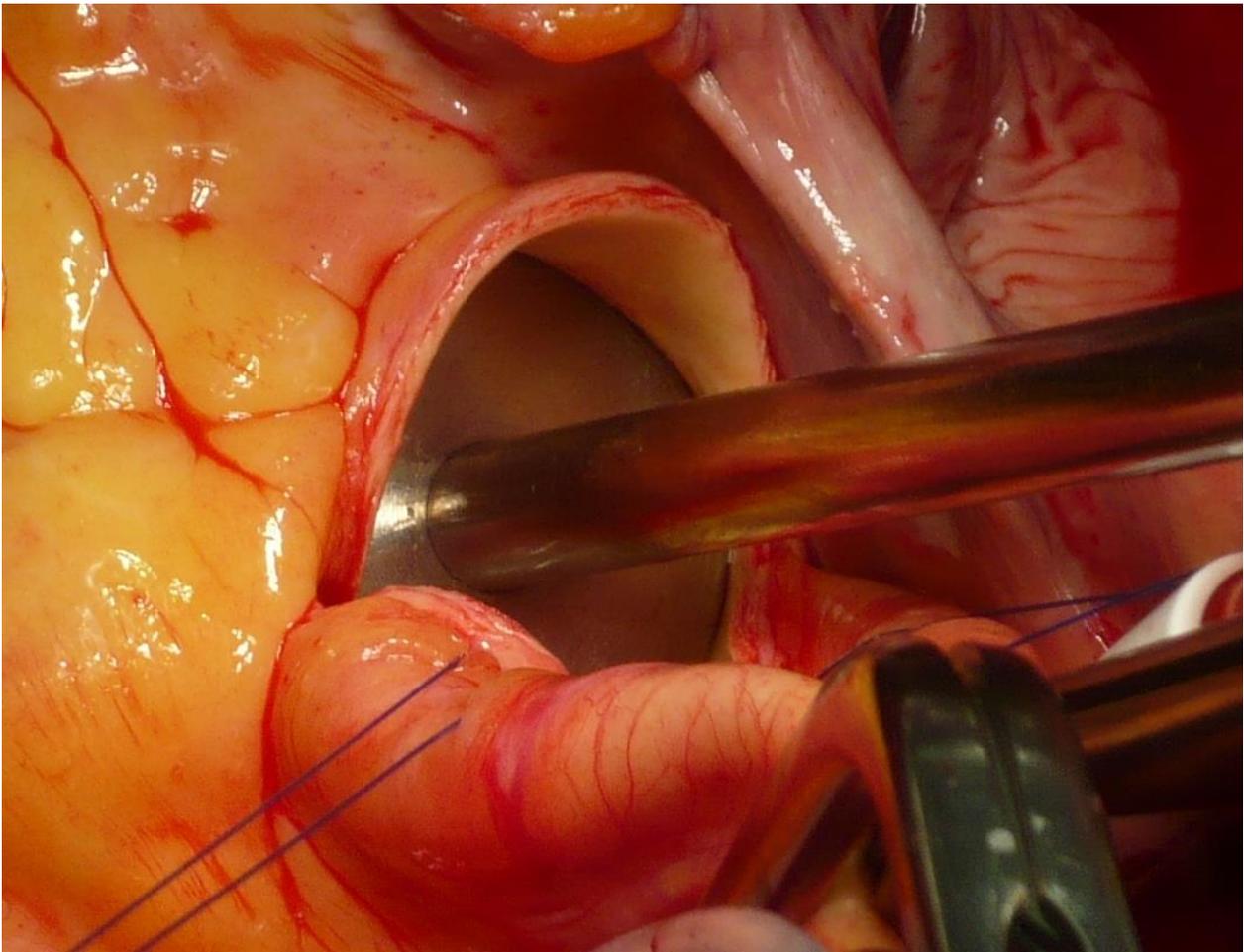


Рисунок 3.3. Определение диаметра фиброзного кольца и аорты в области синусов Вальсальвы.

Размер протеза подбирали таким образом, чтобы он был на 2-4 мм больше диаметра фиброзного кольца, а ксеноклапан максимально плотно (но без деформации) прилегал к стенкам аорты. Имплантация бескаркасного протеза проводилась по однорядной методике [2, 4]. Накладывали 3 отдельных шва нитью 4/0 проводя их в проекции середины синусов таким образом, чтобы вход нити проходил субкоронарно в стенке аорты, выход – по верхнему краю фиброзного кольца (в месте перехода ткани кольца в стенку аорты) (рис.3.4).

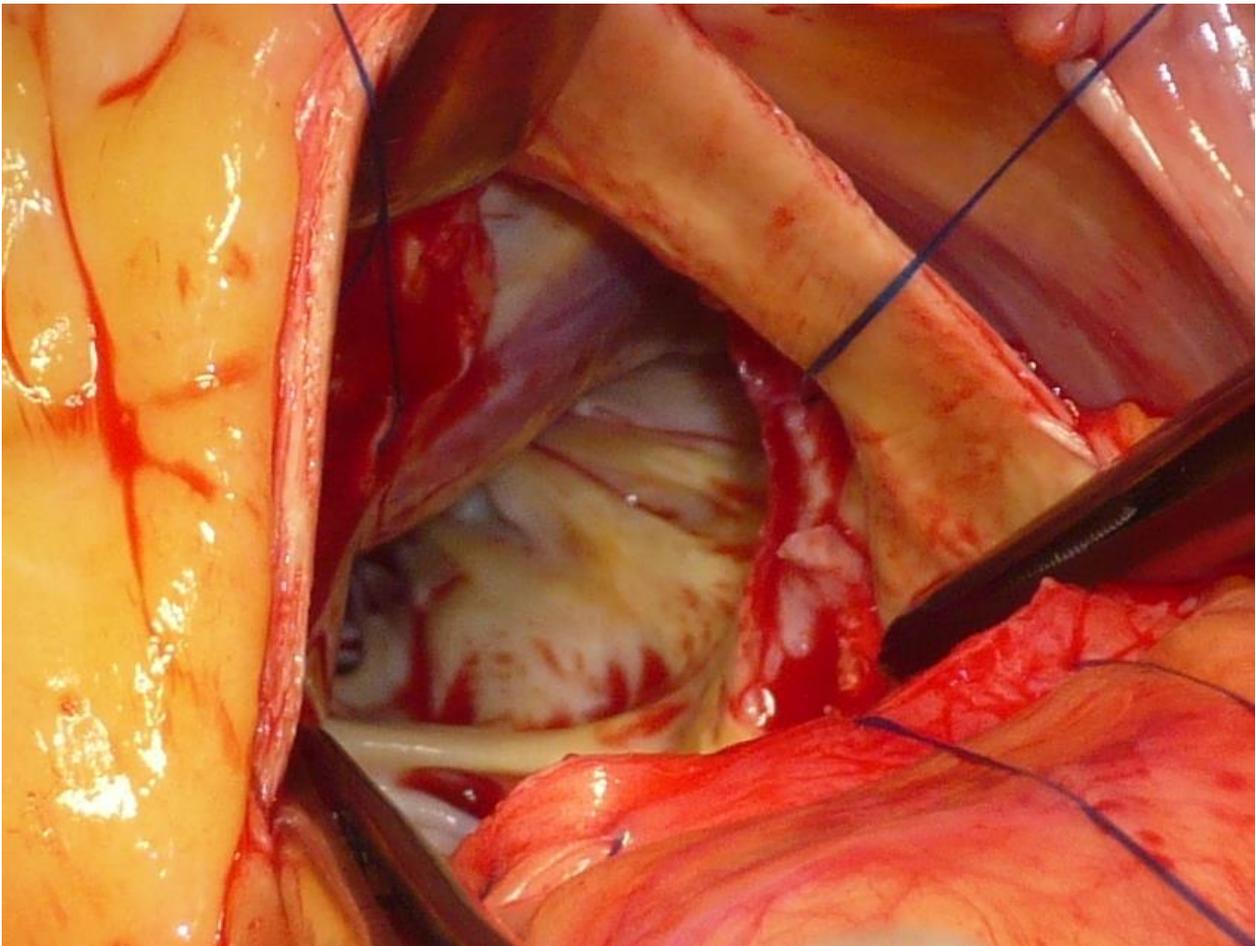


Рисунок 3.4. Наложение узловых швов для субкоронарной позиции имплантации биопротеза «Биолаб-Моно».

Далее приступали к подготовке предварительно отмытого в физиологическом растворе протеза – иссекали излишки ксеноткани с двух комиссур, оставляя нетронутой комиссуру с фабричным швом.

Перикардальную манжету протеза прошивали в серединах межкомиссуральных участков нитями наложенных ранее швов (рис.3.5).

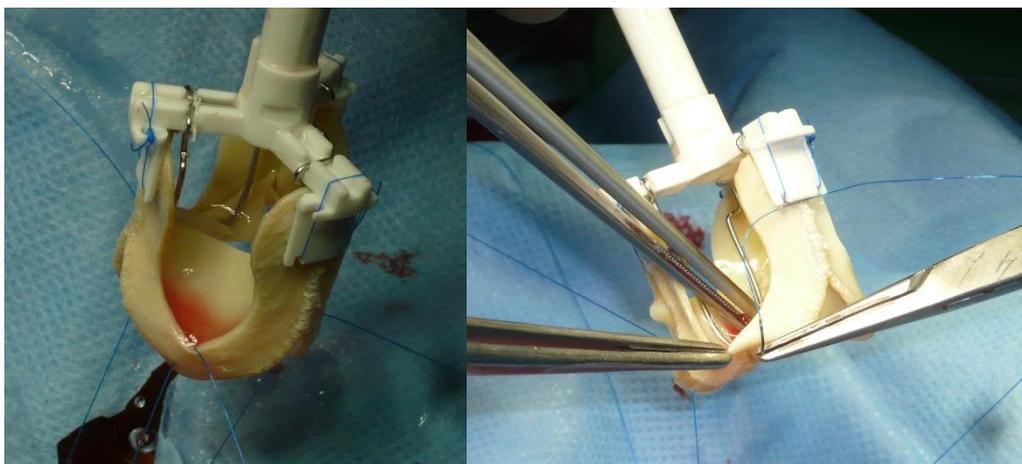


Рисунок 3.5. Прошивание ксеноперикардальной манжеты ранее наложенными узловыми швами.

Протез ориентировали таким образом, чтобы необработанная часть закрывала участок между левой и некоронарной створками. Это позволяло избежать «перекрытия» ксенотканью операционного поля при дальнейшей работе. Ксеноклапан опускали в супрааннулярную субкоронарную позицию, швы завязывали (достаточно трех узлов), нити не срезали. Дальнейшую имплантацию производили обвивным швом по схеме, изображенной на (рис. 3.6).

Стоит отметить этапы 1 и 4 – это первоочередное проведение двух обвивных швов в зоне правого коронарного и некоронарного синусов, что позволяет упростить имплантацию протеза после полной фиксации левого коронарного сегмента. Швы проводили, сопоставляя форму фиброзного кольца и ксеноклапана, поднимаясь к вершинам комиссур с дальнейшим выколом наружу аорты и завязыванием встречных нитей на прокладках (мы предпочитаем прокладки 3*3 мм). Оценивали замыкательную функцию клапана (при взгляде со стороны аорты, линия коаптации створок имеет S-образную форму) (рис.3.7).

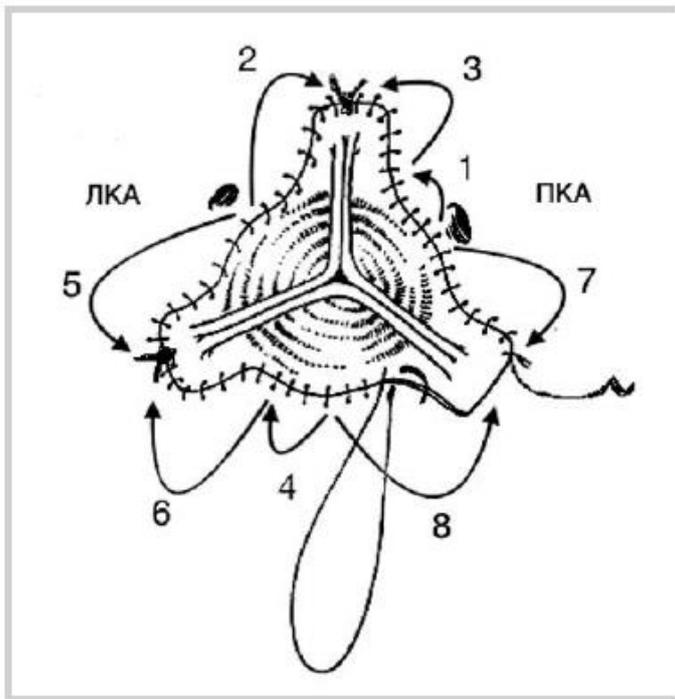


Рисунок 3.6. Схема имплантации бескаркасного ксеноперикардального биопротеза «БиоЛаб-Моно» с однорядной методикой фиксации.

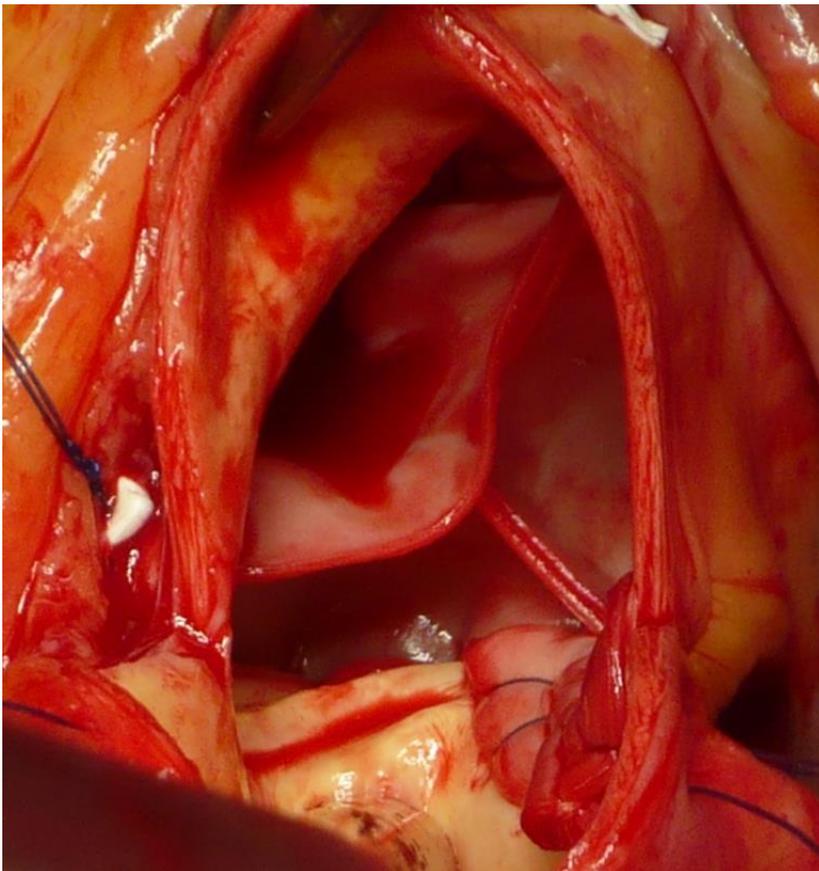


Рисунок 3.7. Бескаркасный ксеноперикардальный протез «БиоЛаб-Моно» в аортальной позиции, фиксированный однорядным обвивным швом.

Аорту герметизировали двурядным швом. Операцию заканчивали стандартным способом.

После процесса отключения аппарата искусственного кровообращения выполнялась чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) всем пациентам для оценки функции аортального биопротеза: мобильность створок, наличие или отсутствие паравальвулярных потоков или значимой протезной регургитации, рассчитывали площади аортального отверстия и величины транспротезных градиентов.

3.2 Интраоперационные данные

При анализе были выявлены статистически значимые отличия во времени интраоперационной аноксии миокарда (Рис.3.1): пережатие аорты 67 [59; 81] минут в группе с каркасными биопротезами «ЮниЛАЙН» и 78 [69; 87] минут в группе с бескаркасными протезами «БиоЛАБ-МОНО» ($p < 0.001$).

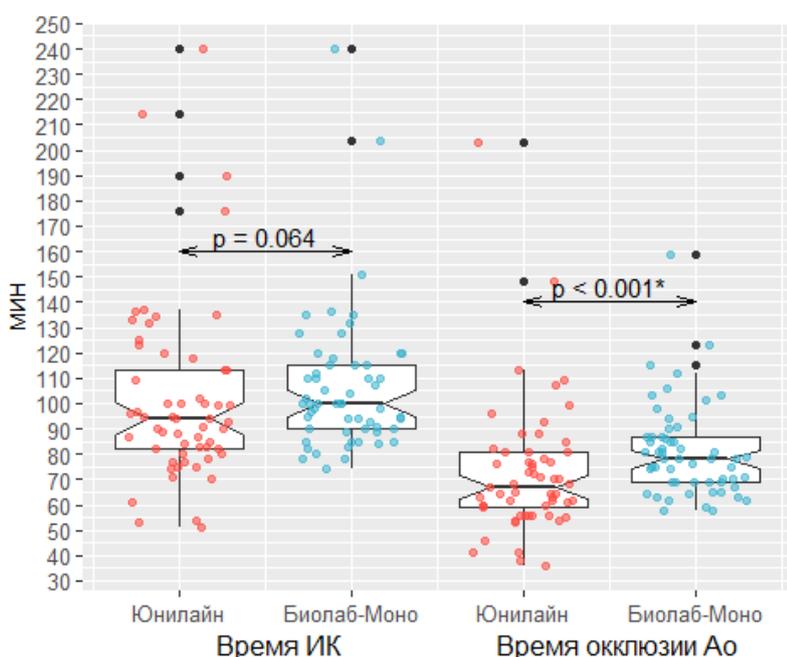


Рисунок 3.1. Сравнение интраоперационных данных.

Время искусственного кровообращения «ЮниЛайн» 94 [82; 113] минут и «БиоЛАБ-МОНО» 100 [90; 115] минут ($p=0,064$) и продолжительность всей операции 194 [180; 213] и 193 [178; 204] минут для двух групп соответственно статистически значимо не отличались ($p=0.679$).

С целью оценки влияния накопления опыта на продолжительность процедуры имплантации бескаркасного биологического протеза «БиоЛаб-Моно» был проведен анализ зависимости времени окклюзии аорты и года выполнения процедуры (Рис. 3.2). Из графика линейной регрессии для времени аноксии миокарда и года выполнения операции видно, что с временем приобретения должных навыков продолжительность имплантации уменьшается, однако статистически значимых значений регрессия не достигла ($p=0,144$).

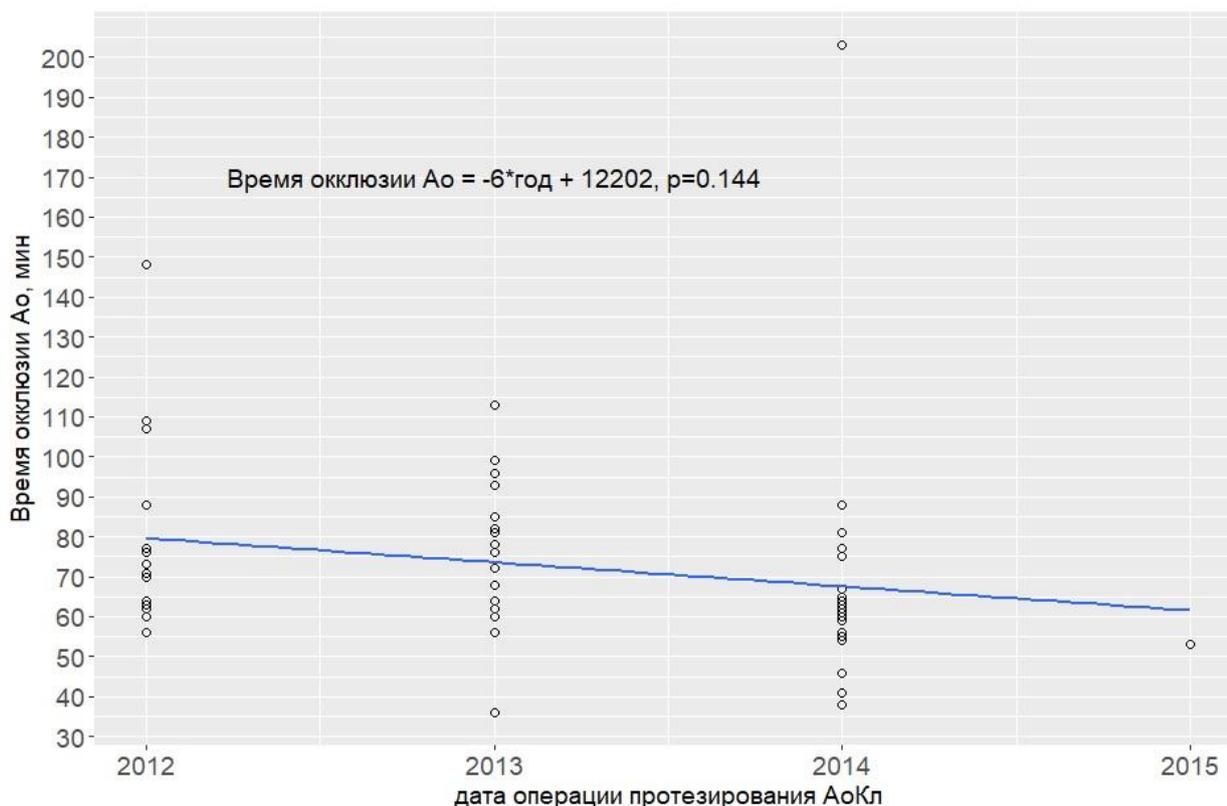


Рисунок 3.2. График линейной регрессии для продолжительности окклюзии аорты и года выполнения операции.

Разницы по частоте выполняемых процедур коронарного шунтирования, выполнявшихся дополнительно у пациентов с хирургически значимой ИБС выявлено не было: I группа - 6(10,5%), II группа - 7(12,3%) ($p=0,25$).

В I группе пациентов имплантировались протезы бóльшего посадочного диаметра. Во II группе чаще всего использовался протез 23мм, в группе «БиоЛаб-Моно»-25мм (Рис.3.3).

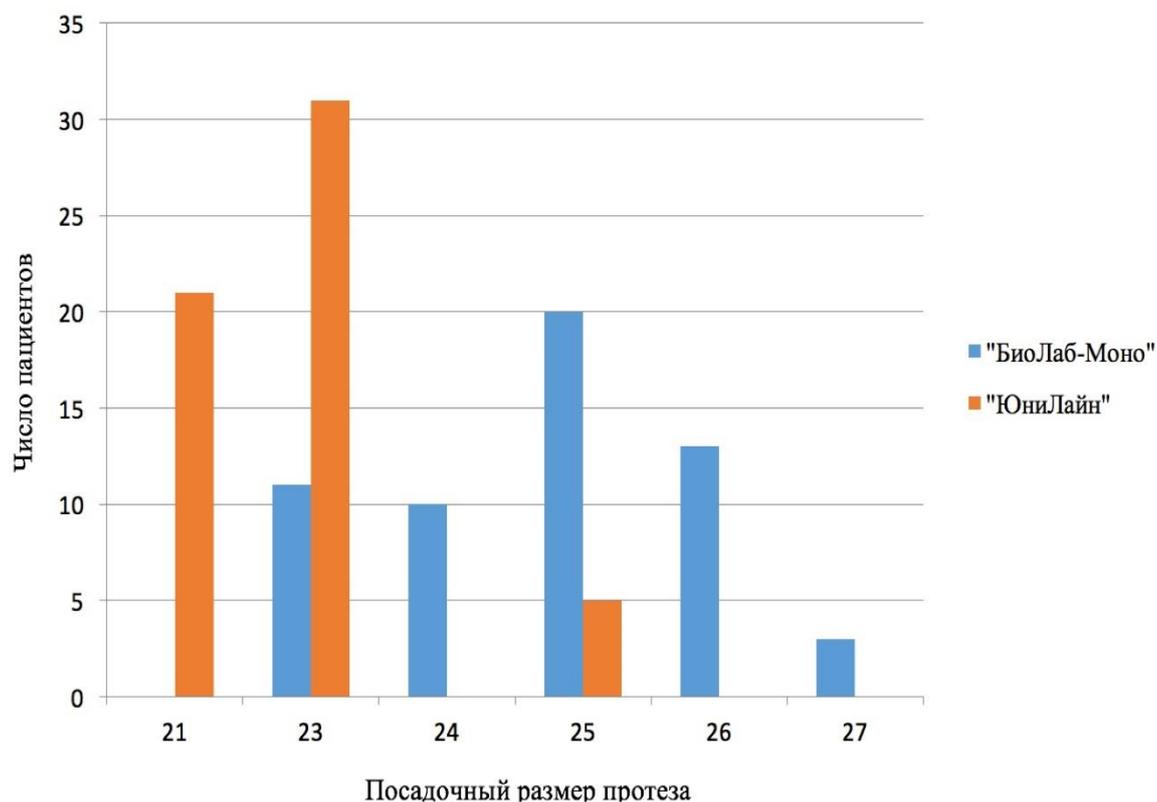


Рисунок 3.3. Распределение пациентов в зависимости от размера имплантированного протеза.

Подведя краткий итог вышеописанному, следует отметить, что процедуры имплантации биологических ксеноперикардальных протезов каркасной и бескаркасной конструкции по поводу выраженного аортального стеноза у пациентов пожилой возрастной группы доступны для широкой повседневной практики, воспроизводимы и могут быть с одинаковым успехом использованы для лечения целевой группы больных. Расхожее мнение о большей технической сложности в имплантации биопротезов бескаркасной конструкции, что неизбежно влечет за собой увеличение продолжительности аноксии миокарда на основном этапе операции имеет место лишь в начале становления методики, далее в процессе накопления опыта хирурга методики могут быть сопоставимы по этому показателю.

