

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.
Мешалкина» Минздрава России

На правах рукописи

Зубарев Дмитрий Дмитриевич

**Гибридные операции при сочетании аортального стеноза с коронарным
атеросклерозом у больных с высоким хирургическим риском**

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

Научный руководитель:

акад. РАН, д.м.н.

проф. А.М. Караськов

Новосибирск – 2020

Оглавление

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ СОЧЕТАНИИ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ (литературный обзор).....	13
1.1 Современное состояние проблемы.....	13
1.2 Оценка факторов риска и частоты встречаемости сочетанного поражения аортального клапана и коронарных артерий.....	17
1.3 Патогенез и клиническое течение аортального стеноза с сочетанным поражением коронарных артерий.....	19
1.4 Современные стратегии хирургического лечения при сочетанной патологии - изолированном стенозе аортального клапана и ИБС.....	21
1.5 Факторы хирургического риска.....	28
1.5.1 Результаты выполнения чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с аортальным стенозом.....	30
1.6 Резюме.....	34
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Дизайн исследования и общая характеристика пациентов.....	36
2.2 Методы исследования.....	45
2.2.1 Общеклинические методы исследования.....	45
2.2.2 Методики хирургического лечения.....	48
2.2.3 Методы статистического анализа.....	52
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ.....	54
3.1 Течение раннего послеоперационного периода.....	54
3.2 Сравнение неблагоприятных сердечно сосудистых и церебральных событий (МАССЕ).....	55
3.3 Сравнение других неблагоприятных сердечно сосудистых событий.....	56
3.4 Прединдикторы неблагоприятных событий.....	57
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....	67

4.1 Результат оценки сердечно-сосудистой смертности в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с выраженным аортальным стенозом и атеросклерозом коронарных артерий при сравнении двух подходов.....	67
4.2 Предикторы летальности при выполнении каждого из хирургических подходов	69
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	76
ВЫВОДЫ.....	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АоК - аортальный клапан

АКШ -аортокоронарное шунтирование

АС - аортальный стеноз

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

ГХС - гиперхолестеринемия

ГТГ - гипертриглицеридемия

ДЛ - дислипидемия

ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИК - искусственное кровообращение

ИМ - инфаркт миокарда

КА - коронарная артерия

КДО - конечно-диастолический объем

КДР - конечно-диастолический размер

КС – коронарное стентирование

КСО - конечно-систолический объем

КСР - конечно-систолический размер

КШ - коронарное шунтирование

ЛЖ - левый желудочек

ЛГ - легочная гипертензия

ЛКА - левая коронарная артерия

ЛП - левое предсердие

МЖП - межжелудочковая перегородка

МКШ - маммарокоронарное шунтирование

ОА - огибающая артерия

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ПАК - протезирование аортального клапана

ПНА - передняя нисходящая артерия
ПИКС - постинфарктный кардиосклероз
ПКА - правая коронарная артерия
ПР – процедура Росса
СГД - систолический градиент давления
СД - сахарный диабет
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ФВ - фракция выброса
ФК - функциональный класс
ЭКГ - электрокардиография
ЭХОКГ – эхокардиография
МАССЕ- Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с выраженным аортальным стенозом (АоСт) варьируется от 25 до 75%. Без хирургической коррекции ИБС, вероятность неблагоприятных исходов у таких пациентов значительно повышается. Замещение аортального клапана в сочетании с коронарным шунтированием (КШ) является стандартной стратегией лечения пациентов с тяжелыми симптомами АоСт и ИБС. Согласно последним рекомендациям American Heart Association/American College of Cardiology, при умеренном и значимом стенозе коронарных артерий (>50%) и аортальном стенозе, требующем вмешательства на аортальном клапане, проведение одномоментного КШ и замещение аортального клапана имеет степень рекомендации IIa.

Ишемическая болезнь сердца является одной из наиболее распространенных болезней и главной причиной смертности в развитых странах. Сочетанное поражение клапанов сердца и коронарных артерий существенно повышает хирургический риск неблагоприятных исходов. Раннее обращение пациентов, модификации хирургических тактик, приводящие к снижению времени искусственного кровообращения и интраоперационной защите миокарда, позволяют улучшить исходы сочетанных операций и снизить частоту возникновения неблагоприятных исходов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах и повысить качество жизни.

Летальность у пациентов с выраженным аортальным стенозом составляет 50% в течение двух лет. Замещение аортального клапана позволяет увеличить медиану выживаемости до 10 лет и более. При этом, наличие сопутствующей дисфункции левого желудочка, поражение коронарных артерий, сахарный диабет, инсульт и инфаркт в анамнезе может оказывать негативное влияние на послеоперационную летальность. Для нивелирования этого эффекта, необходима одновременная коррекция сопутствующих патологий в максимально возможном объеме. Однако,

по данным некоторых авторов, сопутствующее коронарное шунтирование при вмешательстве на аортальном клапане может приводить к росту периоперационной и краткосрочной смертности. В то же самое время, не существует рандомизированных контрольных исследований, в которых бы сравнивались результаты коронарного шунтирования и замещение аортального клапана с результатами одномоментной коронарной ангиопластики со стентированием при проведении открытой операции на аортальном клапане.

В последние годы внедрение транскатетерных методик становится одним из основных подходов для лечения ишемической болезни сердца и при хирургически значимом стенозе коронарных артерий становится предпочтительным по сравнению с коронарным шунтированием. На сегодняшний день недостаточно данных рандомизированных контролируемых исследований для выработки рекомендаций по выбору тактики хирургического лечения при умеренной и высокой степени аортального стеноза с сочетанным поражением коронарных артерий. Проведение клинического исследования позволит оценить эффективность и безопасность сочетанной ангиопластики коронарных артерий и процедуры Росса в сравнении с одномоментным замещением аортального клапана и коронарным шунтированием в ближайшем послеоперационном периоде.

Гипотеза исследования

Процедура Росса в сочетании с чрескожной ангиопластикой коронарных артерий у пациентов с сочетанной патологией коронарных артерий и стенозом аортального клапана, снижает раннюю послеоперационную летальность по сравнению с одномоментным выполнением процедуры Росса и коронарное шунтирование.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность сочетанной ангиопластики коронарных артерий и процедуры Росса в сравнении с одномоментным выполнением процедуры Росса и коронарным шунтированием.

Задачи исследования

1. Оценить сердечно-сосудистую смертность в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с выраженным аортальным стенозом и атеросклерозом коронарных артерий при сравнении двух подходов
2. Оценить риск развития неблагоприятных сердечно сосудистых и церебральных событий (МАССЕ) при выполнении каждого из хирургических подходов
3. Проанализировать предикторы летальности при выполнении каждого из хирургических подходов

Научная новизна:

- ✓ Было изучено клинико-функциональное состояние больных со стенозом аортального клапана и коронарным атеросклерозом с позиции обоснования показаний к выполнению гибридных операций с учётом имеющихся факторов хирургического риска
- ✓ Были даны обоснования наиболее оптимального тактического подхода к выбору реваскуляризации с учетом рентгеноморфологических параметров коронарного русла у больных со стенозом аортального клапана на фоне ишемической болезни сердца
- ✓ Были определены предикторы клинического и ангиографического успеха гибридных операций у больных с аортальным стенозом в сочетании с коронарным атеросклерозом на основании анализа непосредственных результатов
- ✓ Проанализированы непосредственные результаты сочетанных операций при изолированном стенозе аортального клапана на фоне стенозирующего коронарного атеросклероза
- ✓ Были проанализированы характер и частота осложнений при гибридных операциях у больных со стенозом аортального клапана в сочетании с коронарным атеросклерозом; выделены и ранжированы факторы

хирургического риска

- ✓ Был разработан тактический алгоритм выбора наиболее оптимального подхода в эндоваскулярному вмешательству у больных со стенозом аортального клапана и атеросклерозом коронарных артерий и обоснована его эффективность по данным комплексного клинико-инструментального обследования в отдаленные сроки наблюдения (до года)