Глава IV. Непосредственные результаты хирургического лечения.

4.1. Анализ осложнений.

В раннем послеоперационном периоде умер 1 пациент из II группы (1,7%), в I группе летальных исходов не было ($p>0.999$). Случаев ранней дисфункции протезов не выявлено ни в одной из групп.

Продолжительность пребывания в палате интенсивной терапии после оперативного лечения статистически достоверно не отличалось и составила 2 [2; 2] дня для обеих исследуемых групп ($p=0,057$). Достоверной разницы по продолжительности ИВЛ (табл. 4.1) у исследуемых групп также выявлено не было ($p=0,429$).

Таблица 4.1.

Данные раннего послеоперационного периода.

переменные	ЮниЛАЙН N = 57 МЕД [ИКИ]	БиоЛАБ-МОНО N = 57 МЕД [ИКИ]	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, p-уровень
ИВЛ, ч	8 [6; 11]	8 [7; 9]	0 [-1; 1]	0.786
Объем дренажных потерь в первые сутки, мл	200 [150; 300]	300 [200; 350]	50 [0; 70]	0.133
Пребывание в ОРИТ, дни	2 [2; 2]	2 [2; 2]	0 [0; 0]	0.057

Из приведенных данных осложнений раннего послеоперационного периода видно (табл.4.2.), что статистически значимых отличий в обеих группах выявлено не было.

Осложнения раннего послеоперационного периода. Таблица 4.2.

переменные	ЮниЛАЙН N = 57 n, % [95% ДИ]	БиоЛАБ-МОНО N = 57 n, % [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	точный двусторон ний критерий Фишера, p-уровень
Кровотечение в раннем п/о периоде	1, 2%[0%; 9%]	0, 0%[0%; 6%]	-	>0.999
гемоторакс	1, 2%[0%; 9%]	0, 0%[0%; 6%]	-	>0.999
гемоперикард	2, 4%[1%; 12%]	0, 0%[0%; 6%]	-	0.496
Гемостатическая терапия	1, 2%[0%; 9%]	0, 0%[0%; 6%]	-	>0.999
Гемотрансфузии	3, 5%[2%; 14%]	2, 4%[1%; 12%]	1.5 [0.26; 8.64]	>0.999
Рестернотомия	1, 2%[0%; 9%]	0, 0%[0%; 6%]	-	>0.999
ВАБК	0, 0%[0%; 6%]	1, 2%[0%; 9%]	-	>0.999
ЭКМО	0, 0%[0%; 6%]	1, 2%[0%; 9%]	-	>0.999
ОНМК	2, 4%[1%; 12%]	2, 4%[1%; 12%]	1 [0.15; 6.86]	>0.999
Энцефалопатия	10, 18%[10%; 29%]	5, 9%[4%; 19%]	2 [0.73; 5.48]	0.267
Инфекционные осложнения	4, 7%[3%; 17%]	2, 4%[1%; 12%]	2 [0.38; 10.49]	0.679
Раневая инфекция	3, 5%[2%; 14%]	0, 0%[0%; 6%]		0.243
Инфекционный эндокардит	0, 0%[0%; 6%]	4, 7%[3%; 17%]		0.118
Экссудативный плеврит	8, 14%[7%; 25%]	9, 16%[9%; 27%]	0.889 [0.37; 2.14]	>0.999
пневмония	1, 2%[0%; 9%]	4, 7%[3%; 17%]	0.25 [0.03; 2.17]	0.364
Смерть в палате ОРИТ	0, 0%[0%; 6%]	1, 2%[0%; 9%]	-	>0.999
ОНМК	2, 4%[1%; 12%]	2, 4%[1%; 12%]	0.982 [0.14; 6.73]	>0.999
смерть на госпитальном этапе	0, 0%[0%; 6%]	1, 2%[0%; 9%]	-	>0.999
Пароксизм ФП	9, 16%[9%; 27%]	2, 4%[1%; 12%]	4.421 [1; 19.56]	0.053

Ниже приводится клинический случай отражающий риск возможного неудовлетворительного результата протезирования аортального клапана бескаркасным биологическим протезом.

Пациентка К. 70 лет, поступила в кардиохирургическое отделение приобретенных пороков сердца с жалобами на одышку при подъеме на 1 этаж, боли в области сердца давящего характера без четкой связи с физической нагрузкой, ощущения перебоев в работе сердца и эпизоды учащенного сердцебиения, слабость, утомляемость. Ревматический анамнез (полиартрит) с 50 лет. Около 5-ти последних лет значительное снижение толерантности к физическим нагрузкам. Два года назад, предшествующих госпитализации, при обследовании у кардиолога по месту жительства по данным трансторакальной ЭхоКГ выявлен выраженный аортальный порок сердца. В течение текущего года постепенное ухудшение состояния, связанное с нарастанием одышки, появлением кардиалгии и головокружения. Рекомендовано в плановом порядке выполнение оперативного лечения аортального порока сердца.

Объективно состояние больной тяжелое по пороку. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Выслушивается интенсивный систолический шум с эпицентром во втором межреберье справа, проводящийся на сосуды шеи. ороткий систолический и выраженный. ЧСС 80 в мин., пульс - 80 уд./мин. АД на руках равное 110/80 мм.рт.ст. Пульсация на магистральных артериях конечностей отчётливая. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края рёберной дуги. Отёков нет.

По данным ЭКГ: ритм синусовый, с ЧСС 76 в минуту. Электрическая ось сердца отклонена влево. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Умеренные диффузные изменения миокарда.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный сосудистый рисунок изменен по типу умеренного сосудистого застоя. СЛК - 52%.

По данным трансторакальной эхокардиографии: левый желудочек КДР - 4,1 см; КСР - 2,3 см; КДО – 76 мл; КСО – 23 мл; УО - 53мл; ФВ - 67%, левое предсердие 39 x 46 мм, правое предсердие 39 x 48 мм,

правый желудочек КДР - 2,2 см. Аорта: ФК – 2,3 см, восх.отд. Ао - 3,4 см. МЖП – 1,4мм, ЗСЛЖ – 1,3 мм. Перегородки лоцируются на всем протяжении, патологического сброса не выявлено. Полости свободные от дополнительных образований. Сегментарных нарушений сократимости миокарда левого желудочка не выявлено. Стенки аорты плотные. Аортальный клапан сформирован как трёхстворчатый, изменен фиброзом, кальцинозом с распространением на зону митрально-аортального контакта и основание передней створки митрального клапана. Пиковый систолический градиент ЛЖ/Ао – 85,4 мм рт.ст., средний 52,2 мм рт.ст. Аортальная регургитация 0-1 степени. Створки митрального клапана уплотнены. Регургитация 0-1 степени, незначительная по объёму. Трикуспидальная регургитация 1ст. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Расчетное давление в легочной артерии 35 мм. рт. ст.

По данным селективной коронарографии при правом типе коронарного кровотока хирургически значимой патологии коронарного руса не выявлено.

На основании обследования был поставлен клинический диагноз: Хроническая ревматическая болезнь сердца. Выраженный стеноз аортального клапана. ХСН IIА ст. (III ФК по NYHA). Пациентка подходила по критериям включения, при беседе дала свое информированное согласие на участие в исследовании. В день назначенной операции выполнена рандомизация, по результатам которой необходимо выполнить протезирование аортального клапана бескаркасным биологическим протезом.

13.09.2012г. Выполнена операция. На операции после поперечной аортотомии и кардиоплегии 2000мл раствором Кустодиол в устья коронарных артерий выполнена ревизия аортального клапана. Клапан трехстворчатый. Створки изменены грубым кальцинозом с переходом на фиброзное кольцо, стенку аорты, базальный отдел межжелудочковой перегородки, зону митрально-аортального контакта и переднюю створку митрального клапана. Створки иссечены. Выполнена тщательная декальцинация фиброзного кольца и вышеперечисленных паравальвулярных структур. Выполнено измерение корня

аорты. Фиброзное кольцо свободно пропускает калибратор 21мм, 23мм с трудом. Аорта на уровне синусов Вальсальвы 27-29мм в диаметре. Принято решение имплантировать бескаркасный ксеноперикардиальный протез «БиоЛаб-Моно» посадочным размером 25мм. В аортальную субкоронарную позицию имплантирован протез фиксированный однорядным обвивным швом согласно установленной методике. Герметизация аортотомного доступа. После профилактики воздушной эмболии снята окклюзия аорты. Восстановление сердечной деятельности и отключение от аппарата искусственного кровообращения без особенностей. Интраоперационно выполнена контрольная ЧПЭхоКГ, по данным короткой все три створки ксеноклапана в аортальной позиции работают и коаптируют адекватно. Пиковый транспротезный градиент 12мм рт.ст., средний 7мм рт.ст., объем центральной регургитации с уровня протеза минимальный. Однако в проекции некоронарного синуса Вальсальвы отмечается парапротезный поток регургитации с шириной основания до 0,4мм по объему от незначительного к умеренному. Принято решение о ревизии имплантированного протеза. Возобновлено искусственное кровообращение. Окклюзия аорты, кардиоплегия. Аортотомия по старому шву. При ревизии имплантированного бескаркасного протеза аортального клапана очевидных парапротезных фистул, макроскопически свидетельствующих о негерметичности швов в зоне проекции некоронарного синуса Вальсальвы выявлено не было. Однако обращает на себя внимание остаточная кальцификация аортальной стенки в вышеуказанной области. Учитывая тяжесть порока и возраст пациентки от имплантации бескаркасного клапана решено отказаться, клапан эксплантирован. В супрааннулярную позицию имплантирован каркасный биологический протез «ЮниЛайн» №21 по стандартной методике. Герметизация аорты. Профилактика воздушной эмболии. Прекращена окклюзия аорты. Восстановление сердечной деятельности и отключение от аппарата искусственного кровообращения без осложнений. На контрольной ЧПЭхоКГ биопротез в аортальной позиции работает без признаков дисфункции. Пиковый транспротезный градиент 24мм

рт.ст., средний 10 мм рт.ст. Центральная струя регургитации минимальная по объему. Парипротезных потоков не зарегистрировано.

Таким образом на основании проанализированного в последствии приведенного клинического случая, мы можем предположить, что при сохранении подвижности структур корня аорты после имплантации биопротеза бескаркасной конструкции, в отличии от ксеноклапана с жестким каркасом, остаточная внутрстеночная кальцификация может служить причиной динамических ретроградных парипротезных потоков с уровня бескаркасного биологического протеза. Требуется точная оценка степени кальциноза паравальвулярных структур и стенки аортального синуса в зоне предполагаемого проведения фиксирующих биопротез однорядных швов и при невозможности выполнения должной декальцинации последних, целесообразнее склоняться в пользу замены аортального клапана биологическим протезом каркасной конструкции.

Время пребывания пациентов в стационаре 15 [13; 19] и 18 [14; 23] суток для обеих групп соответственно ДИ 2 [0; 4] ($p=0.077$).

4.2. Динамика показателей ЭхоКГ.

К моменту выписки пациентов из стационара всем было выполнено контрольное ЭхоКГ исследование. Полученные в результате данные были сопоставлены с дооперационными. Данные послеоперационного эхокардиографического исследования представлены в таблице 4.4. свидетельствуют об обратном ремоделирование миокарда после выполнения гемодинамической коррекции аортального порока в обеих исследуемых группах.

Таблица 4.4. Эхокардиографические показатели в раннем послеоперационном периоде.

переменные	Группа I Бескаркасные «БиоЛаб-Моно» N = 57 МЕД [ИКИ]	Группа II Каркасные «ЮниЛайн» N = 57 МЕД [ИКИ]	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, p-уровень
S ЛП, см ²	24.03 [20.25; 27.21]	22.88 [20.5; 26.46]	0.38 [-1.24; 2.24]	0.671
V ЛП, мл	118.2 [100.8; 133.74]	114.4 [101.48; 132.3]	0.9 [-7.95; 10.1]	0.856
И V ЛП, мл/м ²	64.49 [55.45; 75.67]	64.16 [55.89; 76.22]	0.1 [-4.95; 4.68]	0.954
S МО по доплеру, см ²	3.3 [2.9; 3.55]	3.3 [3.1; 3.6]	0.1 [-0.2; 0.3]	0.582
Скорость регургитации МК, м/с	2.2 [1.65; 2.3]	2.1 [2; 2.4]	0.2 [-0.3; 0.8]	0.524
кдрЛЖ, см	4.2 [4; 4.4]	4.4 [4.2; 4.79]	0.29 [0.1; 0.4]	0.003*
ксерЛЖ, см	2.5 [2.3; 2.62]	2.89 [2.6; 3.26]	0.4 [0.2; 0.53]	<0.001*
кдоЛЖ, мл	62.91 [42.37; 82.25]	91 [76; 109]	31.99 [21; 41.24]	<0.001*
ксоЛЖ, мл	41 [24.75; 79]	32 [24; 46]	9.1 [1; 24]	0.022*
ИКДО, мл/м ²	34.43 [25; 45.3]	49.49 [40.48; 58.29]	15.07 [9.69; 20.52]	<0.001*
УО ЛЖ, мл	51.5 [43; 63.4]	61 [44; 72]	6 [0; 13]	0.046*
ФВ ЛЖ, %	66 [60; 70.25]	63 [56; 68]	3 [0; 6]	0.066
ФУ ЛЖ, %	37 [33.75; 40.25]	34 [29; 38]	3 [1; 6]	0.011*
ММ ЛЖ, г	304 [268.57; 346.4]	327.83 [281.37; 393.19]	28.93 [0; 56.76]	0.05
ИММ ЛЖ, г/м ²	166.99 [146.27; 188.03]	183.69 [161.79; 220.69]	20.35 [5.57; 36.85]	0.009*
Толщина МЖП, см	1.8 [1.7; 2]	1.8 [1.64; 2]	0 [-0.1; 0.1]	0.995
Толщина ЗСЛЖ, см	1.6 [1.5; 1.7]	1.6 [1.5; 1.74]	0 [-0.1; 0.1]	0.782
S АО доплер, см ²	2.27 [2.17; 2.35]	2.24 [2.14; 2.56]	0.03 [-0.06; 0.12]	0.492
ЕОА, см ² /м ²	1.23 [1.16; 1.3]	1.25 [1.12; 1.41]	0.02 [-0.05; 0.08]	0.692
S АО план см ²	2.42 [2.34; 2.48]	2.34 [2.23; 2.43]	0.07 [0.02; 0.13]	0.01*
Рр.пик. ммрт.ст.	16 [13; 19.5]	19 [16; 24]	3 [1; 5]	0.002*
Рр.ср. мм рт.ст.	2.42 [2.34; 2.48]	10 [8; 12]	7.49 [6.55; 8.44]	<0.001*

По основным кардиометрическим показателям ЭхоКГ в послеоперационном периоде получена статистически достоверная разница. Динамика изменения данных в сравнение с дооперационным периодом представлена графически на рис. 4.5-4.9.

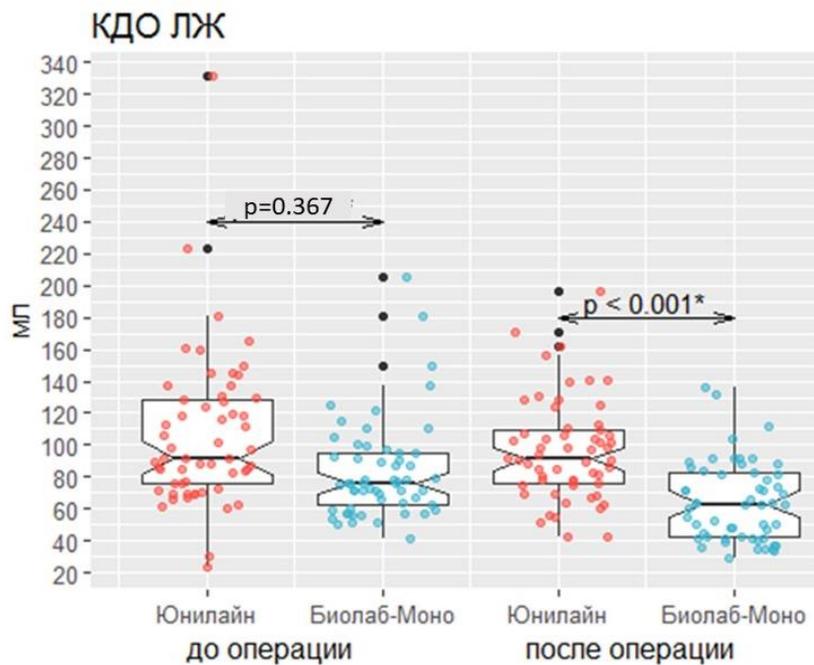


Рисунок 4.5. Динамика изменения конечного диастолического объема левого желудочка исследуемых групп.

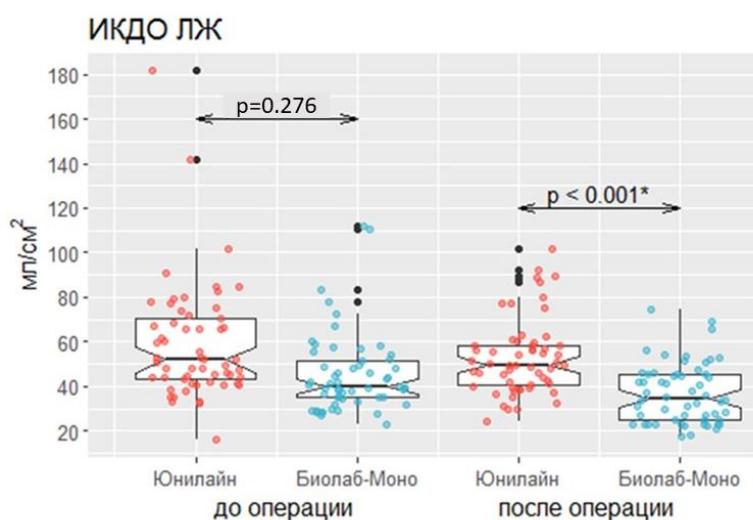


Рисунок 4.6. Динамика изменения конечного диастолического объёма левого желудочка индексированного к площади поверхности тела пациентов.

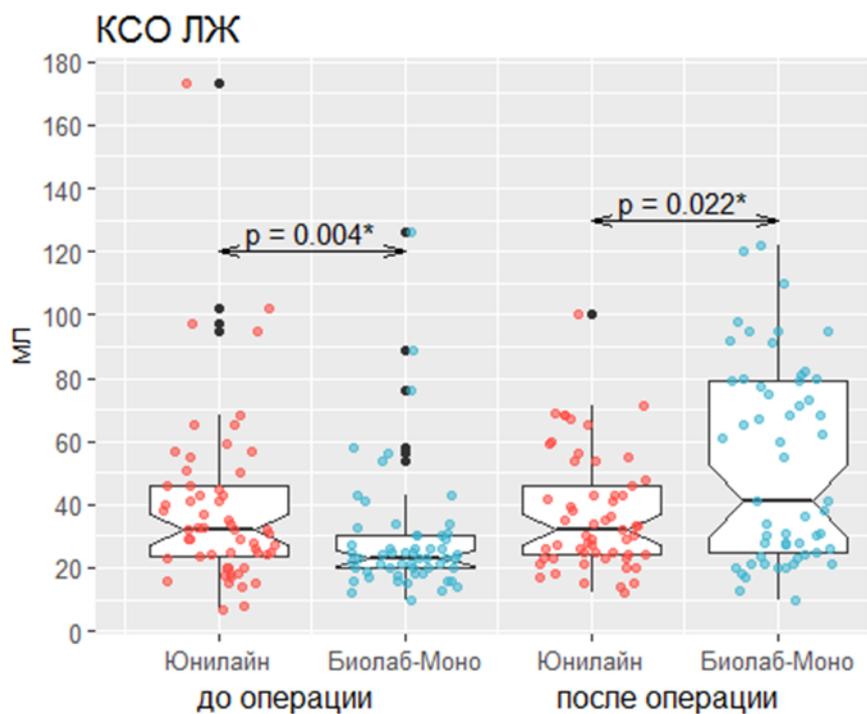


Рисунок 4.7. Динамика изменения конечного систолического объема левого желудочка.

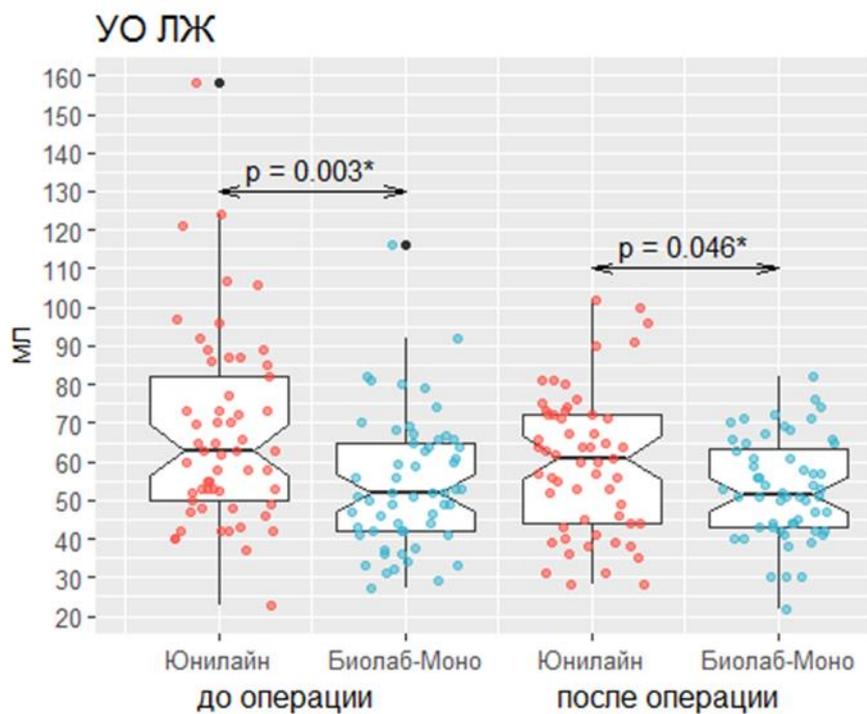


Рисунок 4.8. Динамика изменения ударного объема левого желудочка.

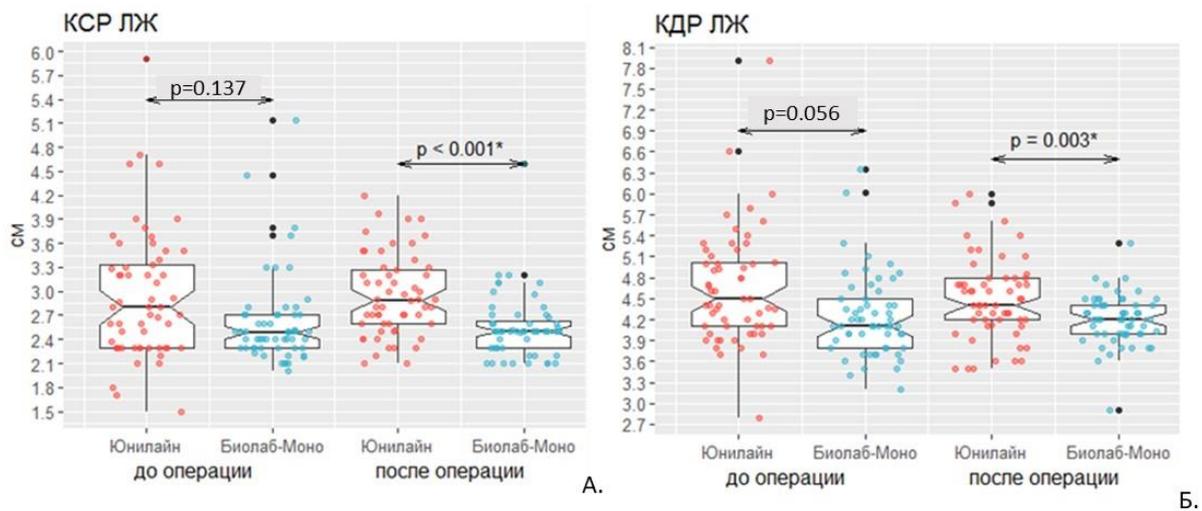


Рисунок 4.9. Динамика изменения конечных размеров левого желудочка: А- систолического; Б-диастолического.

Величина массы миокарда левого желудочка на госпитальном этапе статистически не отличалась между группами, однако при её индексации к площади поверхности тела, полученные показатели демонстрируют достоверную ($p=0,009$) межгрупповую разницу (рис.4.10).

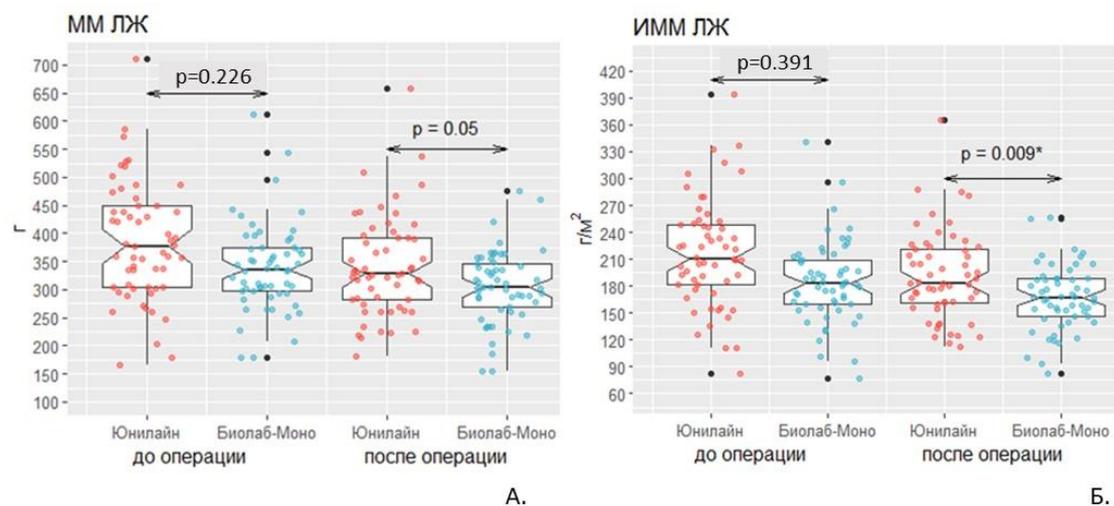


Рисунок 4.10. А-Динамика регресса массы миокарда левого желудочка; Б-масса миокарда левого желудочка, индексированная к площади поверхности тела.