Практическая значимость работы:

В настоящее время, протезирование (или пластическая коррекция) клапана в сочетании с коронарным шунтированием является оптимальным методом лечения. Однако, применение данного подхода не всегда оправдано у пациентов высокого хирургического риска (возрастные больные, снижение систолической функции левого желудочка, легочная гипертензия, операция на сердце в анамнезе, тяжелая сопутствующая патология и др.). Внедрение и развитие эндоваскулярных и миниинвазивных технологий в лечении пациентов с клапанными пороками и коронарной болезнью сердца, их сочетание с «традиционными» методиками, позволяют расширить показания для вмешательств у пациентов высокого риска, оптимизировать результаты хирургического лечения и в целом улучшить качество жизни в отдаленном периоде. Современный уровень интервенционной кардиологии позволяет эффективно излечивать, используя эндоваскулярные методы, подавляющее большинство пациентов с приобретенным пороком сердца и коронарным атеросклерозом. Своевременное восстановление кровотока в коронарных артериях (ангиопластика и стентирование) улучшает функциональное состояние миокарда и устраняет клинические проявления сердечной недостаточности. Однако, несмотря на огромный опыт, накопленный за последние десятилетия в современной кардиохирургии, вопросы эффективного эндоваскулярного лечения при сочетании клапанной и коронарной патологии у больных с высоким хирургическим риском, остаются одними из самых сложных. Это обусловлено не только распространенностью и трудностями диагностики данных состояний, но и отсутствием общепринятых подходов к их лечению.

Положения, выносимые на защиту:

1. Использование гибридного подхода - проведение операции Росса и стентирования пораженных коронарных артерий снижет сердечно-сосудистую смертность по сравнению с одномоментным проведением операции Росса и аортокоронарного шунтирования.
2. Одномоментное открытое вмешательство, процедура Росса и коронарное шунтирование сопряжено с высоким риском неблагоприятных событий (МАССЕ) по сравнению с гибридным подходом
3. Фактором риска, непосредственно влияющим на летальность в ближайшем послеоперационном периоде, является время искусственного кровообращения, учитывая необходимость расширения объема оперативного вмешательства в связи с поражением коронарного русла.

Апробация работы и публикации по теме диссертации:

Основные положения, выводы и практические рекомендации доложены на форумах разного уровня, включая форумы с международным участием (Всероссийские съезды ССХ), на заседаниях кардиохирургического совета и ученого Совета ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н.Мешалкина» МЗ РФ.

Публикации

По материалам диссертации к настоящему моменту опубликовано 3 научные работы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

1. Зубарев, Д. Д., Хелимский, Д. А., Крестьянинов, О. В., Гранкин, Д. С., Кретов, Е. И., Ибрагимов, Р. У., ... & Нарышкин, И. А.. Выбор хирургической тактики при сочетании коронарного атеросклероза со стенозом аортального клапана //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 5. – №. 3.
2. Зубарев Д.Д., Кретов Е.И., Демин И.И., Найденов Р.А., Прохорихин А.А., Байструков В.И., Покушалов Е.А., Караськов А.М. Оптимальный выбор

метода реваскуляризации миокарда при операции Росса у пациентов с аортальными пороками и ишемической болезнью сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(1):14-23. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-14-23>

3. Зубарев Д.Д., Кретов Е.И., Хелимский Д.А., Найденов Р.А., Бирюков А.В., Прохорихин А.А., Покушалов Е.А., Караськов А.М. Результаты одномоментного вмешательства у пациентов с сочетанным поражением коронарных артерий и стенозом аортального клапана. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016;20(3):31-41. DOI: 10.21688-1681-3472-2016-3-31-41

Внедрение

Основные положения диссертации внедрены в клиническую практику Центра приобретенных пороков сердца и биотехнологий ФГБУ «СФБМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Внедрение в клиническую практику результатов исследования позволило повысить эффективность выполнения процедуры Росса у взрослых пациентов. Практические рекомендации, сформулированные по итогам исследования, позволят расширить показания к процедуре Росса, и внедрить эту технологию в другие кардиохирургические центры, занимающиеся протезированием клапанов сердца.

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования

Соискателем самостоятельно был проведен подбор 105 пациентов кардиохирургического профиля с изолированным аортальным стенозом в сочетании с ишемической болезнью сердца по критериям включения. Весь материал комплексных исследований по основным разделам диссертационной работы собран, обработан, проанализирован лично автором и дана научная интерпретация полученных результатов. Написаны и опубликованы три печатные работы в журналах, рекомендованных в перечне ВАК, в которых отражены

полученные новые научные результаты.

Объем и структура диссертации

Материал диссертационной работы изложен на 107 страницах машинописного текста, иллюстрирован 6 рисунками и 16 таблицами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, двух глав описаний собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы включает 218 источников (102 отечественных и 116 иностранных авторов).

Глава 1. СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ СОЧЕТАНИИ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА С КРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ (литературный обзор)

1.1 Современное состояние проблемы

Аортальный стеноз (АоСт) стал самой распространенной формой поражения клапанов сердца в России, Европе и Северной Америке. Прежде всего это связано с кальцинозом аортального клапана (АоК), который чаще всего проявляется у пожилых пациентов, 2-7% старше 65 лет. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА) у больных с клапанной патологией в настоящее время встречается в 25-30% случаев в возрасте от 40 до 60 лет и возрастает до 50% в возрасте старше 60 лет. Прогнозируется, что частота сочетанной патологии может достигать 30% и более от общего числа больных с поражением клапанного аппарата [11, 31, 58, 71, 88, 175, 221].

Одномоментное протезирование АоК и коронарное шунтирование (КШ) в настоящее время является стандартом при лечении пациентов с выраженным аортальным стенозом и сопутствующим поражением коронарных артерий. Однако сопутствующее поражение КА существенно увеличивает операционные осложнения и летальность у данной группы пациентов [41].

У пациентов, которым показано проведение замещения аортального клапана, риск возникновения тяжелых форм ишемической болезни сердца (ИБС), требующих проведения сопутствующего КШ, с возрастом увеличивается. Исследования показали, что у пациентов в возрасте от 61 до 70 лет выполнение сопутствующего КШ требовалось в 40 % случаев, тогда как в группе пациентов в возрасте старше 80 лет, КШ проводилось в более чем 65% случаев [9,10]. Анализ ряда хирургических баз данных показал, что сопутствующее КШ приводит к росту периоперационной и краткосрочной смертности в случаях одномоментного открытого вмешательства на аортальном клапане и коронарных артериях [11-14]. Также сопутствующее КШ оказывает негативный эффект на результаты процедуры Росса в долгосрочном периоде [9,15]. В то же самое время, не существует

рандомизированных контрольных исследований в которых бы сравнивались результаты одномоментного КШ при выполнении процедуры Росса с результатами коронарного стентирования при проведении процедуры Росса. Возможно, увеличение периоперационной летальности у пациентов после процедуры Росса с одномоментным КШ по сравнению с пациентами после процедуры Росса и одномоментного стентирования КА связано с более длительным временем искусственного кровообращения (ИК) и, соответственно, большим риском развития периоперационного инсульта, острой почечной недостаточности, либо инфаркта миокарда (ИМ) [16]. В исследованиях, где сравнивались результаты пациентов с тяжелыми формами AoСт без ИБС после протезирования AoК и пациентов с тяжелыми формами AoСт с ИБС и изолированном вмешательстве на аортальном клапане без АКШ, различий между как краткосрочными, так и долгосрочными результатами выявлено не было [17]. Результаты более крупных исследований показывают, что невыполнение реваскуляризации коронарных артерий вовремя протезирования AoК увеличивало риск неблагоприятного исхода, как в краткосрочном, так и долгосрочном периоде [15,18]. По этой причине, сопутствующее КШ показано пациентам при проведении протезирования AoК в случаях стенозирования КА (от 50% до 70% стеноза) [6]. Это включает в себя шунтирование относительно нетяжелых поражений (более 50%) которые могут быть, а могут и не быть клинически значимыми.