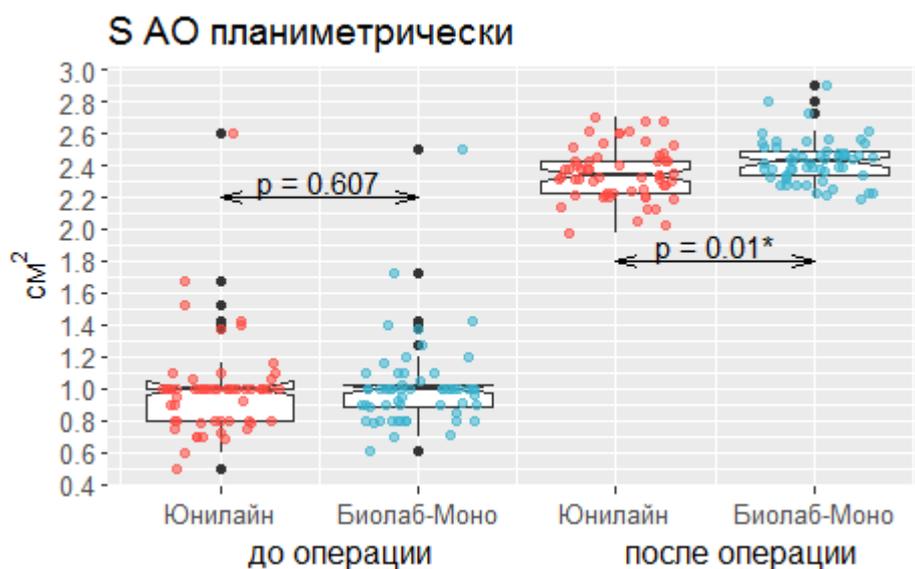


Рисунок 4.11. Сравнение площади аортального отверстия.

Незначительная, но достоверная ($p=0,01$) разница в площади аортального отверстия (рис.4.11), нивелируется ($p=0,692$) при индексации ее (площади) к площади поверхности тела (рис.4.12).

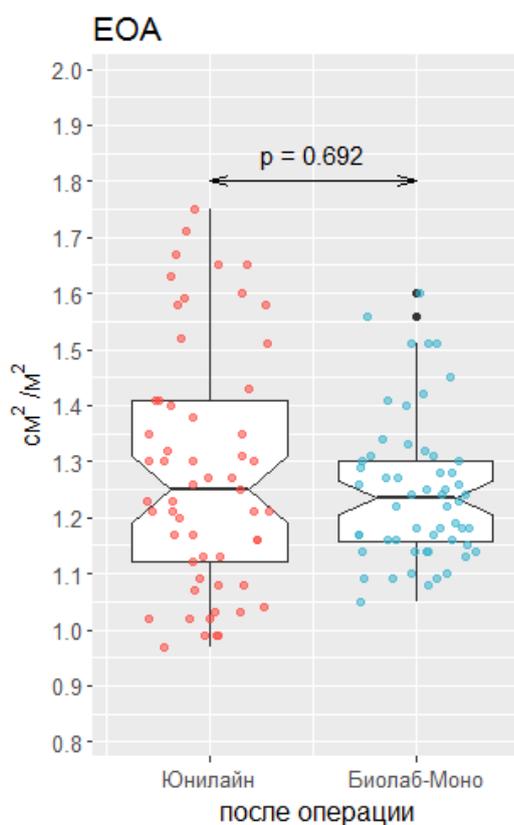


Рисунок 4.12. Показатель эффективной площади аортального отверстия у исследуемых групп пациентов в послеоперационном периоде.

Таблица 4.13. Сравнение транспротезных градиентов давления между исследуемыми группами пациентов.

переменные	Группа I Бескаркасные «БиоЛаб-Моно» N = 57 МЕД [ИКИ]	Группа II Каркасные «ЮниЛайн» N = 57 МЕД [ИКИ]	Разница [95% ДИ]	U- критерий Манна- Уитни, p-уровень
РР пиковый, мм рт.ст.	16 [13; 18.1]	25 [23; 28]	9 [7; 10.8]	<0.001*
РР средний, мм рт.ст.	6 [6; 8.8]	14 [12; 16.95]	6.9 [5.8; 8]	<0.001*

Первичная конечная точка-пиковый транспротезный градиент давления (рис. 4.14) у пациентов группы «БиоЛаб-Моно» на 9 мм рт.ст. достоверно был ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов группы «ЮниЛайн», что составило 36%-ную разницу (табл. 4.13).

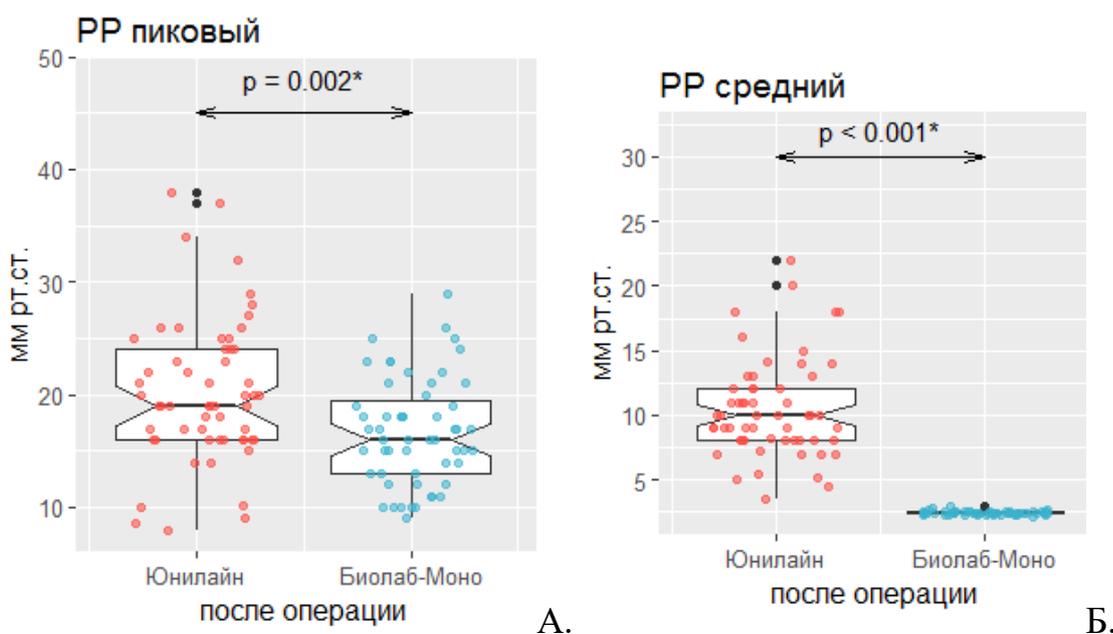


Рисунок 4.14. Значения транспротезных градиентов давления в послеоперационном периоде у исследуемых групп пациентов.

Доподлинно известно, что величина трансклапанного градиента давления это производное от скорости трансклапанного потока и находится в прямой зависимости от неё. Мы предположили, что, влияя на величину сердечного выброса, можно выявить аналогичную зависимость. Для проверки наших суждений интраоперационно после процедуры имплантации аортального биопротеза, возобновления сердечной деятельности, отключения от аппарата ИК и стабилизации гемодинамики выполнялась навязка сердечного ритма и посредством чреспищеводного эхокардиографического исследования выполнялись расчеты величин пикового трансклапанного градиента давления на частоте сердечных сокращений 90 и 120 ударов в минуту. В результате выяснилось, что у пациентов после имплантации каркасных биологических протезов с увеличением частоты сердечных сокращений достоверно увеличивался пиковый транспротезный градиент давления ($p=0,002$ и $<0,001$ для ЧСС 90 и 120 ударов в минуту соответственно) (Рис.4.15).

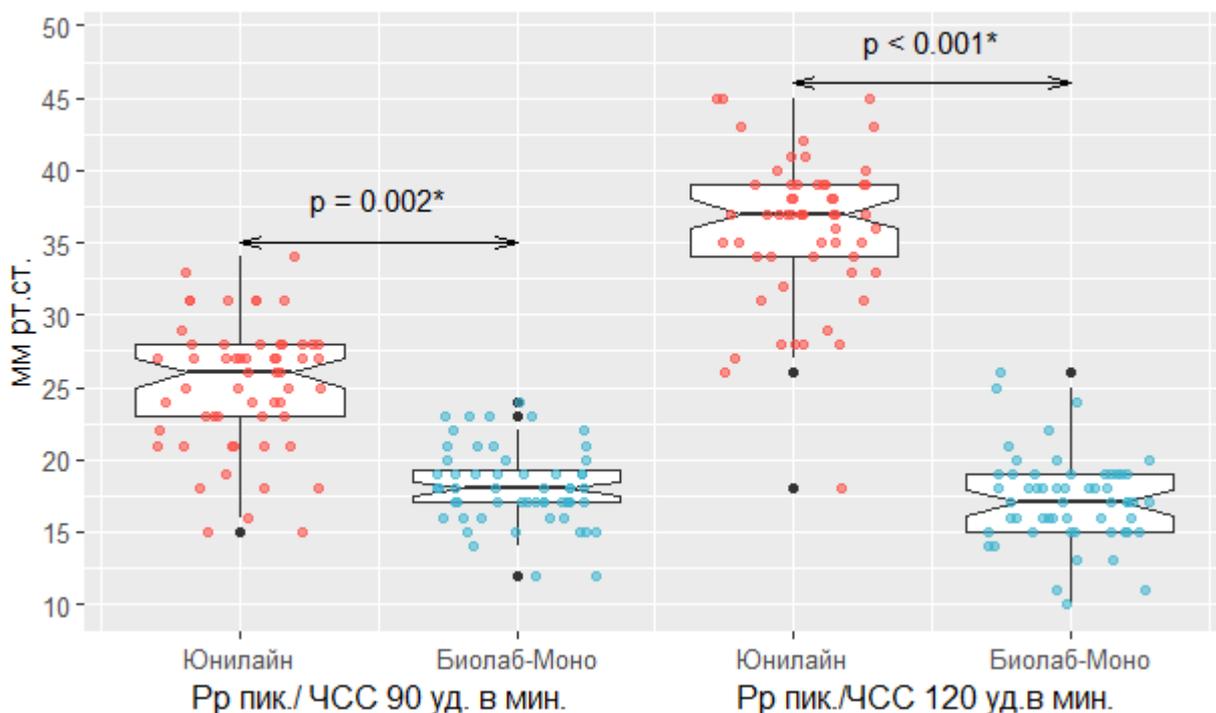


Рисунок 4.15. Графики зависимости величины пикового транспротезного градиента давления от частоты сердечных сокращений.

В группе с применением бескаркасных биологических протезов влияния частоты на величину трансклапанного градиента отмечено не было.

Проведенный регрессионный анализ не выявил статистически значимых факторов, влияющих на величину транспротезного градиента в раннем послеоперационном периоде у пациентов группы «ЮниЛайн». Во группе «БиоЛаб-Моно» величина ударного объема левого желудочка имела наибольшее влияние на формирование градиента, но не достигала достоверного уровня значимости ($p=0,053$). Остальные показатели (эхокардиографические, антропометрические, характеристики протеза) достоверно не влияли на величину градиента давления.

4.5. Оценка деформационной динамики корня аорты.

С целью сравнительной оценки динамических изменений структур аортального корня у пациентов с дегенеративным аортальным стенозом, подвергшихся замене аортального клапана биологическими протезами бескаркасной и каркасной конструкций в сроки соответствующие планируемой выписке при неосложненном течении послеоперационного периода, но не ранее 10 дней, для оценки динамических изменений корня аорты проведено ЭКГ-синхронизированое МСКТ-исследование корня аорты в динамике с толщиной срезов и шагом сканирования 0,5 мм. Диапазон сканирования был установлен от проксимальной части дуги аорты до диафрагмы. Оценивали разницу диаметров и площадей поперечного среза на различных уровнях корня аорты в систолу и диастолу (Рис.4.16.).

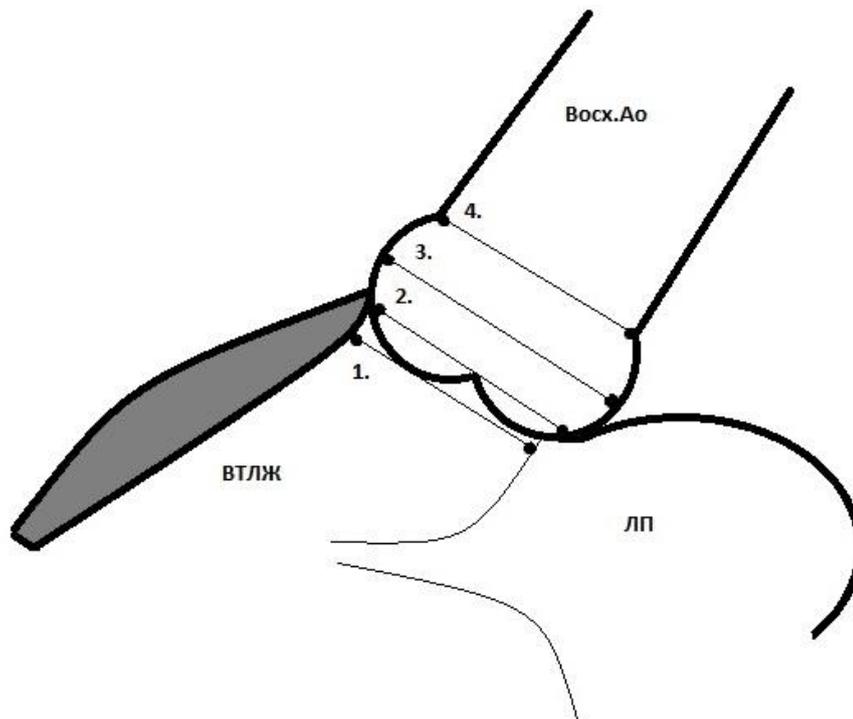


Рисунок 4.16. Схема уровней оценки корня аорты в поперечном сечении.

1. Выходной отдел левого желудочка; 2. Фиброзное кольцо аортального клапана; 3. Середина синусов Вальсальвы; 4. Синотубулярное соединение.

Поперечные срезы формировали на четырех уровнях: выходной отдел левого желудочка (ВОЛЖ), уровень фиброзного кольца аортального клапана (ФК АоКл), середина синусов Вальсальвы, вершины комиссур (синотубулярное соединение) (Рис.4.17.).



А.

Б.

Рисунок 4.17. Обработка изображений и получение срезов на определенном уровне корня аорты А. Уровень синотубулярного соединения по длинной оси; Б. Уровень середины синусов Вальсальвы.

Высчитывалась площадь обведенного контура просвета аорты на каждом из уровней в фазы диастолы и систолы (Рис.4.18).

МСКТ корня аорты с контрастированием было выполнено у 100% исследуемых пациентов. Результаты полученных данных приведены в Таблице 4.14.

При распределении полученных данных по гендерному признаку было выявлено, что площадь сечения на всех уровнях статистически значимо больше у пациентов мужского пола, независимо от типа имплантированного протеза. Значимой корреляции с ростом и весом в исследуемых группах пациентов выявлено не было.



Рисунок 4.18. Расчет площади сечения среза корня аорты на уровне середины синусов Вальсальвы в фазу диастолы.

При анализе видно, что внутригрупповая систоло-дастолическая разница значений площади сечения корня аорты на всех уровнях отмечается у пациентов в группе бескаркасных биопротезов. В группе пациентов с каркасными биопротезами разница значений на уровнях ВОЛЖ и ФК AoКл незначительная, что свидетельствует об относительной неподвижности структур корня аорты в данных зонах, ограниченных каркасом биопротеза. При сравнительном анализе обеих групп отмечена достоверно большая площадь сечения аортального корня с бескаркасными протезами, чем с каркасными имплантатами практически во всех срезах, за исключением значений на уровне середины синусов Вальсальвы, где статистически значимой разницы в фазу систолы выявлено не было ($p=0.226$).

Таблица 4.14. Сравнение площадей сечения на четырех уровнях исследования в двух группах.

Показатель		«БиоЛаб-Моно» Бескаркасный		«ЮниЛайн» Каркасный		U-критерий Манна-Уитни	
		N = 57 МЕД [ИКИ] мм ²		N = 57 МЕД [ИКИ] мм ²		разница [95% ДИ]	P- уровень
		муж	жен	муж	жен		
ВОЛЖ	Систола	345 [324.5; 383]		320 [312.7; 324]		24 [18; 38]	<0,001
		379 [334.5;381]	354 [324.5;377]	345 [322.5;353]	315,5 [312.7;331]		<0,001
	Диастола	340 [326; 367]		322 [315.75; 326]		20 [14; 28]	<0,001
		357 [341; 377]	334 [326;345]	324 [319; 329]	317 [315.5;322]		<0,001
ФК Аокл	Систола	415 [406.5; 425]		331.5 [324; 336.25]		84 [80; 90]	<0,001
		421 [415;431]	411 [406.5;423]	334.5 [325.5;341]	328 [324;335]		<0,001
	Диастола	412 [401.5; 419]		332 [324; 337]		80 [76; 85]	<0,001
		415 [410;421]	407 [401.5;417]	335 [327;341]	328 [324;331]		0,001
Синусы Вальсальвы	Систола	454 [435.5; 461.5]		455 [447; 466.25]		4 [-2; 12]	0,226
		457 [443;467]	437 [435.5;458]	459 [448;469]	452 [447;461]		<0,001
	Диастола	436 [422.5; 444]		443 [433.5; 451.25]		8 [2; 14]	0,008
		441 [427;449]	425 [422.5;442]	447 [435;452]	438 [433.5;446]		<0,001
Синотубулярное соединение	Систола	442 [387.5; 456.5]		464 [456; 478]		30 [20; 47]	<0,001
		451 [417;465.5]	421 [387.5;452]	471 [463;481]	464 [456;469.5]		<0,001
	Диастола	458 [402.5; 476.5]		473.5 [465.5; 483.25]		22 [10; 42]	<0,001
		461 [425;481]	437 [402.5;457]	481 [474;487.6]	468 [465.5;478]		<0,001

Таким образом, подводя предварительный итог под вышеописанным, можно заключить, что использование каркасных и бескаркасных биологических ксеноперикардальных протезов для оперативного лечения аортального стеноза у пациентов пожилого возраста в равной степени позволяют добиться удовлетворительных трансклапанных гемодинамических показателей и демонстрирует положительную эхокардиографическую динамику уже в раннем послеоперационном периоде. Величины транспротезных градиентов в группе бескаркасных биологических заменителей статистически значимо ниже, чем в группе каркасных на госпитальном периоде наблюдения. Анализ факторов, влияющих на величины транспротезных градиентов в ранние сроки послеоперационного периода не выявил статистически значимых предикторов.

Глава V. Отдаленные результаты хирургического лечения.

5.1 Анализ гемодинамических характеристик в отдаленные сроки.

На отдаленном этапе наблюдения обследовано 100% пациентов в обеих группах. Средний период наблюдения составил 39 [34; 50] месяцев для каркасных биопротезов группы «ЮниЛайн», для группы бескаркасных биологических протезов «БиоЛаб-МОНО» 47 [33.5; 54.5] месяцев ($p=0,22$). Сведения, касающиеся первичной и вторичной конечных точек в отдаленные сроки после операции, были получены при помощи непосредственного контакта с пациентом на амбулаторном визите-контроле, телефонном опросе, контакте с родственниками. Использовался стандартный опросник, который при необходимости расширялся и опросник SF-36 для оценки уровня качества жизни в отдаленные сроки после оперативного лечения.

Всем пациентам через 12 месяцев после операции выполнена трансторакальная ЭхоКГ.

При анализе показателей пикового и среднего транспротезных градиентов через год после оперативного лечения (первичная конечная точка исследования), значения в группе пациентов с бескаркасными биологическими протезами были достоверно ниже ($p<0.001$) таковых в группе каркасных протезов (табл. 5.1.).

При сравнении основных эхокардиографических показателей двух исследуемых групп пациентов в отдаленные сроки (табл. 5.1.) выявлена достоверная разница величин конечного систолического размера и объема левого желудочка, толщины миокарда задней стенки левого желудочка, однако при расчете массы миокарда и её индексации к площади поверхности тела разница в полученных величинах нивелировалась. Также не выявлено достоверных различий в значениях площади аортального отверстия и при индексации.

Таблица 5.1. Эхокардиографические данные отдаленного периода.

переменные	«ЮниЛАЙН»	«БиоЛАБ-МОНО»	Разница [95% ДИ]	U- критерий Манна- Уитни, p-уровень
	Каркасн. N = 57 МЕД [ИКИ]	Бескаркасн. N = 57 МЕД [ИКИ]		
S ЛП, см ²	23.5 [21.93; 26.32]	24.7 [23.34; 27.43]	0.82 [-0.34; 2]	0.166
V ЛП, мл	117 [110; 131.6]	121.8 [112.55; 127.37]	0.76 [-6.25; 6.5]	0.767
кдр ЛЖ, см	4.11 [3.9; 4.5]	4.3 [4.1; 4.6]	0.2 [0; 0.3]	0.13
кстрЛЖ, см	2.4 [2.3; 2.7]	2.62 [2.3; 3]	0.2 [0; 0.3]	0.04*
кдо ЛЖ, мл	87 [76; 99]	89 [77.5; 101.5]	2 [-5; 8]	0.574
И КДО ЛЖ, мл/см ²	47.36 [43.12; 54.12]	48 [41.73; 58.2]	0.48 [-3.12; 4.55]	0.798
ксолЖ, мл	32 [23; 35]	34 [31; 43]	5 [2; 10]	0.005*
УО ЛЖ, мл	56 [50; 65]	55 [45; 60]	3 [-1; 8]	0.159
ФВ ЛЖ, %	63 [56; 70]	62 [55; 65]	2 [-1; 6]	0.125
ФУ ЛЖ, %	34 [32; 37]	37 [32; 41]	2 [0; 4]	0.049*
ЧСС, уд. в мин	76 [68; 79]	78 [70; 80.5]	2 [0; 6]	0.129
толщина МЖП, см	1.3 [1.2; 1.45]	1.3 [1.2; 1.4]	0 [0; 0.1]	0.439
Толщина ЗСЛЖ, см	1.3 [1.2; 1.35]	1.2 [1.2; 1.3]	0.1 [0; 0.1]	0.021*
РР пиковый, мм рт.ст.	25 [23; 28]	16 [13; 18.1]	9 [7; 10.8]	<0.001*
РР средний, мм рт.ст.	14 [12; 16.95]	6 [6; 8.8]	6.9 [5.8; 8]	<0.001*
скорость транспротезно го потока, м/с	2.4 [2.1; 2.6]	2 [1.84; 2.12]	0.37 [0.26; 0.48]	<0.001*
S АО доплер, см ²	2.13 [1.95; 2.24]	2.17 [2.12; 2.24]	0.04 [-0.02; 0.1]	0.221
ЕОА, см ² /м ²	1.19 [1.09; 1.28]	1.17 [1.14; 1.23]	0.01 [-0.04; 0.05]	0.804
ММ ЛЖ, г	210.29 [166.87; 241.6]	197.92 [181.91; 220.56]	4.27 [-15.51; 23.22]	0.701
ИММ ЛЖ, г/м ²	110.3 [93.14; 137.1]	109.09 [96.22; 124.73]	3.55 [-6.23; 14.13]	0.437

Группа «БиоЛАБ-МОНО» статистически значимо отличается от группы «Юнилайн» по значению КСО ЛЖ ($p = 0,004$, разница 7 [2; 12.1] мл) и УО ЛЖ ($p = 0.003$, разница 10.8 [4; 18] мл) по данным исходного, дооперационного ЭхоКГ исследования. Эти показатели являются значимыми и не связанными предикторами послеоперационных значений транспротезных градиентов давления.

Выполнена поправка влияния дооперационных значений КСО и УО левого желудочка на величины трансклапанных градиентов давления пикового и среднего на отдаленных сроках после оперативного лечения.

Из однофакторной модели линейной регрессии для значения пикового транспротезного градиента (см. табл. 5.5) следует, что увеличение значения КСО ЛЖ в группе «БиоЛАБ-МОНО» в среднем на 7 мл снижает значение пикового градиента давления на 2.87 мм. рт. ст. ($7*0.41$); увеличение значений УО ЛЖ в группе «БиоЛАБ-МОНО» в среднем на 10.8 мл снижает значение пикового градиента на 1.73 мм. рт. ст. ($10.8*0.16$). Максимально возможное среднее уменьшение значения пикового транспротезного градиента давления в группе «БиоЛАБ-МОНО» составит 2,87 мм.рт.ст. при сопоставимых с группой «ЮниЛайн» показателях КСО и УО ЛЖ.

Из однофакторной модели линейной регрессии для значения среднего транспротезного градиента давления (см. Табл. 5.7) следует, что увеличение значений КСО ЛЖ в группе «БиоЛАБ-МОНО» в среднем на 7 мл снижает значение среднего градиента на 1,75 мм. рт. ст. ($7*0,25$); увеличение значений УО ЛЖ в группе «БиоЛАБ-МОНО» в среднем на 10.8 мл снижает значение среднего градиента на 3,02 мм. рт. ст. ($10,8*0,28$). Максимально возможное среднее уменьшения значения среднего транспротезного градиента в группе «БиоЛАБ-МОНО» составит 3.02 мм.рт.ст. при сопоставимых с группой «ЮниЛайн» показателях КСО и УО ЛЖ.

Выполнено сравнение показателей пикового и среднего транспротезных градиентов давления с учетом проведенного влияния неоднородности исходных показателей КСО и УО ЛЖ в сравниваемых группах (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Сравнение послеоперационных численных показателей в группах «БиоЛАБ-МОНО» и «ЮниЛАЙН» после операции.

переменные	Группа I Бескаркасные «БиоЛаб-Моно» N = 57 МЕД [ИКИ]	Группа II Каркасные «ЮниЛайн» N = 57 МЕД [ИКИ]	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, p-уровень
Рр.пик, мм.рт.ст.	13.13 [10.13; 15.23] ⁺	25 [23; 28]	11.87 [9.87; 13.67] ⁺	<0.001*
Рр.ср., мм.рт.ст.	2.98 [2.98; 5.77] ⁺	14 [12; 16.95]	9.92 [8.82; 11.02] ⁺	<0.001*

⁺ – с учетом поправки для устранения неоднородности исходных показателей КСО ЛЖ и УО ЛЖ в сравниваемых группах.

Для выявления линейных взаимосвязей между величинами пикового и среднего градиентов давления в отдаленные сроки выполнен расчет коэффициента корреляции Спирмена для числовых величин обеих исследуемых групп (табл. 5.3).

Таблица 5.3. Коэффициенты корреляции Спирмена между показателем РР пиковый и средний после операции и другими численными показателями в группе «БиоЛАБ-МОНО».

Показатель	РР пиковый Коэф.корреляции (p-уровень)	Показатель	РР средний Коэф.корреляции (p-уровень)
ФК Аокл, см	-0.402 (0.002*)	ФК Аокл, см	-0.409 (0.002*)
ФУ ЛЖ, % после операции	-0.461 (<0.001*)	d Ао на уровне синусов Вальсальвы, см. после операции	-0.427 (<0.001*)
		ФУ ЛЖ, % после операции	-0.458 (<0.001*)

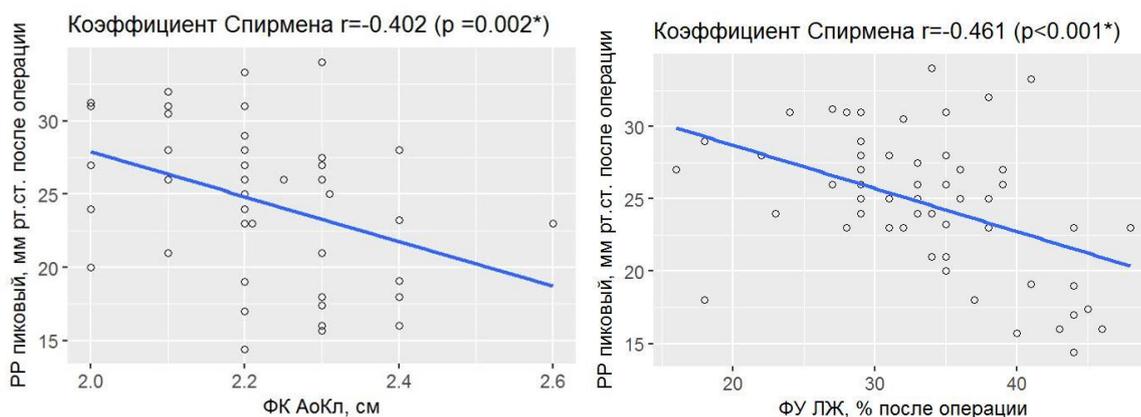


Рисунок 5.3. Коэффициенты корреляции Спирмена между показателем РР пиковый после операции и числовыми показателями в группе «БиОЛАБ-МОНО».

Статистически достоверные значения отражены в таблице 5.3, 5.4 и на рисунках 5.3 и 5.5.

Таблица 5.4. Коэффициенты корреляции Спирмена между показателем РР пиковый и средний после операции и числовыми показателями в группе «ЮниЛАЙН».

Показатель	РР пиковый Коэф.корреляции (р-уровень)	Показатель	РР средний Коэф.корреляции (р-уровень)
S АО план см ²	-0.411 (0.002*)	d Ao на уровне синусов Вальсальвы, см. после операции	-0.434 (<0.001*)
S АО доплер, см ²	-0.459 (<0.001*)	ФК АоКл, см	-0.495 (<0.001*)

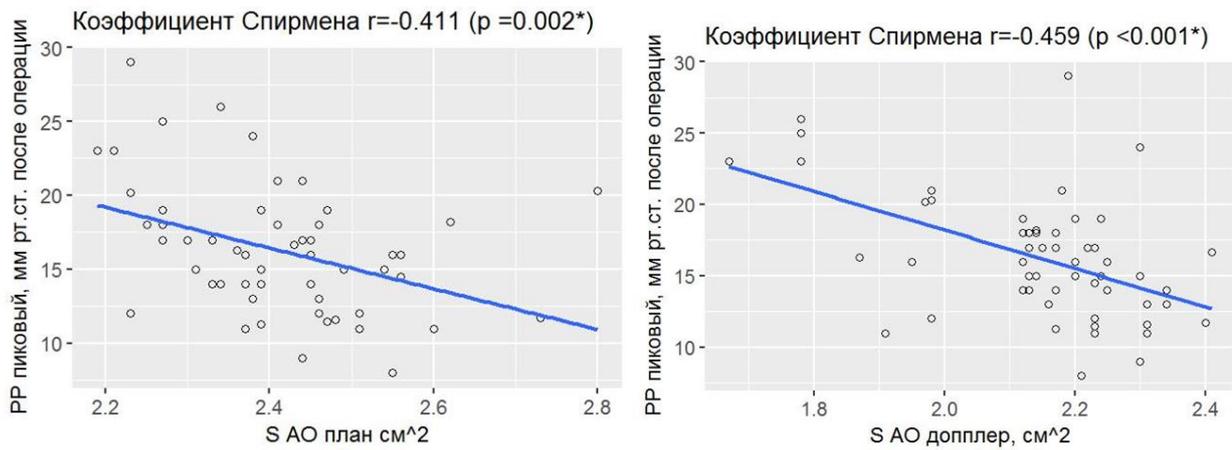
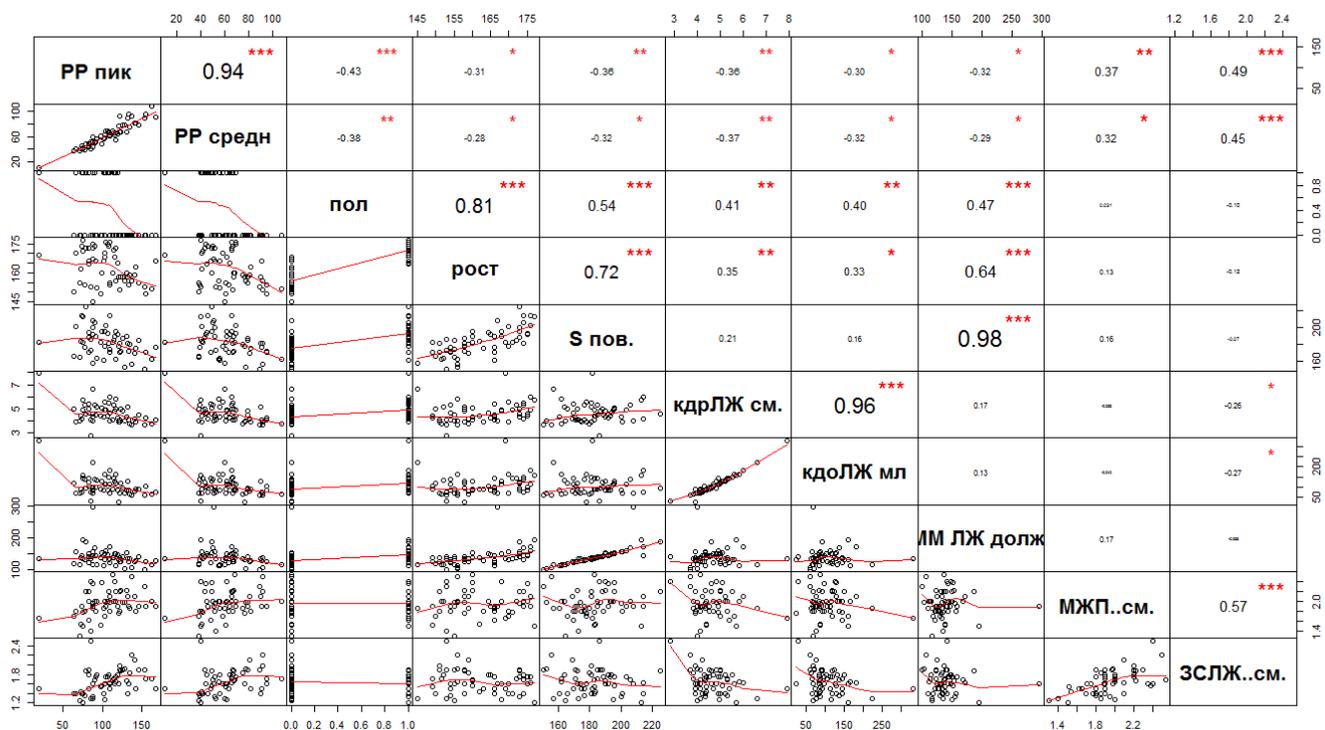


Рисунок 5.5. Коэффициенты корреляции Спирмена между показателем РР пиковый после операции числовыми показателями в группе «ЮниЛАЙН».

С целью поиска связей между дооперационными и послеоперационными показателями и значениями пикового и среднего транспротезных градиентов давления выполнено 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 (Рис. 5.6, 5.7)



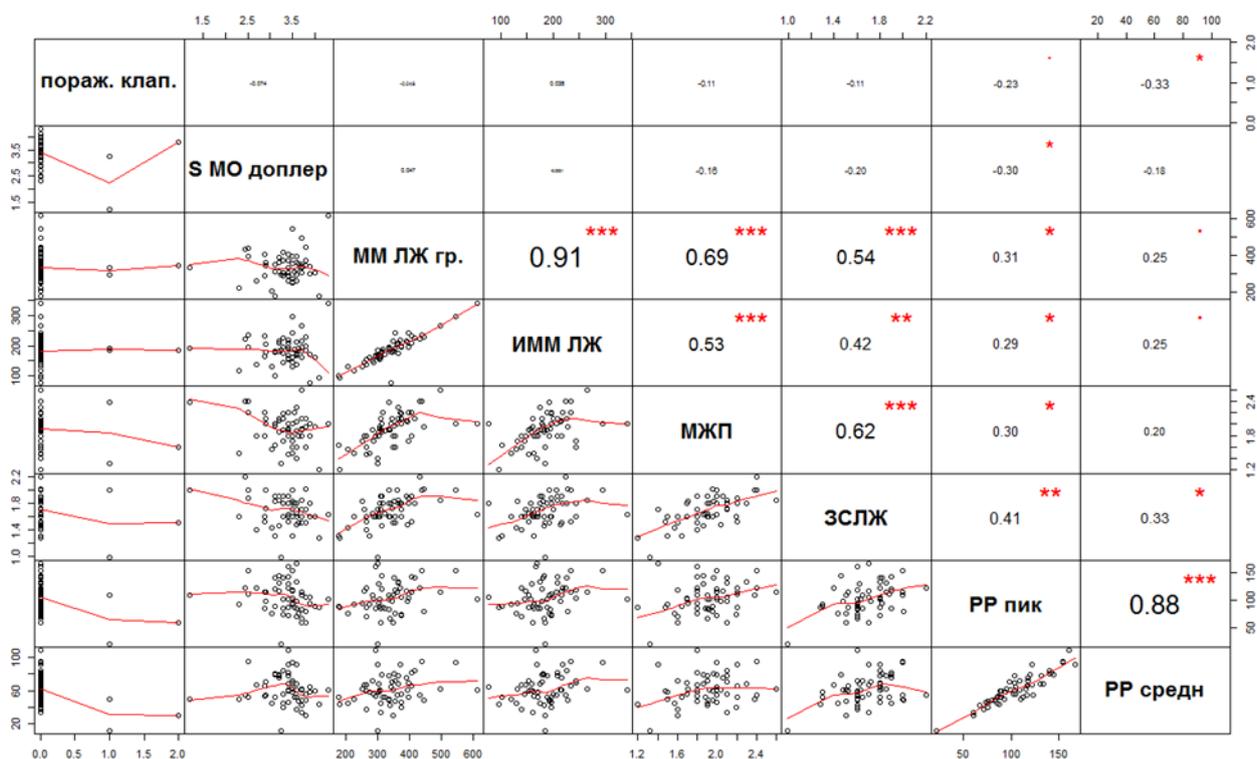


Рисунок 5.7. Корреляции Спирмена для выбранных показателей в группе «БиоЛАБ-МОНО» (N = 57).

Путем построения моделей однофакторных и многофакторных линейных регрессий выявлялись значимые предикторы для показателей РР пиковый и средний, 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 большие 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).

Однофакторные модели выявили отдельные статистически значимые предикторы для значения РР пиковый в группе с бескаркасным биологическим протезом «БиоЛаб-Моно» (Табл.5.5.):

- кдрЛЖ, см: увеличение показателя кдрЛЖ на 1 см уменьшает показатель РР пиковый на 15.27 [6.88; 23.67] ед. ($p < 0.001$, $R^2 = 0.195$);
- кдо ЛЖ, мл: увеличение показателя кдо ЛЖ на 1 мл уменьшает показатель РР пиковый на 0.26 [0.12; 0.4] ед. ($p < 0.001$, $R^2 = 0.198$);
- S АО по доплеру, см²: увеличение показателя S АО по доплеру на 1 см² уменьшает показатель РР пиковый на 42.05 [20.7; 63.39] ед. ($p < 0.001$, $R^2 = 0.221$);
- S АО планиметрически, см²: увеличение показателя S АО планиметрически на 1 см² уменьшает показатель РР пиковый на 40.18 [17.79; 62.56] ед. ($p < 0.001$, $R^2 = 0.19$);
- ксо ЛЖ, мл: увеличение показателя ксо ЛЖ на 1 мл уменьшает показатель РР пиковый на 0.41 [0.15; 0.66] ед. ($p = 0.002$, $R^2 = 0.157$);
- кср ЛЖ, см: увеличение показателя кср ЛЖ на 1 см уменьшает показатель РР пиковый на 13.37 [4.71; 22.02] ед. ($p = 0.003^*$, $R^2 = 0.148$);
- УО ЛЖ, мл: увеличение показателя УО ЛЖ на 1 мл уменьшает показатель РР пиковый на 0.45 [0.16; 0.73] ед. ($p = 0.003^*$, $R^2 = 0.154$);
- ЗСЛЖ, см: увеличение показателя ЗСЛЖ на 1 см увеличивает показатель РР пиковый на 43.6 [15.63; 71.56] ед. ($p = 0.003$, $R^2 = 0.151$);
- Икдо ЛЖ, мл/м²: увеличение показателя Икдо ЛЖ на 1 мл/м² уменьшает показатель РР пиковый на 0.4 [0.13; 0.66] ед. ($p = 0.004^*$, $R^2 = 0.142$);
- S поверхности тела, см²: увеличение показателя S поверхности тела на 1 см² увеличивает показатель РР пиковый на 0.62 [0.18; 1.05] ед. ($p = 0.006^*$, $R^2 = 0.129$);
- МЖП, см: увеличение показателя МЖП на 1 см увеличивает показатель РР пиковый на 37.86 [11.13; 64.59] ед. ($p = 0.006$, $R^2 = 0.128$);
- вес, кг: увеличение показателя вес на 1 кг увеличивает показатель РР пиковый на 0.75 [0.1; 1.41] ед. ($p = 0.024$, $R^2 = 0.089$);

- рост, см: увеличение показателя рост на 1 см уменьшает показатель РР пиковый на 1.03 [0.22; 1.84] ед. ($p = 0.014$, $R^2 = 0.105$);
- ММ ЛЖ должная, г: увеличение показателя ММ ЛЖ должная на 1 г уменьшает показатель РР пиковый на 0.28 [0.02; 0.54] ед. ($p = 0.034$, $R^2 = 0.079$);

Малые значения показателей качества моделей линейных регрессий – коэффициентов детерминации R^2 от 0.03 до 0.2 говорят о том, что найденные предикторы могут быть просто ассоциацией и объясняют не более 20% индивидуальной изменчивости показателя РР пиковый.

Таблица 5.5. Модели линейной регрессии для показателя РР пиковый в группе «БиоЛАБ-МОНО» для дооперационных предикторов.

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
кдрЛЖ, см	-15.27 [-23.67; -6.88]	< 0.001*				
кдо ЛЖ, мл	-0.26 [-0.4; -0.12]	< 0.001*				
S АО по доплеру, см ²	-42.05 [-63.39; -20.7]	< 0.001*	-39,35 [-56.81; -21.89]	< 0.001*	-41,13 [-58.1; -24.16]	< 0.001*
S АО планиметрически, см ²	-40.18 [-62.56; -17.79]	< 0.001*				
пол, муж	-24.3 [-38.31; -10.3]	< 0.001*	-14,38 [-26.13; -2.64]	0,017*	-13,25 [-24.69; -1.81]	0,02*
ксо ЛЖ, мл	-0.41 [-0.66; -0.15]	0.002*				
ккр ЛЖ, см	-13.37 [-22.02; -4.71]	0.003*				
УО ЛЖ, мл	-0.45 [-0.73; -0.16]	0.003*				
ЗСЛЖ, см	43.6 [15.63; 71.56]	0.003*	30,29 [9.31; 51.26]	0,006*	30,64 [9.72; 51.55]	< 0.001*
Икдо ЛЖ, мл/м ²	-0.4 [-0.66; -0.13]	0.004*				
S поверхности тела, см ²	-0.62 [-1.05; -0.18]	0.006*				
МЖП, см	37.86 [11.13; 64.59]	0.006*				
рост, см	-1.03 [-1.84; -0.22]	0.014*				
вес, кг	-0.75 [-1.41; -0.1]	0.024*	-0,58 [-1.1; -0.07]	0,027*	-0,6 [-1.12; -0.09]	0,02*
ММ ЛЖ должная, г	-0.28 [-0.54; -0.02]	0.034*				
ИБС	22.69 [-1.06; 46.45]	0.061				
состояние коронарных артерий	13.43 [-2.63; 29.48]	0.099	12,3 [0.4; 24.2]	0,043*	13,78 [2.37; 25.19]	0,02*
V регургитации МК, %	-0.62 [-1.46; 0.21]	0.141	-0,27 [-0.88; 0.33]	0,37		
поражение других клапанов	-12.21 [-31.73; 7.31]	0.215				
Нарушение ритма	-11.09 [-29.32; 7.13]	0.228				
d Ao на уровне синусов Вальсальвы, см	7.83 [-5.62; 21.28]	0.248				
d ФК МК, см	-14.75 [-40.53; 11.03]	0.256				
возраст	0.88 [-0.86; 2.63]	0.316				
ИМТ, кг/м ²	-0.98 [-2.97; 1.01]	0.329				
ЧТКА	-27.17 [-84.05; 29.71]	0.343				
преобладающее СД	8.49 [-10.45; 27.43]	0.373				

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
Скорость регургитации МК, м/с	-7.41 [-24.58; 9.76]	0.38				
АГ	-7.22 [-23.86; 9.42]	0.388				
Сопутствующие заболевания	-10.86 [-37.31; 15.6]	0.414				
ФВ ЛЖ, %	0.26 [-0.38; 0.9]	0.426				
Патология щитовидной железы	12.64 [-20.91; 46.18]	0.454				
d ФК Аокл, см	-15.35 [-56.79; 26.1]	0.461				
Онкологические заболевания	20.67 [-36.41; 77.75]	0.471				
V ЛП, мл	-0.08 [-0.31; 0.15]	0.496				
ММ ЛЖ, г	-0.02 [-0.1; 0.05]	0.513				
ОНМК	-8.44 [-37.83; 20.95]	0.567				
отделение	7.57 [-18.97; 34.11]	0.57				
Анемия	-6.17 [-29.05; 16.71]	0.591				
Ожирение	-4.5 [-21.95; 12.95]	0.608				
ФУ ЛЖ, %	0.21 [-0.66; 1.08]	0.635				
S ЛП, см ²	-0.28 [-1.56; 1.01]	0.668				
ЧСС, уд./мин.	0.1 [-0.39; 0.59]	0.684				
Атеросклероз БЦА	-2.72 [-17.78; 12.34]	0.719				
S МО планиметрически, см ²	-2.3 [-15.4; 10.8]	0.726				
Стенокардия	-2.66 [-18.84; 13.53]	0.743				
почечная недостаточность	3.12 [-19.81; 26.04]	0.786				
d Ao нисходящего отдела, см	-3.68 [-31.33; 23.96]	0.79				
d Ao восходящего отдела, см	-1.68 [-15.12; 11.75]	0.803				
Обмороки и головокружения в анамнезе	3.18 [-23.42; 29.79]	0.811				
ФК по NYHA	-2.54 [-24.2; 19.13]	0.815				
И V ЛП, мл/м ²	-0.05 [-0.49; 0.39]	0.82				
ИММ ЛЖ должный, г/м ²	-0.03 [-0.33; 0.27]	0.838				
СЛК, %	-0.1 [-1.37; 1.17]	0.875				
d Ao на уровне дуги, см	1.44 [-17.46; 20.33]	0.879				
ИММ ЛЖ, г/м ²	0.01 [-0.12; 0.13]	0.906				
дополнительные хирургические вмешательства (за ... дней перед протезированием Аокл)	-2.74 [-60.09; 54.6]	0.924				
Одышка	-0.59 [-17.69; 16.5]	0.945				
ХОБЛ	-1.24 [-42.16; 39.68]	0.952				
S МО по доплеру, см ²	-0.09 [-15.81; 15.64]	0.991				

Примечание: символом "*" обозначены статистически значимые предикторы с p-уровнем < 0.05. Остатки модели распределены нормально согласно критерию Шапиро-Уилка ($W = 0.979$, p-значение 0.43). Среднее значение остатков <10-16, стандартная ошибка = 18.508 на 50 степенях свободы. Коэффициент

детерминации $R^2 = 0.613$, F -статистика проверки равенства всех коэффициентов модели нулю равна 13.2 на 6 и 50 степенях свободы, что соответствует p -значению < 0.001 .

В оптимальную многофакторную модель вошли показатели SAO по доплеру, пол, ЗСЛЖ, вес, состояние коронарных артерий. Выявлено пять значимых предикторов

- S АО по доплеру, см^2 : увеличение показателя S АО по доплеру на 1см^2 уменьшает показатель PP пиковый на 41.13 [24.16; 58.1] ед. ($p < 0.001$) при неизменных значениях других предикторов модели
- ЗСЛЖ, см: увеличение показателя ЗСЛЖ на 1 см увеличивает показатель PP пиковый на 30.64[9.72; 51.55] ед. ($p < 0.001$) при неизменных значениях других предикторов модели
- состояние коронарных артерий: изменение показателя состояние коронарных артерий на 1 увеличивает показатель PP пиковый на 13.78[2.37; 25.19] ед. ($p = 0.02$) при неизменных значениях других предикторов модели
- вес, кг: уменьшение показателя вес на 1 кг уменьшает показатель PP пиковый на 0.6[0.09; 1.12] ед. ($p = 0.02$) при неизменных значениях других предикторов модели
- пол, муж: изменение показателя пол на 1 уменьшает показатель PP пиковый на 13.25[1.81; 24.69] ед. ($p = 0.02$) при неизменных значениях других предикторов модели

Многофакторная модель объясняет 61% индивидуальной изменчивости показателя PP пиковый (значение коэффициента детерминации $R^2 = 0.613$). Полученная нормальность распределения остатков модели является необходимым условием для теоретического обоснования правильности примененных расчетов. Малое среднее значение случайных остатков модели < 10 -16 свидетельствует об отсутствии сдвигов в предсказательной формуле для показателя PP пиковый:

$$\text{PP пиковый} = -41,13 * (\text{S АО по доплеру, см}^2) - 13,25 * (\text{пол, муж}) + 30,64 * (\text{ЗСЛЖ, см}) - 0,6 * (\text{вес, кг}) + 13,78 * (\text{состояние коронарных артерий}) - 38,49 + 133,71 + \text{случайные остатки}$$

p-значение <0,001 у F статистики подтверждает гипотезу, что в модели не все коэффициенты одновременно равны нулю.

Однофакторные модели выявили отдельные статистически значимые предикторы для значения РР пиковый в группе с каркасным биологическим протезом «ЮниЛайн» (Табл.5.6.).

Таблица 5.6. Модели линейной регрессии для показателя РР пиковый в группе «ЮниЛАЙН» для дооперационных предикторов.

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	P
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
ЗСЛЖ, см	58.47 [27.87; 89.07]	< 0.001*				
S АО по доплеру, см ²	-42.13 [-65.79; -18.47]	< 0.001*				
S АО планиметрически, см ²	-39.13 [-63.89; -14.37]	0.003*				
МЖП, см	30.28 [4.8; 55.75]	0.021*	13,63 [-12.13; 39.38]	0,29		
ММ ЛЖ, г	0.1 [0.01; 0.19]	0.027*				
ИММ ЛЖ, г/м ²	0.16 [0; 0.32]	0.048*				
Ожирение	13.78 [-0.74; 28.29]	0.062	8,43 [-5.59; 22.46]	0,23		
ксо ЛЖ, мл	-0.33 [-0.7; 0.04]	0.077				
ИБС	-16.78 [-35.7; 2.14]	0.081				
d Ao на уровне синусов Вальсальвы, см	11.89 [-2.72; 26.51]	0.109	11,36 [-2.37; 25.1]	0,1	10,36 [-2.9; 23.63]	0,12
АГ	-12.42 [-27.75; 2.91]	0.11				
Икдо ЛЖ, мл/м ²	-0.33 [-0.73; 0.08]	0.111				
кдо ЛЖ, мл	-0.19 [-0.42; 0.05]	0.121				
ЧСС, уд./мин.	-0.45 [-1.06; 0.15]	0.14	-0,38 [-0.96; 0.19]	0,19	-0,46 [-1.02; 0.1]	0,1
Фу ЛЖ, %	0.74 [-0.27; 1.76]	0.148				
d Ao на уровне дуги, см	13.55 [-5.72; 32.82]	0.165	-2,55 [-21.65; 16.54]	0,79		
рост, см	0.72 [-0.33; 1.77]	0.176				
Патология щитовидной железы	-21.78 [-54.39; 10.83]	0.186				
Нарушение ритма	-21.43 [-54.06; 11.19]	0.193				
ОНМК	-13.16 [-34.16; 7.84]	0.215				
Ритм, син	-23.98 [-63.66; 15.71]	0.231				
ксп ЛЖ, см	-7.66 [-20.8; 5.48]	0.248				
ПИКС	-14.73 [-40.58; 11.12]	0.258				
S MO планиметрически, см ²	-7.2 [-21.51; 7.11]	0.317				
почечная недостаточность	-14.4 [-43.1; 14.31]	0.319				
кдрЛЖ, см	-5.84 [-18.47; 6.8]	0.359				
Скорость регургитации МК, м/с	-13.85 [-46.13; 18.43]	0.362				
ФВ ЛЖ, %	0.35 [-0.42; 1.13]	0.366				
Одышка	10.6 [-13.34; 34.54]	0.379				
S ЛП, см ²	-0.71 [-2.41; 0.99]	0.405				

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	P
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
d Ao восходящего отдела, см	5.65 [-8.76; 20.07]	0.435				
УО ЛЖ, мл	-0.16 [-0.6; 0.27]	0.449				
Анемия	-9.91 [-35.92; 16.11]	0.449				
ФК по NYHA	9.05 [-16.99; 35.09]	0.489				
d ФК МК, см	-5.69 [-22.56; 11.17]	0.502				
v.contracta, см	14.4 [-28.66; 57.45]	0.506				
V регургитации МК, %	0.27 [-0.73; 1.28]	0.59				
d Ao нисходящего отдела, см	7.55 [-20.45; 35.55]	0.591				
И V ЛП, мл/м ²	-0.14 [-0.67; 0.39]	0.604				
Сопутствующие заболевания	8.27 [-24.79; 41.33]	0.618				
ИММ ЛЖ должный, г/м ²	-0.5 [-2.52; 1.53]	0.626				
ХОБЛ	-6.87 [-35.78; 22.04]	0.636				
V ЛП, мл	-0.07 [-0.37; 0.23]	0.637				
ИМТ, кг/м ²	-0.43 [-2.24; 1.39]	0.639				
СЛК, %	0.27 [-0.99; 1.53]	0.665				
Онкологические заболевания	-8.43 [-48.58; 31.71]	0.675				
d ФК AoКл, см	-8.16 [-47.63; 31.31]	0.68				
дополнительные хирургические вмешательства (за ... дней перед протезированием AoКл)	-9.81 [-66.1; 46.49]	0.728				
пол, муж	1.93 [-14.53; 18.39]	0.815				
вес, кг	-0.08 [-0.9; 0.74]	0.846				
возраст	0.11 [-1.4; 1.63]	0.883				
S поверхности тела, см ²	0.04 [-0.6; 0.67]	0.908				
Обмороки и головокружения в анамнезе	0.66 [-28.31; 29.62]	0.964				
Атеросклероз БЦА	0.28 [-14.52; 15.08]	0.97				
ММ ЛЖ должная, г	0 [-0.5; 0.51]	0.985				

Примечание: символом ‘*’ обозначены статистически значимые предикторы с p-уровнем <0,05. Остатки модели распределены нормально согласно критерию Шапиро-Уилка ($W = 0.977$, p-значение 0.351). Среднее значение остатков <10-15, стандартная ошибка = 23.752 на 49 степенях свободы. Коэффициент детерминации $R^2 = 0.353$. F-статистика проверки равенства всех коэффициентов модели нулю равна 4.452 на 6 и 49 степенях свободы, что соответствует p-значению 0.001.

Однофакторные модели выявили отдельные статистически значимые предикторы:

- ЗСЛЖ, см: увеличение показателя ЗСЛЖ на 1 см увеличивает показатель РР пиковый на 58.47 [27.87; 89.07] ед. (p <0.001*, $R^2 = 0.211$);

- S АО по доплеру (см²): увеличение показателя S АО по доплеру, на 1 см² уменьшает показатель РР пиковый на 42.13 [18.47; 65.79] ед. (p < 0.001*, R2 = 0.188);
- S АО планиметрически (см²): увеличение показателя S АО планиметрически на 1 см² уменьшает показатель РР пиковый на 39.13 [14.37; 63.89] ед. (p = 0.003*, R2 = 0.154);
- МЖП (см): увеличение показателя МЖП на 1 см увеличивает показатель РР пиковый на 30.28 [4.8; 55.75] ед. (p = 0.021*, R2 = 0.094);
- ММ ЛЖ (г): увеличение показателя ММ ЛЖ на 1 г увеличивает показатель РР пиковый на 0.1 [0.01; 0.19] ед. (p = 0.027*, R2 = 0.086);
- ИММ ЛЖ (г/м²): увеличение показателя ИММ ЛЖ на 1 г/м² увеличивает показатель РР пиковый на 0.16 [0; 0.32] ед. (p = 0.048*, R2 = 0.069);

Малые значения показателей качества моделей линейных регрессий – коэффициентов детерминации R2 от 0.1 до 0.2 говорят о том, что найденные предикторы могут быть просто ассоциацией и объясняют не более 20% индивидуальной изменчивости показателя РР пиковый.

В оптимальную многофакторную модель вошли показатели ЧСС(уд./мин), d Ao на уровне синусов Вальсальвы (см). При построении модели не было выявлено значимых предикторов.

Многофакторная модель объясняет 35% индивидуальной изменчивости показателя РР пиковый в группе каркасных биологических протезов «ЮниЛайн» (значение коэффициента детерминации R2 = 0.351), что может указывать на необходимость поиска других предикторов, не рассмотренных в данном исследовании. Полученная нормальность распределения остатков модели является необходимым условием для теоретического обоснования правильности примененных расчетов.

R-значение 0.001 F статистики подтверждает гипотезу, что в модели не все коэффициенты одновременно равны нулю.

Таблица 5.7. Модели линейной регрессии для показателя РР средний после операции в группе «БиоЛАБ-МОНО» для всех предикторов.

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
d ФК Аокл, см	-8.59 [-13.09; -4.09]	< 0.001*				
ФУ ЛЖ, %, после операции	-0.22 [-0.34; -0.11]	< 0.001*	-0,27 [-0.5; -0.03]	0,03*	-0,22 [-0.39; -0.04]	0,02*
d Ао на уровне синусов Вальсальвы, см, после операции	-3.04 [-4.77; -1.31]	< 0.001*	-4,38 [-7.41; -1.34]	0,01*	-4,2 [-6.29; -2.11]	< 0.001*
ФК Аокл, см	-11.95 [-18.99; -4.92]	< 0.001*	0,69 [-11.71; 13.09]	0,91		
КСО ЛЖ, мл	0.25[0.04;0,71]	0.003*				
УО ЛЖ, мл	0.28[0.12;0.52]	0.002*				
скорость транспротезного потока, м/с	4.98 [2.16; 7.8]	< 0.001*	-1,54 [-7.15; 4.07]	0,57		
d Ао на уровне синусов Вальсальвы, см	-2.46 [-3.97; -0.94]	0.002*				
S АО план см ²	-7.54 [-12.74; -2.33]	0.005*				
Ррпик./ 120 уд. в мин, мм рт.ст.	0.23 [0.07; 0.4]	0.007*				
Рр пик./ ЧСС 90 уд. в мин, мм рт.ст.	0.27 [0.07; 0.46]	0.009*				
S АО доплер, см ²	-3.56 [-6.64; -0.47]	0.025*				
Энцефалопатия	2.41 [0.1; 4.73]	0.042*				
S МО планиметрически, см ²	3.27 [0.1; 6.45]	0.044*	2,65 [-0.54; 5.84]	0,1	3,37 [0.95; 5.79]	0,01*
d ФК Аокл, см, после операции	-7.85 [-15.51; -0.19]	0.045*				
ММ ЛЖ должная, г	-0.03 [-0.06; 0]	0.048*				
кслЛЖ, см	1.78 [0.01; 3.54]	0.048*				
толщина МЖП, см	-4.38 [-8.91; 0.15]	0.058	1,62 [-4.03; 7.26]	0,55		
ФВ ЛЖ, %, после операции	-0.09 [-0.18; 0.01]	0.065				
состояние коронарных артерий	-1.82 [-3.76; 0.12]	0.065	-2,95 [-7.19; 1.3]	0,16	-1,9 [-4.11; 0.31]	0,09
ЧСС, уд. в мин	-0.08 [-0.17; 0.01]	0.068				
V регургитации, %	-0.17 [-0.35; 0.01]	0.071				
ИММ ЛЖ, г/м ² , после операции	0.02 [0; 0.03]	0.09				
ИММ ЛЖ, г/м ²	0.01 [0; 0.03]	0.107				
Толщина ЗСЛЖ, см	2.97 [-0.72; 6.67]	0.112				
ЧСС, уд./мин.	-0.05 [-0.1; 0.01]	0.119	0,04 [-0.06; 0.13]	0,43		
V регургитации МК, %	0.08 [-0.02; 0.18]	0.122	-0,06 [-0.31; 0.18]	0,59		
d Ао нисходящего отдела, см	2.54 [-0.77; 5.85]	0.129				
Толщина МЖП, см	2.56 [-0.96; 6.08]	0.151				
СГ	-3.55 [-8.43; 1.34]	0.151				
S МО по доплеру, см ²	2.54 [-1.02; 6.1]	0.153				
ММ ЛЖ, г	0.01 [0; 0.01]	0.159				
ОНМК	2.51 [-1.01; 6.02]	0.159				
ММ ЛЖ, г, после операции	0.01 [0; 0.02]	0.184				

Примечание: символом “*” обозначены статистически значимые предикторы с p -уровнем $< 0,05$. Остатки модели распределены нормально согласно критерию Шапиро-Уилка ($W = 0.933$, p -значение 0.092). Среднее значение остатков < 10 -17, стандартная ошибка = 2.267 на 21 степенях свободы. Коэффициент детерминации $R^2 = 0.638$. F -статистика проверки равенства всех коэффициентов модели нулю равна 9.239 на 4 и 21 степенях свободы, что соответствует p -значению < 0.001 *

При построение оптимальной многофакторной модели линейной регрессии для предикторов величины РР средний в отдаленном периоде в группе бескаркасных биологических протезов «БиоЛаб-МОНО» (табл.5.7) в модель вошли показатели ФУ ЛЖ (%) после операции, d Ao на уровне синусов Вальсальвы (см) после операции, SMO планиметрически (см²), состояние коронарных артерий. Выявлены три значимых предиктора:

- ФУ ЛЖ (%) после операции: увеличение показателя ФУ ЛЖ на 1 % уменьшает показатель РР средний после операции на 0.22[0.04; 0.39] ед. ($p = 0.02$) при неизменных значениях других предикторов модели
- d Ao на уровне синусов Вальсальвы (см) после операции: увеличение показателя d Ao на уровне синусов Вальсальвы, на 1 см уменьшает показатель РР средний после операции на 4.2[2.11; 6.29] ед. ($p < 0.001$) при неизменных значениях других предикторов модели
- S MO планиметрически (см²): увеличение показателя S MO планиметрически на 1 см² увеличивает показатель РР средний после операции на 3.37[0.95; 5.79] ед. ($p = 0.01$) при неизменных значениях других предикторов модели

$$PP \text{ средний} = -0.22 * (\text{ФУ ЛЖ, \%}, \text{ после операции}) + 3.37 * (\text{S MO планиметрически, см}^2) - 1.9 * (\text{состояние коронарных артерий}) - 4.2 * (\text{d Ao на уровне синусов Вальсальвы, см, после операции}) + 24.16$$

p -значение < 0.001 F статистики подтверждает гипотезу, что в модели не все коэффициенты одновременно равны нулю.

При построении в оптимальную многофакторную модель линейной регрессии величины РР средний для группы каркасных биологических протезов «ЮниЛайн» (Табл.5.8) вошли показатели d Ao на уровне синусов Вальсальвы

(см) после операции, степень регургитации, S АО доплер (см²), СЛК (%) после операции, ИМТ(кг/м²), ЧСС (уд./мин.), d ФК AoКл (см), УО ЛЖ (мл). Выявлены шесть значимых предикторов:

- d Ao на уровне синусов Вальсальвы (см) после операции: увеличение показателя d Ao на уровне синусов Вальсальвы на 1 см уменьшает показатель PP средний после операции на 1.8[0.55; 3.04] ед. (p = 0.01) при неизменных значениях других предикторов модели
- Степень остаточной регургитации на уровне митрального клапана: изменение показателя Степень регургитации на 1 увеличивает показатель PP средний после операции на 2.58[0.7; 4.46] ед. (p = 0.01) при неизменных значениях других предикторов модели
- СЛК (%) после операции: увеличение показателя СЛК на 1 % уменьшает показатель PP средний после операции на 0.15[0.04; 0.27] ед. (p = 0.01) при неизменных значениях других предикторов модели
- ИМТ (кг/м²): увеличение показателя ИМТ на 1 кг/м² увеличивает показатель PP средний после операции на 0.15 [0.01; 0.28] ед. (p = 0.03) при неизменных значениях других предикторов модели
- ЧСС (уд./мин.): увеличение показателя ЧСС на 1 уд./мин. увеличивает показатель PP средний после операции на 0.05[0.01; 0.09] ед. (p = 0.03) при неизменных значениях других предикторов модели
- d ФК AoКл (см): увеличение показателя d ФК AoКл на 1 см уменьшает показатель PP средний после операции на 3.01[0.02; 6] ед. (p = 0.05) при неизменных значениях других предикторов модели.

PP средний = 1.8 * (d Ao на уровне синусов Вальсальвы, см после операции) + 2.58 * (Степень регургитации МК) -3.81*(S АО доплер, см²) -0.15 *(СЛК, % после операции) + 0.15 *(ИМТ, кг/м²) + 0.05* (ЧСС, уд./мин.) -3.01*(d ФК AoКл, см) -0.03 *(УО ЛЖ, мл)+ 37.8 + случайные остатки

P-значение <0.001 F статистики подтверждает гипотезу, что в модели не все коэффициенты одновременно равны нулю.

Таблица 5.8. Модели линейной регрессии для показателя РР средний после операции в группе «ЮниЛАЙН» для всех предикторов.

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р	Коэффициент [95% ДИ]	р
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
d Ao на уровне синусов Вальсальвы, см, после операции	-2.75 [-4.18; -1.31]	< 0.001*	-1,61 [-2.93; -0.29]	0,02*	-1,8 [-3.04; -0.55]	0,01*
Рр пик./ ЧСС 90 уд. в мин, мм рт.ст.	0.45 [0.21; 0.69]	< 0.001*				
скорость транспротезного потока, м/с	7.04 [5.12; 8.97]	< 0.001*				
Ррпик./ 120 уд. в мин, мм рт.ст.	0.34 [0.13; 0.56]	0.002*				
ИЭ	7.72 [2.76; 12.67]	0.003*				
d Ao на уровне синусов Вальсальвы, см	-1.98 [-3.33; -0.63]	0.005*				
d Ao восходящего отдела, см, после операции	-1.89 [-3.2; -0.58]	0.005*				
ИМТ, кг/м ²	0.23 [0.06; 0.39]	0.008*	0,13 [-0.01; 0.27]	0,08	0,15 [0.01; 0.28]	0,03*
d Ao на уровне дуги, см, после операции	-2.57 [-4.71; -0.43]	0.02*	-0,44 [-2.24; 1.36]	0,62		
d Ao восходящего отдела, см	-1.52 [-2.87; -0.18]	0.027*				
ксоЛЖ, мл, после операции	-0.07 [-0.14; 0]	0.037*				
ЧСС, уд./мин.	-0.06 [-0.12; 0]	0.038*	-0,05 [-0.1; -0.01]	0,03*	-0,05 [-0.09; -0.01]	0,03*
Рост, см	-0.1 [-0.2; 0]	0.043*				
Ao восходящего отдела, см	-1.71 [-3.37; -0.05]	0.044*				
S AO доплер, см ²	-4.87 [-9.75; 0]	0.05*	-3,03 [-7.56; 1.5]	0,18	-3,81 [-8.04; 0.42]	0,08
S AO план см ²	-5.5 [-11.09; 0.08]	0.053				
Степень регургитации	2.33 [-0.09; 4.75]	0.059	2,53 [0.59; 4.46]	0,01*	2,58 [0.7; 4.46]	0,01*
АГ	1.37 [-0.1; 2.83]	0.067				
Иннотропная. поддержка	-1.31 [-2.76; 0.15]	0.077	-0,61 [-1.74; 0.53]	0,29		
кдрЛЖ, см	-1.16 [-2.46; 0.14]	0.079				
СЛК, %, после операции	-0.12 [-0.26; 0.02]	0.085	-0,15 [-0.26; -0.03]	0,01*	-0,15 [-0.27; -0.04]	0,01*
Варфарин дозировка, мг	-0.35 [-0.75; 0.06]	0.09				
толщина МЖП, см	5.69 [-1.2; 12.59]	0.104				
ЕОА, см ² /м ²	-4.73 [-10.49; 1.03]	0.105				
d ФК AoКл, см, после операции	-2.66 [-6.03; 0.72]	0.12				
d ФК AoКл, см	-2.95 [-6.71; 0.81]	0.122	-3,21 [-6.34; -0.09]	0,04*	-3,01 [-6; -0.02]	0,05*
S MO по доплеру, см ²	1.75 [-0.51; 4.01]	0.122				
Вес, кг	0.06 [-0.02; 0.14]	0.141				
иАПФ	-1.09 [-2.56; 0.38]	0.143				
пол, муж	-1.1 [-2.65; 0.46]	0.164				
УО ЛЖ, мл	-0.03 [-0.07; 0.01]	0.165	-0,03 [-0.07; 0]	0,06	-0,03 [-0.06; 0]	0,07
И КДО ЛЖ, мл/см ²	-0.05 [-0.12; 0.02]	0.176				
Ожирение	0.95 [-0.48; 2.38]	0.187				
продолжительность ИВЛ, ч	-0.21 [-0.52; 0.11]	0.191	-0,01 [-0.25; 0.24]	0,95		

Примечание: символом ‘’ обозначены статистически значимые предикторы с p -уровнем $<0,05$. Остатки модели распределены нормально согласно критерию Шапиро-Уилка ($W = 0.971$, p -значение 0.207). Среднее значение остатков $<10-17$, стандартная ошибка $= 1.805$ на 45 степенях свободы. Коэффициент детерминации $R^2 = 0.61$. F -статистика проверки равенства всех коэффициентов модели нулю равна 7.828 на 9 и 45 степенях свободы, что соответствует p -значению <0.001 *.*

Малые значения показателей качества моделей линейных регрессий – коэффициентов детерминации R^2 до 0.2 говорят о том, что найденные предикторы могут быть просто ассоциацией и объясняют не более 20% индивидуальной изменчивости показателя РР средний после операции. Однако следует отметить, что показатель скорость транспротезного потока (м/с) является значимым и объясняет 50% изменчивости показателя РР средний после операции. Остатки однофакторной модели распределены ненормально, согласно критерию Шапиро-Уилка ($W = 0.809$, p -значение <0.001), что говорит о недоверии к однофакторной модели.

5.2 Анализ выживаемости.

В период двенадцати месяцев наблюдения летальные исходы в группе «БиоЛАБ-МОНО» произошли в раннем послеоперационном периоде и на 8 месяце после операции, в группе «ЮниЛАЙН» летальных исходов в течении года после операции не зафиксировано. При анализе выживаемости различий между двумя группами пациентов выявлено не было (Log rank test, $p=0,226$), составив в группе каркасных биопротезов «ЮниЛайн» 100% [94% ; 100%], а в группе бескаркасных биопротезов «БиоЛАБ-МОНО» 96% [92% ; 100%].

Летальные исходы в группе «ЮниЛАЙН» произошли на 30 и 35 месяце после операции, в группе «БиоЛАБ-МОНО» в первый месяц после операции и на 8, 30, 31 и 40 месяцах после операции. Выживаемость статистически значимо не отличается (логранк тест, $p = 0,226$), в группе «ЮниЛАЙН» выживаемость за 5 лет составила 96% [90% ; 100%], а в группе «БиоЛАБ-МОНО» 90% [81% ; 99%] (Рис. 5.8).

Группы не различаются значимо по Лог-ранк тесту ($p = 0.226$)

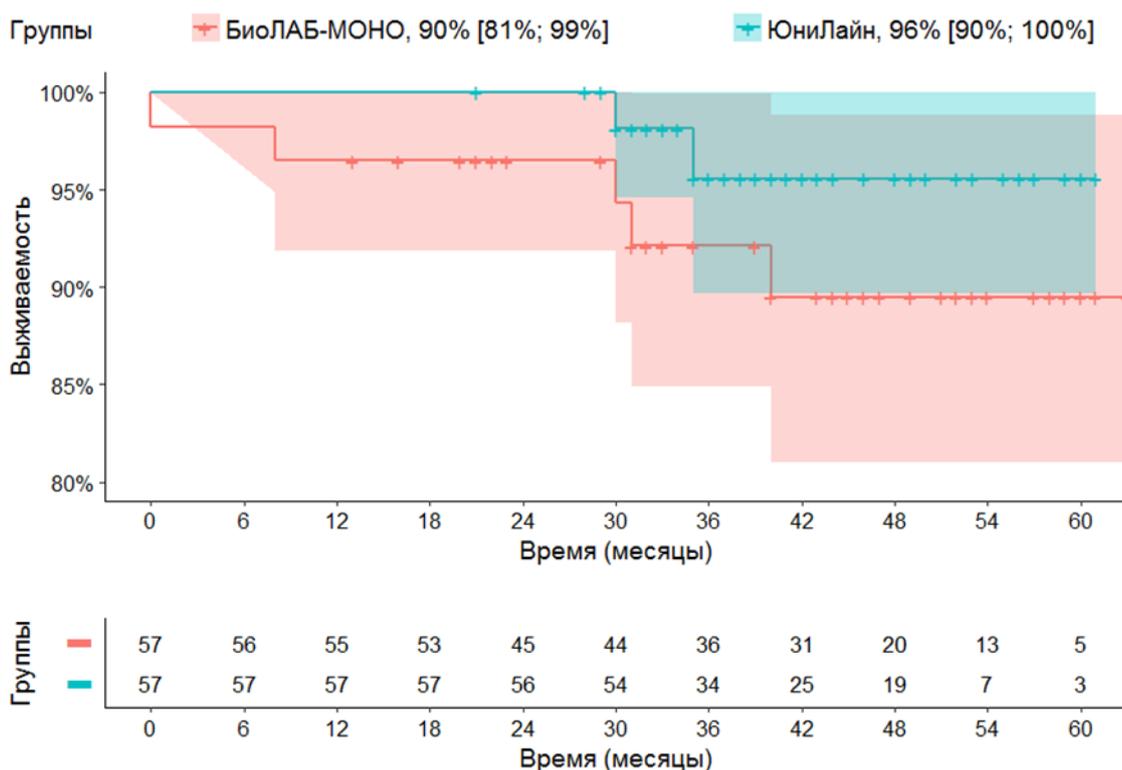


Рисунок 5.8. Кривая Каплан-Мейера сравнения выживаемости в группах «БиоЛАБ-МОНО» и «ЮниЛАЙН» за 5 лет.

При анализе причин летальных исходов в отдаленном периоде выявлено, что у всех погибших пациентов смерть наступила в результате сопутствующей патологии. В одном случае среди пациентов группы «БиоЛаб-Моно» смерть наступила в результате вторичных септических осложнений, после развившейся ОНМК по ишемическому типу.

В виду малого количества летальных случаев в группе «ЮниЛайн» построение однофакторной модели для выявления предикторов летальных исходов выполнялось для группы «БиоЛаб-Моно» (Табл. 5.9.).

Таблица 5.9. Модели логистической регрессии для летальности в группе
БиоЛАБ-МОНО (5 случаев, N = 57).

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели		
Интраоперационные осложнения	16.67 [1.58; 191.24]	0.016*
КСО ЛЖ, мл в отдаленном периоде	1.15 [1.02; 1.35]	0.040*
ЗСЛЖ, см до операции	0.01 [0; 0.65]	0.042*
КСР ЛЖ, см в отдаленном периоде	9.98 [1.14; 156.85]	0.048*
ФВ ЛЖ, % в отдаленном периоде	0.63 [0.31; 0.86]	0.058
ЧСС, уд. в мин. до операции	1.06 [0.99; 1.13]	0.107
КДР ЛЖ, см до операции	2.53 [0.62; 9.82]	0.164
КДР ЛЖ, см после операции	6.8 [0.38; 164.86]	0.200
ФУ ЛЖ до операции	0.93 [0.81; 1.05]	0.248
d ФК МК, см до операции	2.95 [0.4; 19.56]	0.258
толщина ЗСЛЖ, см в отдаленном периоде	0.07 [0; 14.96]	0.317
ФВ ЛЖ после операции	1.09 [0.94; 1.32]	0.327
МЖП, см. до операции	0.2 [0.01; 5.65]	0.349
Варфарин дозировка, мг	1.25 [0.67; 1.95]	0.363

Примечание: символом * обозначены статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, большие 1000000.

Из однофакторных моделей группы «БиоЛаб-МОНО» выявлены отдельные статистически значимые предикторы летальности (Рис 5.10.):

- интраоперационные осложнения (кровотечения, периоперационное повреждение миокарда) ($p = 0.016$), наличие интраоперационных осложнений повышает шансы летального исхода в 16.67 [1.58; 191.24] раза, по сравнению с пациентами без осложнений.
- КСО ЛЖ в отдаленном периоде ($p = 0,040$), увеличение КСО ЛЖ на 1мл. повышает шансы летального исхода в 1,15 [1,02; 1,35] раза, по сравнению с пациентами с медианным значением КСО ЛЖ – 34 мл.
- ЗСЛЖ до операции ($p = 0,042$): уменьшение ЗСЛЖ до операции на 1см уменьшает шансы летальности в 0,01 [0; 0,65] раза, по сравнению с пациентами с медианным значением ЗСЛЖ до операции – 1,7 см.

- КСР ЛЖ в отдаленном периоде ($p = 0,048$), увеличение КСР ЛЖ на 1 см увеличивает шансы летальности в 9,98 [1,14; 156,85] раза, по сравнению с пациентами с медианным значением КСР ЛЖ в отдаленном периоде – 2,62 см.

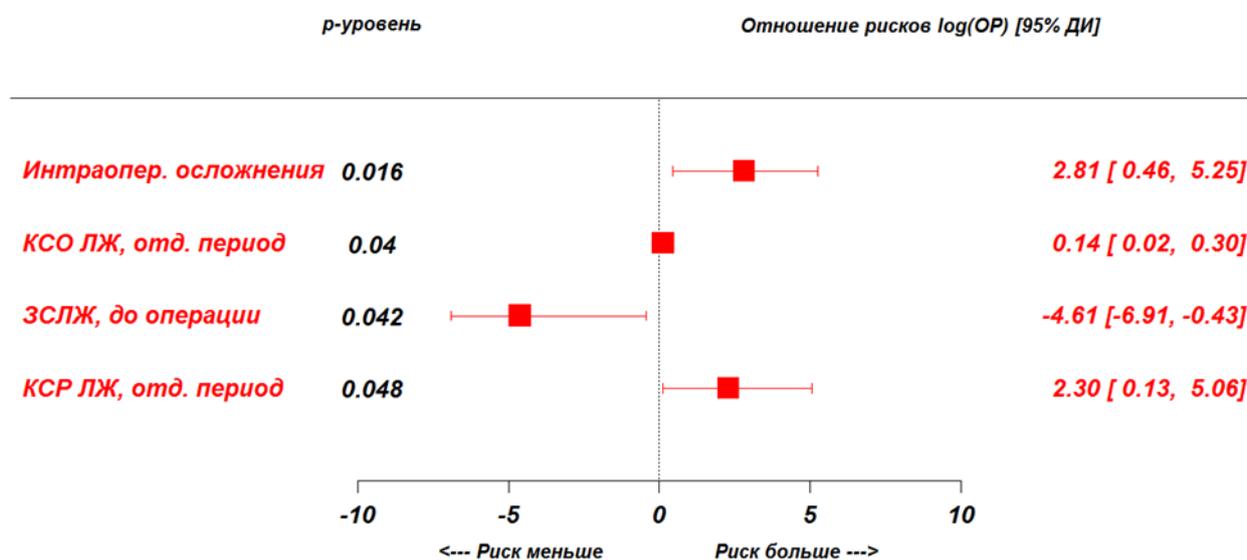


Рисунок 5.9. Однофакторные модели логистической регрессии предикторов летальности в группе «БиоЛаб-МОНО» (5 случаев, N = 57)

Учитывая малое количества случаев ($n = 5$) нельзя построить оптимальную многофакторную модель группы «БиоЛаб-МОНО» для выявления сбалансированной группы независимых статистически значимых предикторов летальности.

5.3. Анализ осложнений в отдаленном периоде.

В структуре клапансвязанных осложнений отдаленного периода после операции, представленных в таблице 5.10. статистически значимых различий в исследуемых группах выявлено не было.

Таблица 5.10. Осложнения отдаленного периода после операции.

Осложнения	«ЮниЛАЙН» Каркасн. N = 57 n	«БиоЛАБ- МОНО» Бескаркасн. N = 57 n	ОР [95% ДИ]	точный двусторонний критерий Фишера, р- уровень
кровотечения	5, 9% [4%; 19%]	1, 2% [0%; 10%]	4.825 [0.58; 39.99]	0.206
инсульт	0, 0% [0%; 6%]	2, 4% [1%; 12%]	-	0.239
ИЭ	2, 4% [1%; 12%]	1, 2% [0%; 10%]	1.93 [0.18; 20.68]	>0.999

Свобода от кровотечения между группами статистически значимо не отличается (логранк тест, $p = 0.087$), в группе «ЮниЛАЙН» свобода от кровотечения за 5 лет составила 90% [81%; 99%], в группе «БиоЛАБ-МОНО» 98% [95%; 100%] (Рис.5.11.).

За период наблюдения свобода от ОНМК между группами статистически значимо не отличается (логранк тест, $p = 0.106$), в группе «ЮниЛАЙН» свобода от инсульта за 5 лет составила 100%, в группе «БиоЛАБ-МОНО» 96% [90%; 100%] (Рис. 5.12.).

При анализе степени свободы от протезного инфекционного эндокардита между исследуемыми группами статистически значимых отличий выявлено не было (логранк тест, $p = 0.535$), в группе «ЮниЛАЙН» свобода от ИЭ за 5 лет составила 98% [94%; 100%], в группе «БиоЛАБ-МОНО» 95% [88%; 100%] (Рис. 5.13.).



Рисунок 5.10. Кривая Каплан-Мейера сравнения свободы от геморрагических осложнений в группах «БиОЛАБ-МОНО» и «ЮниЛАЙН».

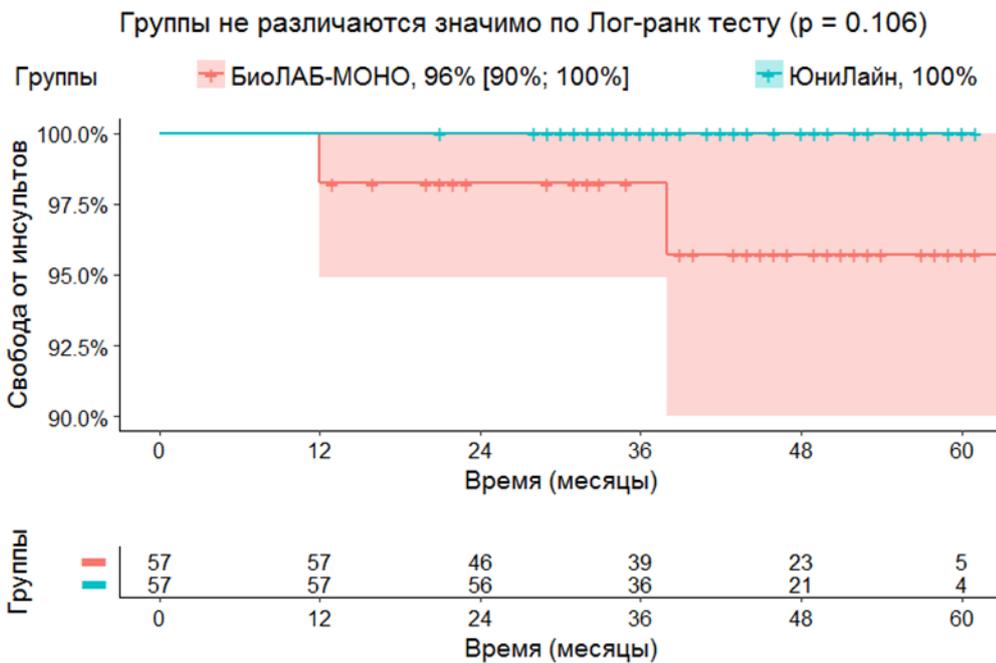


Рисунок 5.11. Кривая Каплан-Мейера сравнения свободы от инсульта в группах «БиОЛАБ-МОНО» и «ЮниЛАЙН».

Группы не различаются значимо по Лог-ранк тесту ($p = 0.535$)

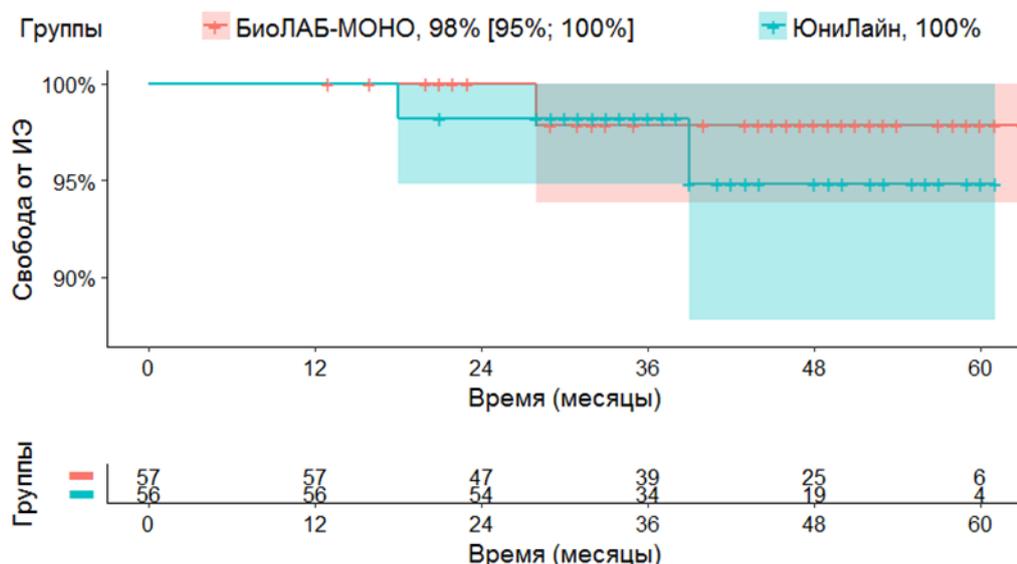


Рисунок 5.12. Кривая Каплан-Мейера сравнения свободы от инфекционного протезного эндокардита в группах «БиоЛАБ-МОНО» и «ЮниЛАЙН».

Таблица 5.11. Модели логистической регрессии послеоперационного кровотечения в группе «ЮниЛАЙН» (5 случаев, $N = 57$).

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
ЧСС уд. в мин, до операции	1.08 [1; 1.19]	0.047*	1.22 [1.05; 1.61]	0.042*	1.25 [1.08; 1.62]	0.017*
ЧСС уд. в мин. в отдаленный период	1.14 [1; 1.35]	0.083	1.42 [1.12; 2.37]	0.040*	1.36 [1.11; 1.99]	0.027*
КДО ЛЖ, мл. до операции	0.97 [0.94; 1]	0.123	0.92 [0.77; 1]	0.146	0.92 [0.82; 0.98]	0.037*
КДР ЛЖ, см. до операции	0.34 [0.06; 1.36]	0.181	4.34 [0; 157498.73]	0.739		
ЗСЛЖ, см. до операции	10.05 [0.31; 382.39]	0.182	1.9 [0; 1694.34]	0.842		
ИММ ЛЖ, г. м в отдаленный период	0.98 [0.94; 1.01]	0.2				
ММ ЛЖ г, в отдаленный период	0.99 [0.97; 1.01]	0.206				
№ протеза	0.59 [0.22; 1.31]	0.236				
S. МО по Допплеру, см.	0.32 [0.04; 2.38]	0.256				
Ао. на. уровне синусов.. см,	3.92 [0.29; 45.08]	0.264				
КСО ЛЖ мл., в отдаленный период	1.03 [0.97; 1.1]	0.266				

С помощью логистической регрессии выявлялись значимые предикторы для оптимальной модели логистических регрессий и строились из полных моделей методом обратного шага (табл. 5.11.) и выполнено построение многофакторной модели (Рис. 5.13).

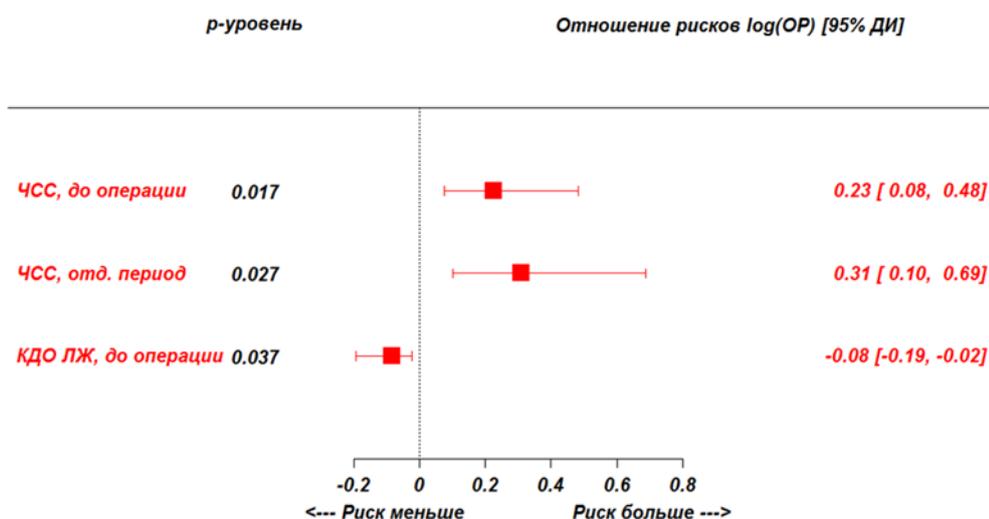


Рисунок 5.13. Многофакторная модель логистической регрессии предикторов кровотечения в группе «ЮниЛАЙН» (5 случаев, N = 57)

С целью оценки возможных межгрупповых различий в свободе от неблагоприятных клапанобусловленных событий выполнен сравнительный анализ комбинации осложнений отдаленного срока послеоперационного периода (Табл. 5.12).

Таблица 5.12. Сравнение комбинированных событий в отдаленном периоде для групп «БиоЛАБ-МОНО» и «ЮниЛАЙН».

переменная	ЮниЛАЙН N = 57 n, % [95% ДИ]	БиоЛАБ-МОНО N = 57 n, % [95% ДИ]	OR [95% ДИ]	точный двусторонний критерий Фишера, p-уровень
комбинированные события	8, 14% [7%; 25%]	9, 16% [9%; 27%]	0.89 [0.37; 2.14]	>0.999

Свобода от комбинированных событий статистически значимо не отличается (логранк тест, $p = 0.688$), в группе «ЮниЛАЙН» свобода от комбинированных событий за 5 лет составила 83% [73%; 95%], а в группе «БиоЛАБ-МОНО» свобода от комбинированных событий за 5 лет составила 82% [71%; 93%] (Рис. 5.14).

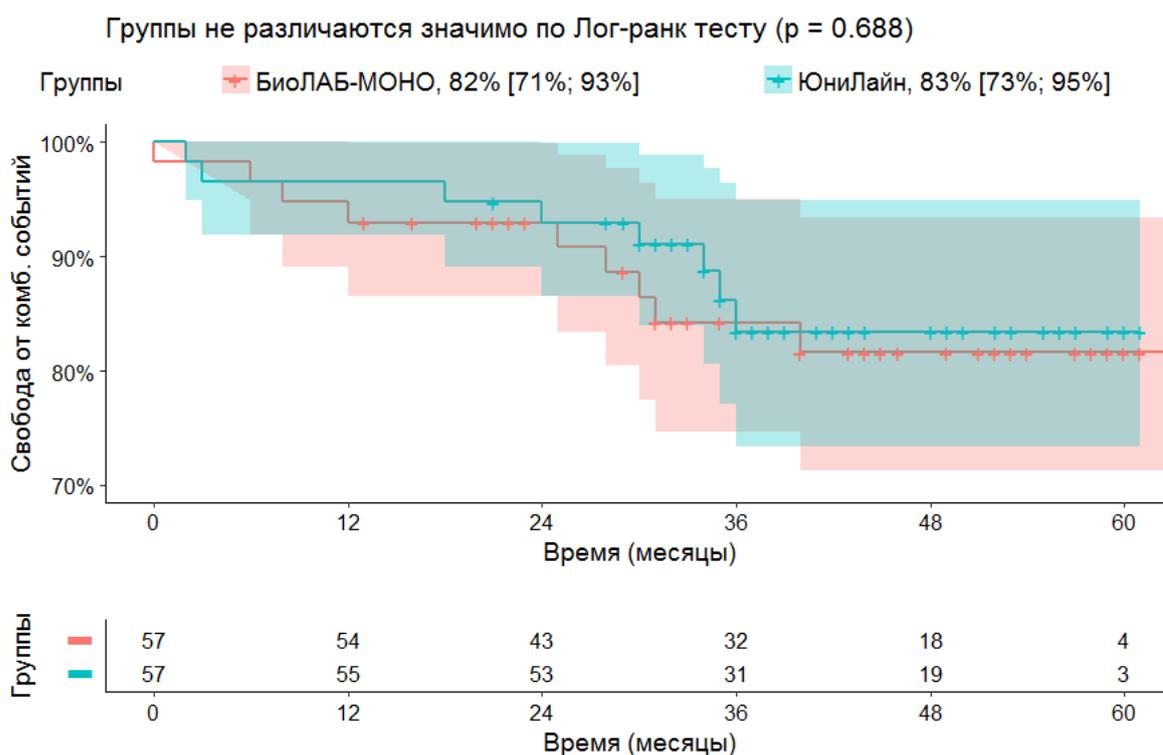


Рисунок 5.14. Кривая Каплан-Мейера сравнения комбинированных событий в группах «БиОЛАБ-МОНО» и «ЮниЛАЙН» за 5 лет.

5.4. Оценка качества жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

С целью оценки качества жизни использовался стандартный опросник SF-36, который был использован до операции у всех участников исследования. Средний срок наблюдения составил 3.9 [2.77; 4.55] и 3.25 [2.8; 4.2] лет для первой и второй групп пациентов соответственно. В послеоперационном периоде анкетированию были подвергнуты 100% исследуемых пациентов.

Оценивалось восемь параметров: физическую функциональность (PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP); болевые ощущения (BP); общее здоровье (GH); жизненную силу (VT); социальную 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 варьирует от 2 до 6.

При проведении внутригруппового анализа уровня качества жизни в сравнении с дооперационным периодом отмечается значительное улучшение практически по всем показателям (Рис.5.14 а,б).

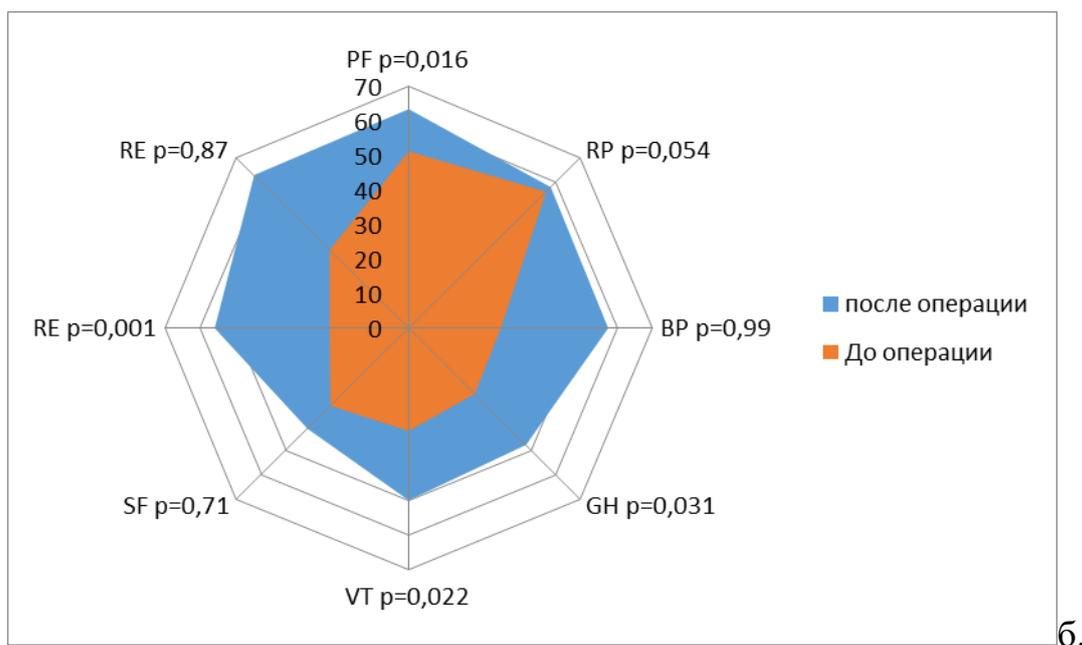
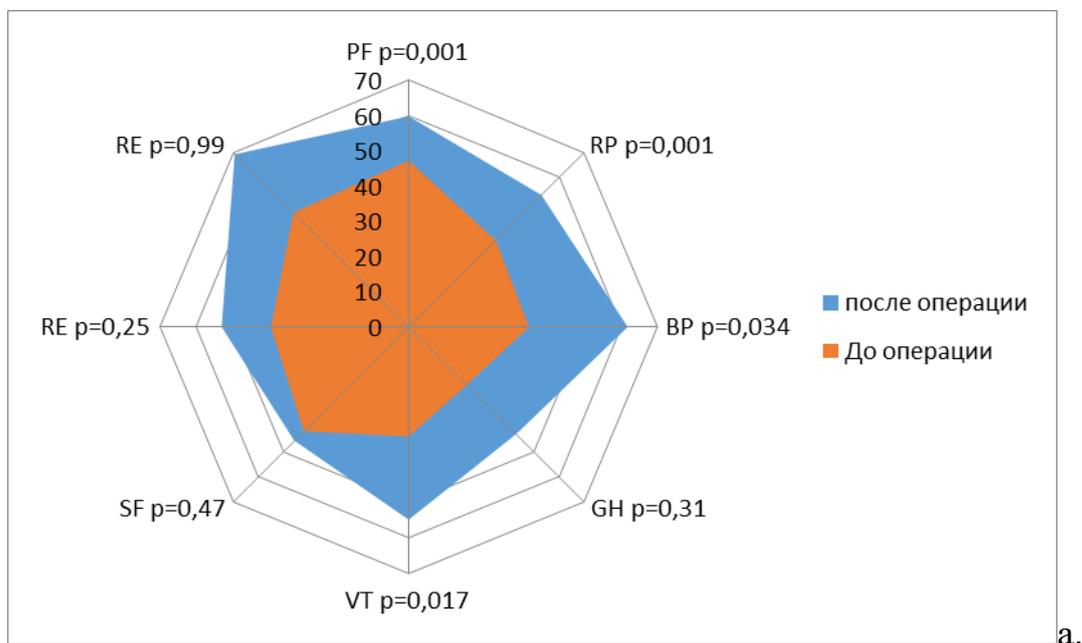


Рисунок 5.14. Динамика показателей качества жизни: а - в группе бескаркасных биопротезов «БиоЛаб-Моно», б – в группе каркасных биопротезов «ЮниЛайн» по опроснику SF-36. PF-физическое функционирование; RP-ролевое функционирование; BP-интенсивность боли; GH-общее состояние здоровья; MH-психическое здоровье; RE-ролевое функционирование; SF-социальное функционирование; VT-жизненная активность.

При сравнительном анализе показателей качества жизни в отдаленные сроки после операции не было получено достоверных различий между двумя группами (табл. 5.12). Показатель уровня субъективной физической функциональности респондентов в группе II был незначительно выше, однако при сравнении не достиг статистически достоверного уровня значимости ($p=0,056$).

Таблица 5.12. Данные по результатам опросника SF-36 у респондентов в отдаленном периоде после оперативного лечения.

Показатель уровня качества жизни	Группа I «БиоЛаб-Моно» n=57	Группа II «ЮниЛайн» n=57	U-критерий Манна-Уитни P-уровень
физическая функциональность (PF)	61,7[54,3;67,2]	69,8[57,5;71,4]	0,053
ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	57,3[51,2;64,7]	56,9[49,1;62,5]	0,865
болевы́е ощущения (BP)	58,4[50,6;61,3]	63,3[56,1;62,7]	0,617
общее здоровье (GH)	45,2[41,3;50,5]	49,1[43,5;56,8]	0,332
жизненную силу (VT)	55,7[51,3;58,4]	52,6[47,9;57,4]	0,763
функциональность, приспособленность (SF)	44,2[41,7;48,6]	43,4[41,1;45,2]	0,442
ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным здоровьем (RE)	53,3[45,4;54,7]	56,5[51,2;58,4]	0,731
психическое здоровье (MH)	65,9[61,3;67,1]	62,8[56,8;65,4]	0,834

С помощью линейного регрессионного анализа проведена оценка факторов, оказывающих влияние на показатели качества жизни пациентов в послеоперационном периоде в каждой из групп. При проведении многофакторного регрессионного анализа, наличие ФП в отдаленном периоде явилось значимым негативным предиктором, влияющим на четыре из восьми основных параметров качества жизни. Следует также отметить, что на

физическое и ролевое функционирование (PF, RP) оказало негативное влияние не только наличие ФП в отдаленном периоде, но и функциональный класс сердечной недостаточности до операции (таблица 5.13).

Таблица 5.13. 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-физическое функционирование	Пол	0,087(-0,55; 0,47)	0,12	0,25 (-0,37; 0,51)	0,52
	Возраст	7,29 (-2,62; 16,8)	0,13	3,37 (-5,71; 6,67)	0,62
	ФК NYHA до операции	-8,71(-19,2; 5,52)	0,05	-10,5(-21,4;-3,07)	0,07
	ФВ до операции	3,18(-6,24; 11,07)	0,23		
	продолжительность ИК	5,37 (-7,64; 5,28)	0,27		
	продолжительность ОА	0,06 (-0,28; 0,36)	0,56		
	клапанобусловленные осложнения	0,06 (-0,15; 0,31)	0,25		
	ФП отдаленный период	-8,19(-37,9; 23,8)	0,001	-21,3(-28,7; -15,7)	0,001
	Прием Варфарина	-17,4(-23,7;-12,8)	0,12	0,04 (-0,27; 0,61)	0,52
	Давление в ЛА до операции	0,27 (-0,16; 0,56)	0,87		
	Толщина МЖП	3,56(7,15; 11,8)	0,56		
Толщина ЗСЛЖ	7,34 (-5,54; 9,71)	0,99			
RP-ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	Пол	-2,04(-3,76;-2,34)	0,56		
	Возраст	23,6(27,14;35,47)	0,03	-1,23 (-2,67; 0,48)	0,31
	ФК NYHA до операции	-6,75(-13,3; 9,65)	0,02	-7,19 (-18,5; 23,7)	0,76
	ФВ до операции	5,67 (-2,31; 4,57)	0,56		
	продолжительность ИК	8,67 (-9,61; 19,3)	0,77		
	продолжительность ОА	3,14 (-3,47; 8,84)	0,99		
	клапанобусловленные осложнения	17 (3; 31)	0,47		
	ФП отдаленный период	-1,23 (-0,67; 5,52)	0,004	-12,0 (-19,3; -4,50)	0,002
	Прием Варфарина	2,35(0,56; 5,25)	0,55		
	Давление в ЛА до операции	42,5(21,0; 37,0)	0,18	-24,9(-51,1; -12,5)	0,2
	Толщина МЖП	0,23 (-0,14; 2,11)	0,001	1,32 (4,7; 6,7)	0,001
Толщина ЗСЛЖ	-2,81(-18,9; 15,6)	0,69			
BP-интенсивность боли	Пол	2,45(1,12; 3,45)	0,23		
	Возраст	5,81 (-2,13; 14,2)	0,45		
	ФК NYHA до операции	7,12 (3,25; 13,5)	0,11	0,07 (0,41; 0,67)	0,38
	ФВ до операции	0,48(-2,13;0,89)	0,03	5,9 (-7,22; 12,6)	0,20
	продолжительность ИК	3,18 (-7,16; 5,28)	0,67		
	продолжительность ОА	4,31 (-5,71; 8,45)	0,88		
	клапанобусловленные осложнения	-0,12(-0,33; 0,56)	0,76		
	ФП отдаленный период	-1,71(-0,36; 3,31)	0,003	-31,3 (-47,0; -15,5)	0,001
	Прием Варфарина	-3,45(-13,2; 14,9)	0,54		
	Давление в ЛА до операции	-12,9(-24,5;-2,36)	0,17	0,38 (12,7; 76,1)	0,71
	Толщина МЖП	0,12 (0,46; 0,87)	0,36		
Толщина ЗСЛЖ	7,91 (-10,1; 17,7)	0,68			
GH-общее состояние Здоровья	Пол	0,25(-0,17; -0,34)	0,34		
	Возраст	-0,45(-6,31; 11,5)	0,82		
	ФК NYHA до операции	3,15 (-4,59; 8,98)	0,44		
	ФВ до операции	3,14(-0,15; 7,13)	0,99		
	продолжительность ИК	4,55 (-2,58; 9,66)	0,31		
	продолжительность ОА	4,23(-5,41; 8,43)	0,76		
	клапанобусловленные осложнения	-0,13(-0,26; 0,15)	0,67		
	ФП отдаленный период	0,16 (-0,55; 0,56)	0,29		
	Прием Варфарина	0,76 (-0,7; 0,34)	0,61		
	Давление в ЛА до операции	3,7 (-8,55; 6,9)	0,88		
	Толщина МЖП	-3,44(-5,58; 2,23)	0,67		
Толщина ЗСЛЖ	0,15(-0,25; 0,55)	0,99			
		5,17 (-4,21; 6,45)	0,54		

Показатель	Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p
МН-психическое здоровье	Пол	1,04 (0,88;1,21)	0,42		
	Возраст	1,00 (0,09;11,41)	0,38		
	ФК NYHA до операции	0,83 (0,09;11,41)	0,25		
	ФВ до операции	0,93 (0,81;1,07)	0,78		
	продолжительность ИК	3,33 (0,57;19,55)	0,33		
	продолжительность ОА	1,02 (0,42;2,50)	0,78		
	клапанобусловленные осложнения	0,94 (0,82;1,08)	0,35		
	ФП отдаленный период	1,04 (0,97;1,11)	0,54		
	Прием Варфарина	1,02 (0,96;1,09)	0,86		
	Давление в ЛА до операции	1,06 (0,93;1,20)	0,61		
Толщина МЖП	2,2 (0,19;25,01)	0,73			
RE-ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	Пол	1,03 (0,90;1,18)	0,42	0,85 (0,64;1,12)	0,23
	Возраст	0,66 (0,07;6,55)	0,38		
	ФК NYHA до операции	0,63 (0,06;6,39)	0,25		
	ФВ до операции	0,84 (0,65;1,09)	0,007		
	продолжительность ИК	0,92 (0,81;1,05)	0,33		
	продолжительность ОА	0,18 (0,03;1,11)	0,78	0,95 (0,86;1,04)	0,27
	клапанобусловленные осложнения	1,18 (0,56;2,50)	0,13		
	ФП отдаленный период	1,01 (0,94;1,10)	0,54		
	Прием Варфарина	1,02 (0,97;1,08)	0,008		
	Давление в ЛА до операции	1,03 (0,97;1,09)	0,63		
Толщина МЖП	1,06 (0,95;1,19)	0,56			
Толщина ЗСЛЖ	3,37 (0,34;33,44)	0,54			
SF-социальное функционирование	Пол	1,02 (0,98;1,09)	0,28	0,98 (0,87;1,10)	0,23
	Возраст	0,63 (0,28;1,44)	0,27		
	ФК NYHA до операции	0,83 (0,31;2,24)	0,71		
	ФВ до операции	1,03 (0,94;1,12)	0,54		
	продолжительность ИК	1,01 (0,99;1,03)	0,37		
	продолжительность ОА	0,67 (0,38;1,20)	0,83	0,36 (0,90;0,99)	0,71
	клапанобусловленные осложнения	1,34 (0,99;1,81)	0,06		
	ФП отдаленный период	4,09 (0,41;40,66)	0,18		
	Прием Варфарина	0,98 (0,94;1,01)	0,35		
	Давление в ЛА до операции	0,99 (0,97;1,01)	0,30		
Толщина МЖП	0,99 (0,97;1,01)	0,01	0,74 (0,40;1,35)	0,08	
Толщина ЗСЛЖ	0,94 (0,90;0,99)	0,01	1,31 (0,96;1,79)	0,65	
VT-жизненная активность	Пол	3,2 (1,68; 7,63)	0,034	$\infty(3136,8;\infty)0,014$	0,71
	Возраст	2,63 (1,52; 5,81)	0,014		
	ФК NYHA до операции	0,96 (0,91; 1)	0,169	0,59 (0,32; 0,83)	0,63
	ФВ до операции	0,7 (0,43; 1,09)	0,161		
	продолжительность ИК	0,21 (0,01; 1,37)	0,05		
	продолжительность ОА	0,96 (0,9; 1,02)	0,034		
	клапанобусловленные осложнения	0,52 (0,16; 1,57)	0,074		
	ФП отдаленный период	-1,04 (0,97; 1,12)	0,002	-31,3 (-47,0; -15,5)	0,05
	Прием Варфарина	2,12 (0,55; 8,87)	0,024		
	Давление в ЛА до операции	0,57 (0,18; 1,71)	0,52		
Толщина МЖП	4,25 (0,99; 27,78)	0,019	0,64 (0,38; 0,86)		
Толщина ЗСЛЖ	0,93 (0,86; 1,01)	0,67			

Глава VI. Обсуждение результатов исследования

Процедура протезирования аортального клапана биологическими протезами в современной кардиохирургической практике является едва ли не самой обсуждаемой и дискуссионной тематикой. За последние два десятилетия опубликовано значительное количество работ, посвященных сравнению результатов имплантации каркасных и бескаркасных биологических протезов в аортальной позиции [98]. К сожалению, большинство исследований являются ретроспективными, а в немногих проспективных рандомизированных сообщениях нет единого мнения авторов в оценке результатов. Внедрение и совершенствование современных транскатетерных и малоинвазивных технологий для лечения целевой группы пациентов создает предпосылки для модификаций и прогресса в традиционных, открытых кардиохирургических методах лечения. В основе дискуссий о выборе типа биопротеза для замены пораженного аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста лежат преимущества и недостатки определенных конструкций – каркасной и бескаркасной. В пользу первой говорят простота имплантации, а следовательно уменьшение продолжительности аноксии миокарда и сокращение длительности операции в целом. За вторую свидетельствуют сохранение подвижности структур корня аорты после имплантации, что влечет улучшение транспротезной гемодинамики, снижает риск развития «пациент-протезного несоответствия», но и возможность рассчитывать на более быстрое обратное развитие процессов ремоделирования левых отделов сердца [80] при низких рисках развития дисфункции в отдаленном периоде.

В современной литературе масса упоминаний о сравнении методов лечения аортальных пороков у пациентов пожилого и старческого возраста каркасными и бескаркасными биологическими протезами, от части подтверждающие или опровергающие вышеописанное. Так Chambers J.B. с соавторами, на основании анализа результатов 160 рандомизированных пациентов, не получил значимых различий гемодинамических и клинических результатов в сроках до 5 лет после операции [59]. В сообщении Perez de Argenzola

D., наоборот, приводятся данные о преимуществах бескаркасных протезов по эффективной площади отверстия и скорости транспротезного потока [123]. Dunning с коллегами также демонстрирует более низкие градиенты, лучшую эффективную площадь отверстия и регрессию массы миокарда левого желудочка при использовании бескаркасных протезов [75].

В Российской кардиохирургической практике не много упоминаний о рутинном использовании бескаркасных биологических протезов. На данный момент не проводилось ни одного проспективного рандомизированного исследования, посвященного данной проблеме. Все сообщения, носят ретроспективный характер и посвящены, как правило, не сравнительному анализу, а описанию опыта имплантации той или иной модели ксеноклапана [88, 7, 15]. Кроме этого, как и в мировой практике, первое поколение ксеноаортальных бескаркасных биопротезов прекратило свое существование, а создание новой модели ксеноперикардального биопротеза для однорядной фиксации, создало предпосылки для детального изучения. «БиоЛАБ Моно» (также известный как «БиоЛАБ КБ/А») – первый российский протез, имплантируемый по однорядной методике. Упоминаний о такого рода исследованиях в отечественной литературе на сегодняшний момент нет.

Одной из причин, заставляющих хирургов воздерживаться от применения биологических протезов бескаркасной конструкции, является техническая сложность их имплантации в сравнении с каркасными клапанами и, как следствие, увеличение времени интраоперационной аноксии миокарда [75]. В нашем исследовании этот тезис подтверждается – достоверная разница во времени окклюзии аорты составила 10 минут. Однако нельзя оставить незамеченным факт уменьшения продолжительности времени, затрачиваемого на имплантацию бескаркасного протеза по однорядной методике и как следствие длительности ишемии миокарда. Демонстрируемая «learning curve» в нашем исследовании имеет право на существование, несмотря на отсутствие статистически значимых значений. Безусловно, следовало бы провести сравнение результатов в зависимости от оперирующего хирурга, однако в нашем

исследовании распределение операций по хирургам было неравномерно, что не позволяет достоверно оценить данные. Единого мнения по этой проблеме нет и в зарубежных источниках. Sansone F. подтверждает более длительное время окклюзии аорты в группе с бескаркасными клапанами, однако не отмечает достоверной разницы в выживаемости пациентов и частоте послеоперационных осложнений [135]. В нашей работе несмотря на достоверную разницу в продолжительности пережатия аорты и искусственного кровообращения также не отмечено межгрупповых отличий в структуре летальности и послеоперационных осложнений.

Данные демонстрируемого нами исследования показывают, что имплантация биологических протезов каркасной и бескаркасной конструкций может быть проведена у больных пожилого и старческого возраста с минимальным уровнем послеоперационной летальности, сопоставимой в группах бескаркасного («БиоЛаб-Моно») и каркасного («ЮниЛайн») протезирования. Анализ результатов использования бескаркасных протезов «БиоЛаб-Моно» не выявил специфических осложнений, связанных с более сложной и требовательной процедурой имплантации и можно с уверенностью утверждать, что их применение у пациентов пожилой возрастной группы при аортальном пороке прогнозируемо эффективно и не влечет за собой дополнительных рисков. Этот показатель соответствует данным, опубликованным в международных регистрах [45].

Основной находкой нашего исследования является величина пикового транспротезного градиента в отдаленные сроки после операции протезирования аортального клапана. Его величина оказалась достоверно ниже на бескаркасном протезе в сравнении с группой пациентов, которым имплантировался биологический протез каркасной конструкции.

Данные нашего исследования сопоставимы с результатами зарубежных коллег. Так S. Beholz с соавторами сообщает о величине среднего транспротезного градиента 6.7 ± 4.4 мм рт.ст. при использовании бескаркасной конструкции протеза для замещения пораженного аортального клапана у

сопоставимой группы пациентов [47]. Аналогичные результаты отмечают и другие коллеги P. Oses и S. Krishnasamy [119, 97].

Результат нашего исследования в виде более низких значений пикового транспротезного градиента у группы пациентов, которым имплантировался бескаркасный биологический протез, напрямую не нашел отражения в клиническом статусе после операции и в структуре послеоперационных осложнений.

В литературе нет достоверных данных о корреляции между величинами транспротезных градиентов после имплантации биологических протезов как каркасной, так и бескаркасной конструкции и показателями выживаемости. В. Коене с соавторами проанализировал величины транклапанных градиентов во всех летальных случаях и не выявил достоверной взаимосвязи [96]. При анализе данных нашего исследования корреляции между величинами транспротезных градиентов и летальностью выявлено не было. Однако выявленные предикторы послеоперационной летальности у пациентов в группе с бескаркасным биопротезом («БиоЛаб-Моно»), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и интраоперационные осложнения носят ограниченный характер.

При поиске факторов, оказывающих влияние на величины транспротезных градиентов давления на аортальных клапанных заместителях, группы авторов упоминают об их (градиентов) прямой иннотропной зависимости, т.е. при увеличении сердечного выброса увеличивается значение трансклапанной скорости потока [92, 93, 15]. В своем исследовании на величину сердечного выброса мы влияли увеличением частоты сердечных сокращений и получили статистически значимые межгрупповые различия. Так с увеличением ЧСС на 90 и 120 ударов в минуту пиковый транспротезный градиент давления на уровне биологического протеза каркасной конструкции был статистически значимо выше, чем на бескаркасном клапаном заместителе. Хотя при сравнительном анализе площади аортального отверстия и индексации её к площади поверхности тела статистически значимых отличий между исследуемыми группами выявлено не было. Эта зависимость направила наш поиск в сторону сравнительной оценки

деформационной динамики корня аорты в разные фазы сердечного цикла после протезирования аортального клапана биологическими протезами с конструкциями разного типа. Теория подвижности структур корня аорты находит свое отражение в работах на экспериментальных животных [143] и на здоровых волонтерах [95]. При исследовании подвижности корня аорты после замены аортального клапана на биопротез разными авторами сообщаются неоднозначные данные, однако в той или иной степени свидетельствующие о сохранении деформационно-эластических свойств фиброзного скелета устья аорты [53, 82, 40, 136, 107]. В результате приведенные нами данные МСКТ сердца с контрастированием, свидетельствуют о сохранении систоло-диастолической разницы структур аортального корня после выполнения протезирования аортального клапана биопротезами разной конструкции. Мы не ставили во главу угла сравнительный анализ точных количественных значений площади сечения аорты на разных уровнях как таковых. Анализ динамических изменений корня аорты в зависимости от фазы сердечного цикла демонстрирует, что подвижность фиброзного каркаса на уровне фиксации биопротеза был выше в группе с использованием заменителя с бескаркасным типом конструкции, что вероятнее всего и отражалось в более низких значениях транспротезных градиентов при выполнении провокационных нагрузочных тестов.

Другой важный параметр для анализа результатов нашего исследования – динамика регресса массы миокарда левого желудочка. При сравнительном анализе абсолютных величин полученная разница между исследуемыми группами пациентов нивелировалась при индексации к массе тела реципиентов биологических протезов. При оценке процессов ремоделирования полостей сердца и анализе общих кардиохирургических осложнений в послеоперационном периоде, достоверных существенных различий в обеих группах выявлено не было. В литературных данных А. Алі с коллективом соавторов сообщает о том, что динамика регресса гипертрофии миокарда левого желудочка после протезирования аортального клапана у пациентов с аортальным стенозом является независимым предиктором отдаленной выживаемости [36].

Однако, напротив, M. Gaudino с коллегами в своем исследовании не установил взаимосвязи между величиной гипертрофии миокарда у пациентов в послеоперационном периоде и показателями смертности. Он установил, что выживаемость у пациентов после выполнения протезирования аортального клапана при аортальном стенозе в главной степени зависит от дооперационного кардиального и системного статуса больных [78]. Эти весьма противоречивые заявления делают вопрос открытым, о влиянии процессов ремоделирования миокарда левого желудочка в послеоперационном периоде и по сей день. Также нет единого мнения в возможных предикторах и детерминантах самой гипертрофии миокарда и её регрессе в послеоперационном периоде. Есть мнения авторов о вероятной взаимосвязи динамики ремоделирования левых отделов сердца с исходной и послеоперационной артериальной гипертензией и больших величин левого предсердия, как показателя диастолической дисфункции [46]. Так N. Nanaoama с соавторами в своем сообщении не выявил взаимосвязи между величинами послеоперационного транспротезного градиента и гипертрофии миокарда левого желудочка [80], тогда как A. Ali демонстрировал тривиальную корреляцию [36].

Не утратил своей актуальности вопрос имплантации протеза соответствующего размера во избежание формирования протезно-пациентного несоответствия. Мы стараемся воздерживаться от реконструктивных вмешательств на корне аорты у пожилой группы пациентов, имеющих своей целью имплантацию протеза большего диаметра. Такие манипуляции, на наш взгляд не всегда оправданы у пациентов пожилого и старческого возрастов, которые составляют основной контингент больных, нуждающихся в имплантации биологического протеза. В известных работах нет единого мнения по вопросу выбора протеза у пациентов с «узким» корнем аорты – одни авторы придерживаются имплантации бескаркасной конструкции, другие не находят разницы в сравнении с каркасными биопротезами или механическими клапанами [127, 138]. В задачи нашего исследования не входило решение этого вопроса, однако мы придерживаемся тактики минимизации объема операции – при

невозможности имплантации каркасного протеза минимального диаметра, мы рассматриваем вариант бескаркасного протезирования как предпочтительный вариант выполнения аортоаннулопластических процедур у пожилых больных.

Противопоказаниями к их применению являются патология двустворчатого аортального клапана, расширение (или аневризма) корня аорты, выраженное обызвествление стенки аорты. В первых двух случаях, теряется смысл бескаркасного протезирования, в последнем – высокий риск формирования парапротезной фистулы (а также технические трудности при имплантации).

Ограничения исследования

Наше исследование, безусловно, имеет ограничения. Оно выполнялось на базе одного центра, четырьмя разными хирургами. Возможно, исключив эти погрешности, либо проанализировав данные в соответствии с ними, вероятность получения достоверной разницы между исследуемыми группами была бы выше. Однако сопоставимость исходного статуса пациентов идет в пользу полученным результатам. 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. Одним из лимитирующих факторов был период наблюдения пациентов. Анализ долговечности имплантируемых протезов не входил в цели исследования. Срок наблюдения пациентов в нашем исследовании недостаточный для выполнения сравнения по этому показателю.

Обобщая результаты проведенного исследования можно отметить, что современные модели аортальных ксеноперикардальных биологических протезов, независимо от типа конструкции, позволяют получить стабильные и прогнозируемые результаты при хирургическом лечении пороков аортального клапана у пациентов пожилого возраста. Очевидными преимуществами биологического протезирования являются: поток крови схожий с физиологическим, низкая степень тромбогенности, гипотетическая вероятность имплантации в аортальную позицию в условиях узкого фиброзного кольца без

аннулопластических процедур. Однако, нюансы операционной техники имплантации биопротезов с бескаркасным типом конструкции заставляют отказываться хирургов от их использования. В нашем исследовании продемонстрировано, что с накоплением опыта хирургической бригады, снижается время, необходимое для имплантации бескаркасного биологического протеза по однорядной методике фиксации.

Развитие новых технологий в лечении аортальных пороков сердца дегенеративной этиологии, таких как TAVI и протезы с бесшовной методикой фиксации, со временем приведут к уменьшению количества открытых операций в условиях искусственного кровообращения. Но ближайшие годы, биологическое протезирование аортального клапана у пациентов пожилого возраста будет стандартом хирургического лечения и новые клапанные заменители сердца будут востребованы в кардиохирургических стационарах.

Выводы

1. Бескаркасные биологические протезы «БиоЛаб-Моно» в сравнении с каркасными протезами «ЮниЛайн» демонстрируют более низкие величины транспротезных градиентов при протезировании аортального клапана у пациентов пожилого возраста через год после оперативного лечения.
2. Бескаркасная конструкция аортального ксеноперикардального биопротеза в сравнении с каркасной обеспечивает сохранность деформационно-эластических свойств корня аорты у пожилых пациентов с дегенеративным стенозом после хирургического лечения.
3. Выживаемость и свобода от основных клапанзависимых осложнений сопоставимы между пациентами после протезирования аортального клапана с использованием биопротезов каркасной и бескаркасной конструкций на этапе средне-отдаленных сроков наблюдения.
4. Динамика изменений эхокардиометрических показателей левых отделов сердца на ранних сроках после операции и через год после имплантации

свидетельствует об отсутствии влияния конструкции биологического протеза на данные параметры у пожилых пациентов.

5. Использование биологических протезов каркасной и бескаркасной конструкции для оперативного лечения аортальных пороков у пожилых пациентов достоверно благоприятно влияет на увеличение показателей качества жизни по сравнению с дооперационными значениями при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий.

Практические рекомендации

1. Субкоронарная позиция имплантации с однорядной методикой фиксации обвивным швом для ксеноперикардального бескаркасного биологического протеза «БиоЛаб-Моно» является предпочтительнее для достижения оптимальных результатов коррекции дегенеративного аортального порока.
2. При выборе размера, имплантируемого ксеноперикардального бескаркасного биологического протеза в аортальную позицию по однорядной методике фиксации, следует использовать протез внешним диаметром на 2 мм больше диаметра корня аорты на уровне середины синусов Вальсальвы.
3. При интраоперационном выявлении анатомически двустворчатого аортального клапана и выраженного кальциноза аортальной стенки синусов Вальсальвы следует отказаться от применения биологического протеза бескаркасной конструкции в пользу каркасного заменителя.

Список литературы

1. Аничков Н.Н.// Клин. медицина. — 1937. — N 3. — С. 347 — 356.
2. Астапов Д.А., Демидов Д.П., Семенова Е.И. Протезирование аортального клапана бескаркасным биологическим протезом. // Хирургия. Журнал им.Н.И.Пирогова. 2016; С. 4-12.
3. Астапов Д.А. Биологические протезы при хирургическом лечении клапанных пороков сердца у взрослых больных. // Дисс. Док. мед. наук. — Новосибирск, 2012. — 20-22 с.
4. Бабенко С.И., Муратов Р.М., Соболева Н.Н. Результаты протезирования аортального клапана каркасными и бескаркасными биопротезами серии «БиоЛаб». // Клиническая физиология кровообращения. 2015; №1. С. 30 - 35.
5. Бабенко С.И.// «Грудная и ССХ» №2 2009г.
6. Барбараш Л.С., Караськов А.М., Семеновский М.Л. и др. Биопротезы клапанов сердца в России: опыт трех клиник. // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2011. — №2. — С. 21-26.
7. Богачев-Прокофьев А.В. Реконструкция корня аорты в хирургии пороков аортального клапана при узком фиброзном кольце. // Дисс. канд. мед. наук. — Новосибирск, 2005. — 163 с.
8. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия 2015. // Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. — М., 2016; - С.48-67.
9. Бокерия Л.А., Муратов Р.М., Бабенко С.И. и др. Новый бескаркасный ксеноперикардальный протез «БиоЛАБ» в хирургии аортального клапана. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. №1. С. 25-31.
10. Гольдштейн Д. // Кардиология в таблицах и схемах / Под ред. М. Фрида, С. Грейнс; Пер. с англ. — М.: Практика, 1996. — С. 340 — 352.
11. Дземешкевич С.Л. Пересадка ксеногенных артериальных трансплантатов. (Экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1976. — 29 с.
12. Егоров И.В. Сенильный кальцинированный стеноз устья аорты: клинико-иммуногенетическая характеристика: Дис. ...канд. мед. наук.— М., 2002.

13. Егоров И.В., Шостак Н.А., Артюхина Е.А. // Рос. кардиол. журнал.— 1999. — N 4. — С. 50 — 53.
14. Караськов А.М. Семенов И.И., Аминов В.В. //В сб. материалов 9го Всероссийского съезда ССХ. - Москва.-2003г.; // Патология кровообращения и кардиохирургия.-2004г.-№1
15. Караськов А.М., Барбараш Л.С., Семенов И.И. и др. Тактические и технические аспекты имплантации ксеноаортального бескаркасного биопротеза «Кемерово-АБ-Композит Нео». // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007. №3. С. 15-19.
16. Караськов А.М., Журавлева И.Ю., Астапов Д.А. и др. Клинико-гемодинамические результаты применения биопротезов «ЮниЛайн» в аортальной позиции. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; №4. С. 87 - 91.
17. Караськов А.М., Семенов И.И., Железчиков В.Е. и др. Пятилетний опыт применения бескаркасных эпоксиобработанных ксенобиопротезов при хирургической коррекции пороков аортального клапана. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2005. – №1. – С. 19-25.
18. Колесников В.А. // Проблемы клинической и экспериментальной медицины. — М., 1974. — С. 149 — 150.
19. Маколкин В.М. // Руководство по кардиологии. — М., 1982. — С. 280 — 300.
20. Малиновский Н.Н., Константинов Б.А., Дземешкевич С.Л. Биологические протезы клапанов сердца. – М., 1988. – 256 с.
21. Маслевцов Д.В. Обработка биологических протезов клапанов сердца эпоксисоединениями (экспериментальное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург. 2005. – 125 с.
22. Муратов Р.М.// Бюллетень НЦССХ. ССЗ. Том 9 №6 2008г.
23. Терновская И.С. // Физиология и патология органов дыхания и кровообращения. —Симферополь, 1977. — С. 118 — 120.

24. Цукерман Г.И., Бураковский В.И. и др. Пороки аортального клапана. — М.: Медицина, 1972.
25. Цукерман Г.И., Быкова В.А., Фролова М.А. и др. Проблемы трансплантации алло- и ксеноклапанов сердца. // Экпер. хир. и анест. — 1971. — №4. — С. 13-19.
26. Цукерман Г.И., Быкова В.А., Фурсов Б.А. и др. Отдаленные результаты имплантации алло- и ксенотрансплантатов аортального клапана в митральную позицию. // Экспер. хир. — 1972. — №4. — С. 3-8.
27. Шапошников А.Н. Эпоксисоединения в консервации биологических протезов (экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1992. — 22 с.
28. Шестаков В.Н., Жук Е.А., Броун Л.М. и др. // Клин. медицина. — 1987. — N 9. — С.113 — 114.
29. Ярошинский Ю.Н., Цукерман Г.И., Артюхина Т.В. и др. Судьба биологических протезов клапанов сердца (клинико-морфологическое исследование). // Вестн. АМН СССР. — 1974. — №6. — С. 68-72.
30. Ярошинский Ю.Н., Шехтер А.Б., Артюхина Т.В. и др. Электронно-микроскопическое исследование аортальных алло- и ксенотрансплантатов клапанов после их длительного функционирования в сердце человека. // Бюл. экспер. биол. — 1974. — №9. — С. 116-119.
31. (<http://gpower.hhu.de>).
32. АНА/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease, 2014
33. Akins C.W., Miller C. D., Turina M. I. et al. Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2008. — V. 135. — P. 732-738.
34. Albertini A.V. // Gutartige Aortenklappen Risenzellgeschwulste: Eine vergleichend histologische Untersuchung. — Leipzig: Thieme, 1928. — P. 76 — 82.
35. Ali A, Halstead JC, Cafferty F. Are stentless valves superior to modern stented valves? A prospective randomized trial. // Circulation. — 2006. — V. 114. — P. 535-540

36. Ali A., Patel A., Ali Z., Abu-Omar Y., Saeed A., Athanasiou T. et al. Enhanced left ventricular mass regression after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis is associated with improved long-term survival. // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; - V.142. - P. 91.
37. Ali A., Halstead J.C., Cafferty F. Early clinical and hemodynamic outcomes after stented and stentless aortic valve replacement: results from a randomized controlled trial. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – V. 83. – P. 2162-2168.
38. Al-Janabi N. Viability of homografts and problems of long-term storage. // *The current status of cardiac surgery.* – London, 1975. – P. 209-214.
39. Angel W.W., Shumway N.E., Kosek J.C. A five-year study of viable aortic valve homograft. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1972 – V. 64. – P. 329-339.
40. Auricchio F., Conti M., Ferrara A., Morganti S., Reali A. 2014. Patient-specific simulation of a stentless aortic valve implant: the impact of fibres on leaflet performance. *Comput Methods Biomech Biomed Eng.* - 2014. - V. 17. – P. 277–285.
41. Aymard T., Eckstein F., Englberger L. The Sorin Freedom Solo stentless aortic valve: technique of implantation and operative results in 109 patients. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – V. 139. – P. 775-777.
42. Bach D.S., Cartier P.C., Kon N.D. et al. Freestyle Valve Study Group Impact of implant technique following freestyle stentless aortic valve replacement. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – V. 74. – P. 1107-1113.
43. Bach D.S., Kon N.D., Dumesnil J.G. Ten-year outcome after aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – V. 80. – P. 480-486.
44. Barrat-Boyes B.G. Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis. // *Thorax.* – 1964. – V.19 – P. 131-150.
45. Barreto-Filho J.A., Wang Y., Dodson J.A., MD. Trends in Aortic Valve Replacement for Elderly Patients in the United States, 1999–2011. // *JAMA.* 2013. V. 20. №310. P. 2078–2085.
46. Beach JM, Mihaljevic T, Rajeswaran J, Marwick T, Edwards ST, Nowicki ER et al. Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with

reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. // J Thorac Cardiovasc Surg 2014; - V.147. - P - 9. e8.

47. Beholz S., Repossini A., Livi U. et al. The Freedom Solovalue for aortic valve replacement: clinical and hemodynamic results from a prospective multicenter trial. // J. Heart Valve Dis. – 2010. – V. 19. – P. 115-123.

48. Bevilacqua S., Gianetti J., Ripoli A. Aortic valve disease with severe ventricular dysfunction: stentless valve for better recovery. // Ann. Thorac. Surg. 2002. – V. 74. – P. 2016-2021.

49. Bleiziffer S, Eichinger WB, Wagner I. et al. The Toronto root stentless valve in the subcoronary position is hemodynamically superior to the mosaic stented completely supra-annular bioprosthesis. // J. Heart Valve Dis. – 2005. – V. 14. P. 814-821.

50. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al. 2008 Focused Update Incorporated Into the AC C/AHA 2006 Guidelines for The Management of Patients With Valvular Heart Disease. // Circulation. – 2008. 118. – P. 523-661.

51. Bridgewater B., Gummert J., Kinsman R. et al. Fourth EACTS adult cardiac database individual country report for England. // EACTS. – 2010. – P. 24.

52. Buch W.S., Kosek J.C., Angell W.W. Deterioreion of formalin-treated aortic valve heterografts. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1970. – V. 60. – P. 673-682.

53. Cacciola G, Peters G, Schreurs P. 2000. A three-dimensional mechanical analysis of a stentless fibre-reinforced aortic valve prosthesis. J Biomech. 33:521–530.

54. Carpentier A. From valvular xenograft to valvular bioprosthesis (1965–1977). // Med. Instrum. – 1977. – V. 11. – P. 98-101.

55. Carpentier A. From xenograft valve to valvular xenobioprosthesis. // Proc. Symp. On Bioprosthetic Cardiac Valve. – Munich, 1979. – P. 1-17.

56. Carpentier A. The concept of bioprosthesis. // Thoraxchirurgie. – 1971. – Bd. 19. – P. 379-383.

57. Carpentier A. Tissue valve preparation. // the current status of cardiac surgery. – London, 1975. – P. 219-225.

58. Casali G., Auriemma S., Santini F. Survival after stentless and stented xenograft aortic valve replacement: a concurrent, case-match trial. // *Ital. Heart J.* – 2004. – V. 5. P. 282-289.
59. Chambers J, Rimington H, Hodson F. The subcoronary Toronto stentless versus supra-annular Perimount stented replacement aortic valve: early clinical and hemodynamic results of a randomized comparison in 160 patients. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – V. 131. – P. 878-882.
60. Clawson B.J. // *Arch. Pathol.* — 1929. — V. 8. — P. 664 — 673.
61. Cohen G., Christakis G.T., Joyner C.D. et al. Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? A prospective randomized trial. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – V. 73. – P. 767-775.
62. Collinson J., Flather M., Coats A.J. Influence of valve prosthesis type on the recovery of ventricular dysfunction and subendocardial ischaemia following valve replacement for aortic stenosis. // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – V. 97. – P. 535-541.
63. Collinson J., Flather M., Pepper J.R. Effects of valve replacement on left ventricular function in patients with aortic regurgitation and severe ventricular disease. // *J. Heart Valve Dis.* – 2004. – V. 13. – P. 722-728.
64. Collinson J., Henein M., Flather M. Valve replacement for aortic stenosis in patients with poor left ventricular function: comparison of early changes with stented and stentless valves. // *Circulation.* – 1999. – V. 100. – P. 1-5.
65. David T.E., Armstrong S., Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – V. 90. – P. 775-781.
66. David T.E., Feindel C.M., Bos J. Aortic valve replacement with Toronto SPV bioprosthesis: optimal patient survival but suboptimal valve durability. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – V. 135. – P. 19-24.
67. David T.E., Puschmann R., Ivanov J. Aortic valve replacement with stentless and stented porcine valves: a case-match study. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1998. – V. 116. - P. 236-241.

68. De Paulis R, Sommariva L, Colagrande L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for aortic stenosis with different valve substitutes. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – V. 116. – P. 590-598.
69. Del Rizzo D.F., Abdoh A., Cartier P. Factors affecting left ventricular mass regression after aortic valve replacement with stentless valves. // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999; - V. 11. - P. 114 - 120.
70. Del Rizzo D.F., Abdoh A., Cartier P. The effect of prosthetic valve type on survival after aortic valve surgery. // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – V. 11. – P. 1-8.
71. Del Rizzo D.F., Freed D., Abdoh A. et al. Midterm survival of stented versus stentless valves: does concomitant coronary artery bypass grafting impact survival? – Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. – V. 13. – P. 148-155.
72. Deleuze PH, Fromes Y, Khoung W. Eight-year results of Freestyle stentless bioprosthesis in the aortic position: a single-center study of 500 patients. // J. Heart Valve Dis. – 2006. – V. 15. – P. 247-252.
73. Doss M., Martens S., Wood J.P. et al. Performance of stentless versus stented aortic valve bioprostheses in the elderly patient: a prospective randomized trial. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2003. – V. 23. – P. 299-304.
74. Dry T.J., Willius F.A. // Amer. Heart J. —1939. — V. 17. — P. 138 — 157.
75. Dunning J., Graham R.J., Thambyrajah J., Stewart M.J., Kendall S.W., Hunter S. Stentless vs stented aortic valve bioprostheses: a prospective randomized controlled trial. // Eur. Heart J. – 2007. V. 28. – P. 2369-2374.
76. Duran C., Gunning A. A method for placing a total homologous aortic valve in the subcoronary position. Lancet. – 1962. – V. 8. – P. 488-489.
77. Fries R., Wendler O., Schieffer H. Comparative rest and exercise hemodynamics of 23-mm stentless versus 23-mm stented aortic bioprostheses. // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – V. 69. – P. 817-822.
78. Gaudino M, Alessandrini F, Glieca F, Luciani N, Cellini C, Pragliola C et al. Survival after aortic valve replacement for aortic stenosis: does left ventricular mass regression have a clinical correlate? // Eur Heart J 2005; - V. 26. - P. 7.

79. Hall E.M., Ichioka T. // Amer. J. Pathol. — 1940. — V. 16. — P. 761 — 771.
80. Hanayama N, Christakis GT, Mallidi HR, Rao V, Cohen G, Goldman BS et al. Determinants of incomplete left ventricular mass regression following aortic valve replacement for aortic stenosis. // J Card Surg 2005; - V. 20. - P. 13.
81. Honge J., Funder J., Pedersen T. // Degenerative processes in bioprosthetic mitral valves in juvenile pigs. // J. Cardiothorac. Surg. — 2011. — V. 6 (72).
82. Hsu M., Kamensky D., Bazilevs Y., Sacks M., Hughes T. // Fluid-structure interaction analysis of bioprosthetic heart valves: significance of arterial wall deformation. // Comput Mech. — 2014. - V. 54. - P. 1055–1071.
83. <http://www.bibaresearch.com/services/bibaresearch---services/european-cardiovascular-monitor>
84. Hufnagel C.A. Surgery of asquired diseases of the cardiac valves. – GP. – 1953. – V. 7 – P. 69-81.
85. Hufnagel C.A., Harvey W.P. The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report. // Bull. Georgetown Univ. Med. Cent. – 1953. – V. 6. – P. 60-61.
86. Hultgren H.N. // Arch. Pathol. — 1948. — V. 45. — P. 694.
87. Jasinski M.J., Ulbrych P., Kolowca M. Early regional assessment of LV mass regression and function after stentless valve replacement: comparative randomized study. // Heart Surg. Forum. – 2004. – V. 7. – P. 462-465.
88. Jin X.Y., Westaby S., Gibson D.G., Pillain R., Taggart D.P. Left ventricular remodelling and improvement in Freestyle stentless valve hemodynamics. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1997. - V. 12. - P. 63 - 69.
89. Jin X.Y., Zhang Z.M., Gibson D.G. Effects of valve substitute on changes in left ventricular function and hypertrophy after aortic valve replacement. // Ann. Thorac. Surg. – 1996. - V. 62. - P. 683 - 690.
90. Jin X.Y., Zhang Z.M., Gibson D.G. Effects of valve substitute on changes in left ventricular function and hypertrophy after aortic valve replacement. // Ann. Thorac. Surg. – 1996. – V. 62. – P. 683-690.

91. John E. Ware Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) // I. Conceptual Framework and Item Selection Medical Care. - 1992. - V. 30 (6). - P. 473 - 483.
92. Kadir I., Izzat M., Birdi I., Wilde P., Reeves B., Walsh C., Bryan A., Angelini G. Hemodynamic performance of the 21-mm St. Jude BioImplant prosthesis using dobutamine Doppler echocardiography // Am J Cardiol. - 1998. №1. - V. 81(5). - P. 599 - 603.
93. Kadir I., Izzat M., Birdi I., Wilde P., Reeves B., Walsh C., Bryan A., Angelini G. Dynamic evaluation of the 21-mm Medtronic Intact aortic bioprosthesis by dobutamine echocardiography // Ann Thorac Surg. – 1997. -V. 63(4). – P. 1128-32.
94. Karsner H.T., Koletsky S. Calcific disease of the aortic valve. — Philadelphia: J.P. Lippincott, 1947.
95. Kazui T., Izumoto H., Yoshioka K., Kawazoe K. Dynamic morphologic changes in the normal aortic annulus during systole and diastole // J Heart Valve Dis – 2006. - V. 15. - P. 617 – 621
96. Koene B.M., Soliman Hamad M.A., Bouma W., Mariani M.A., Peels K.C., van Dantzig J.M. et al. Can postoperative mean transprosthetic pressure gradient Predict survival after aortic valve replacement? // Clin Res Cardiol. - 2014; - V. 103. - P. 40.
97. Krishnasamy S., Hassan H., Amir A., Hassan H., Mokhtar R.A. Early postoperative hemodynamics and clinical outcomes of patients receiving freedom solo aortic valve replacement. // EJCM – 2013. - V. 01 (1). - P. 2 - 8. Doi: 10.15511/ejcm.11.00102.
98. Kunadian B., Vijayalakshmi K., Thornley A.R. et al. Meta-analysis of valve hemodynamics and left ventricular mass regression for stentless versus stented aortic valves. // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – V. 84. – P. 73-78.
99. Leontyev S., Borger M.A., Davierwala P. et al. Redo aortic valve surgery: early and late outcomes. // Ann. Thorac. Surg. – 2011. – V. 91. – P. 1120-1126.
100. Levis T., Grant R.T. // Heart. — 1923. — V. 10. — P. 21 — 26.

101. Lillehei C.W., Dewall R.A., Gott V.L. // The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump-oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. // *Dis. Chest.* – 1956. – V. 30. – P. 123-132.
102. Lloyd N. // *Trans. Pathol. Soc. Lond.* —1847. — V. 1. — P. 40.
103. Lower R.R., Shumway N.E. Studies on orthotopic homotransplantations of the canine heart. // *Surg. Forum.* – 1960. – V.11. –P. 18-19.
104. Lower R.R., Stoffer R.C., Shumway N.E. A study of pulmonary valve autotransplantation. // *Surgery.* – 1960. – V. 48. – P. 1090-1100.
105. Lower R.R., Stoffer R.C., Shumway N.E. Autotransplantation of the pulmonic valve into the aorta. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1960. – V. 39. – P. 680-687.
106. Luciani G.B., Auriemma S., Santini F. Comparison of late outcome after stentless versus stented xenograft aortic valve replacement. // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – V. 13. – P. 126-142.
107. Mabue H., Sawa Y., Takashi T. et al. Three-dimensional flow velocity quantification of Freestyle aortic stentless bioprosthesis by magnetic resonance imaging: surgical consideration. // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. –V 13. – P. 60-66.
108. Magilligan D.J. Jr., Lewis J.W. Jr. et al. The porcine bioprosthetic valve. Twelve years later. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1985. – V. 89. – P. 499-507.
109. Maselli D., Pizio R., Bruno L.P. Left ventricular mass reduction after aortic valve replacement: homografts, stentless and stented valves. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – V. 67. – P. 966-971.
110. Milano A.D., Blanzola C., Mecozzi G. et al. Hemodynamic performance of stented and stentless aortic bioprostheses. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – V. 72. – P. 33-38.
111. Moonckeberg J.G. // *Virch. Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.*— 1904. — V. 176. — P. 472 — 496.
112. Murray G. Aortic valve transplants. // *Angiology.* – 1960. – V. 11. – P. 99-102.
113. Murray G. Homologous aortic-valve-segment transplants as surgical treatment for aortic and mitral insufficiency. // *Angiology.* – 1956. – V. 7. – P. 466-471.

114. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A., et al. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2014. – V. 148. e1 - P. 132.
115. Normand J., Loire R., Zambartas C. // *Eur. Heart J.* —1988. —V. 9.
116. O'Brien M.F. Heterograft aortic valves for human use. Valve bank, techniques of measurement and implantation. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1967. – V. 53. – P. 392-397.
117. O'Brien M.F., Clarebrough J.K., McDonald I.G. et al. Heterograft aortic valve replacement: initial follow-up studies. // *Thorax.* – 1967. – V. 22. – P. 387-396.
118. O'Brien M.F., Harrocks S., Stafford E.G. et al. The homograft aortic valve: a 29-year, 99,3% follow-up of 1,022 valve replacements. // *J. Heart Valve Dis.* – 2001. – V. 10. – P. 334-344.
119. Oses P., Guibaud J.P., Elia N. et al. Freedom Solo valve: early- and intermediate-term results of a single centre's first 100 cases. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – V. 39. – P. 256-261.
120. Osler W. // *Trans. Assoc. Amer. Physicians.* — 1886. —V. 2. — P. 185 — 191.
121. Paget J. // *Trans. Roy. Med. Chir. Soc.* —1844. — V. 27. — P. 162 — 171.
122. Peacock T.B. *On malformations of the human heart / 2nd ed.* — London: J. Churchill Sons, 1866.
123. Perez de Arenaza D., Lees B., Flather M. et al. Randomized comparison of stentless versus stented valves for aortic stenosis: effects on left ventricular mass. // *Circulation.* 2005. - V.112. – P. 2696–2702.
124. Pibarot P., Dumesnil J.G., Leblanc M.H. et al. Changes in left ventricular mass and function after aortic valve replacement: a comparison between stentless and stented bioprosthetic valves. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1999. – V. 12. – P. 981-987.
125. Poller D.N., Curry A. et al. // *Postgrad. Med. J.* —1989. — V. 65. — P. 665 — 667.
126. Pomerance A. // *Brit. Heart J.* — 1972. — V. 34. — P. 569.

127. Prifti E., Bonacchi M., Ademaj F. et al. Early and mid-term outcome in terms of functional and hemodynamic performance of the st. Jude regent 19-mm aortic mechanical prosthesis versus 19-mm carpentier edwards aortic biological prosthesis. // J Cardiothorac Surg. - 2015. - V. 10. Epub. doi 10.1186/s13019-015-0361-3.
128. Rao V., Christakis G.T., Sever J. et al. A novel comparison of stentless versus stented valves in the small aortic root. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – V. 117. – P. 431-436.
129. Robles A., Yanghan M., Lan J. et al. Long-term assessment of aortic valve replacement with autologous pulmonary valve. // Ann/ Thorac. Surg. – 1985. – V. 39. – P. 238-242.
130. Ross D. Biologic valves. Their performance and prospects. // Circulation. – 1972. – V. 45. – P. 1259-1272.
131. Ross D. N. Homograft replacement of the aortic valve. // Lancet. – 1962. – V. 8. – P. 487.
132. Ross D.N. Aortic valve replacement. – Lancet. – 1966. – V. 27. – P. 461-463.
133. Ruel M., Kulik A., Lam B.K., Rubens F.D. et al. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2005. – V. 27. – P. 425-433.
134. Russhard P., Weerasinghe A. Intermittent jamming of a bileaflet mechanical heart valve in the absence of any extrinsic of obstruction. // Eur. J. Echocardiogr. – 2011. – V. 12. – P. 19.
135. Sansone F., Dato G.M., Zingarelli E. et al. Long-term follow-up of stentless prosthesis. // J.Cardiol. - 2014. - V. 63. (5). - P. 365-372.
136. Schultz C.J., Moelker A., Piazza N. et al. Three dimensional evaluation of the aortic annulus using multislice computed tomography: are manufacturer's guidelines for sizing for percutaneous aortic valve replacement helpful? // Eur Heart J. – 2010. – V. 31. – P. 849–856.
137. Sensky P.R., Loubani M., Keal R.P. Does the type of prosthesis influence early left ventricular mass regression after aortic valve replacement? Assessment with magnetic resonance imaging. // Am. Heart J. – 2003. – P. 146.

138. Shrestha M., Maeding I., Höffler K. et al. Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: are sutureless valves the future? // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 V. 17. №5. P. 778–782.
139. Silberman S., Shaheen J., Fink D. Comparison of exercise hemodynamics among nonstented aortic bioprostheses, mechanical valves, and normal native aortic valves. // *J. Card. Surg.* – 1998. – V. 13. – P. 412-416.
140. Sintek C.F., Fletcher A.D., Khonsari S. Stentless porcine aortic root: valve of choice for the elderly patient with small aortic root? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – V. 109. – P. 871-876.
141. Sixth National Cardiac Surgical Database Report. // *The Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain & Ireland.* – 2008. – P. 516
142. Thomson H.L., O'Brien M.F., Almeida A.A. Haemodynamics and left ventricular mass regression: a comparison of the stentless, stented and mechanical aortic valve replacement. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1998. – V. 13. – P. 572-575.
143. Thubrikar M.K., Nolan S.P. Normal aortic valve function in dogs. // *Am J Cardiol.* – 1977. – V. 50. – P. 563–568.
144. Totaro P., Degno N., Zeidi A. Carpentier-Edwards Perimount Magna bioprosthesis: a stented valve with a stentless performance? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – V. 130. – P. 1668-1674.
145. Tsialtas D., Bolognesi R., Beghi C. et al. Stented versus stentless bioprostheses in aortic valve stenosis: effect on left ventricular remodeling. // *Heart Surg. Forum.* – 2007. – P. 205-210.
146. Tulga U.A., Erbas S., Budak B., Tütün U., Aksöyek A., Çiçekçioğlu F., Seren M., Arat N., Fehmi Katircioğlu S. Dobutamine stress echocardiography and left ventricular mass changes of mechanical aortic valve replacement in four years follow-up. // *Minerva Cardioangiol.* – 2007. – V. 55 (2). - P. 157-65.
147. Van der Straaten E.P.J., Rademakers L.M., van Straten A.H.M., Houterman S., Tan M.E.S.H., Soliman Hamad M.A. Mid-term haemodynamic and clinical results after aortic valve replacement using the Freedom Solo stentless bioprosthesis versus

the Carpentier Edwards Perimount stented bioprosthesis. // *Eur J Cardiothorac Surg.* - 2015; doi:10.1093/ejcts/ezv255

148. Van Nooten G., Caes F., Francois K. Stentless or stented aortic valve implants in elderly patients? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1999. – V. 15. - P. 31-36.

149. Vrandecic M., Fantini F.A., Filho B.G. et al. Retrospective clinical analysis of stented vs. stentless porcine aortic bioprostheses. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2000. – V. 18. - P. 46-53.

150. Wallace R.B. The use of aortic homografts for aortic valve replacement. // *Biological tissue in heart valve replacement.* – London. – 1972. – P. 333-348.

151. Wallace R.B., Giuliani E.R., Titus J.L Use of aortic valve homografts for aortic valve replacement. // *Circulation.* – 1971. – V. 43. – P. 365-373.

152. Walther T., Falk V., Langebartels G. Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy. – *Circulation.* – 1999. – V.100. – P. 6-10.

153. Walther T., Falk V., Langebartels G. et al. Regression of left ventricular hypertrophy after stentless versus conventional aortic valve replacement. // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1999. – V. 11. – P. 18-21.

154. Westaby S., Jönson A., Payne N. et al. Does the use of stentless bioprostheses increase surgical risk? // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – V. 13. – P. 143-147.

155. Wilks S., Moxon W. *Lectures on pathological anatomy* / 2nd ed. — London: J. & A. Churchill, 1875.

156. Williams R.J., Muir D.F., Pathi V. Randomized controlled trial of stented and stentless aortic bioprostheses: hemodynamic performance at 3 years. // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1999. – V. 11. – P. 93-97.

157. Yun K.L., Jamieson W.R., Khonsari S. et al. Prosthesis-patient mismatch: hemodynamic comparison of stented and stentless aortic valves. // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1999. – V. 11. – P. 98-102.