За последнее время в развитых странах значительно возросла численность пожилого населения. По прогнозам демографов, в ближайшее время будет наблюдаться дальнейшее “старение” населения, связанное с увеличением общей продолжительности жизни [26].

В Российской Федерации в 2010 г. численность населения старше 65 лет составила около 18 миллионов человек. В Германии на 82 миллиона населения приходится 17% пожилых, а к 2020 г. численность пожилых людей поднимется до 22% от ожидаемой общей численности. В США к 2020г. ожидается увеличение численности пожилых людей на 5 миллионов (по данным ВОЗ за 2015г.) Кардиологи и кардиохирурги все чаще сталкиваются в своей клинической практике

с пожилыми пациентами [28].

Распространённость ИБС у пациентов, которым планируется хирургическое вмешательство в виде замены аортального клапана, коррелируется не только с возрастом, но и со степенью кальцинирования самого клапана. Это было продемонстрировано в большом Шведском регистре, в котором участвовали лица с одномоментным протезированием АоК и КШ. Различие в возрасте было представлено следующим образом: 7,2 % - люди младше 50 лет, 30,2% - от 51 до 60 лет, 41,2% - от 61 до 70 и 51,2% пациентов были старше 71 года [19]. При обследовании 388 человек (средний возраст 72 года) имеющих кальциноз АоК и прошедших коронарографию (КАГ) наблюдалось статистически достоверная взаимосвязь между кальцинозом АоК и ИБС. Таким образом, кальциноз АоК может служить маркером атеросклероза КА.

Наличие кальциноза АоК, также, как и митрального, фактически напрямую является результатом развития системного сосудистого атеросклероза, ведущего к ИБС. При анализе аутопсии лиц старше 65 лет, Робертс и соавторы показали, что у 100% людей, имеющих кальциноз аортального или митрального клапанов, также имеются кальцификации в одной или более коронарных артериях [23,34]. Эта находка в дальнейшем была подтверждена путем патологоанатомических исследований показавших, что скопления пенистых клеток, присущих ранним стадиям атеросклероза могут быть обнаружены как в эндотелии обеих коронарных артерий, так и в створках АоК даже у лиц 20-30 лет.

Распространение ИБС обусловило высокую частоту выявления коронарного атеросклероза при приобретенных пороках сердца (ППС), в частности, у пациентов с изолированным АоСт. Частое сочетание пороков АоК и ИБС является важной проблемой, вызывающей большой интерес, как в вопросах оптимальной диагностики, так и хирургического лечения этой сочетанной патологии. По данным сводной статистики, среди пациентов с АоСт частота ИБС составляет 40-50% при наличии типичной стенокардии; 25% при атипичной стенокардии и 20% при отсутствии кардиалгии [43,57,62]. У пациентов старше 70 лет стенокардия – достаточно точный маркер ИБС (чувствительность стенокардия – 78%,

специфичность стенокардия – 82%). Кальцификация АоК также свидетельствует о высокой вероятности ИБС (90%) [165].

В исследовании Hisag и соавт. была изучена взаимосвязь между кальцификацией АоК и поражением КА у 432 последовательно лечившихся пациентов с подозрением на патологию КА, которым впервые должна была быть выполнена КАГ [48]. Авторы поставили цель определить, является ли выявленная при эхокардиографии (ЭхоКГ) кальцификация АоК маркером болезни КА, особенно у пожилых пациентов. Всем включенным в исследование больным была выполнена двухмерная трансторакальная ЭхоКГ и КАГ. В результате проведенного исследования, кальцификация АоК была идентифицирована у 64 из 338 пациентов с выраженной болезнью КА и только у 9 из 95 пациентов с интактными или незначительно склерозированными КА.

В исследовании Ким Н. с соавт. с целью выявления взаимосвязи между кальцификацией клапанов сердца и поражением КА в корейской популяции с низким риском заболевания были исследованы 308 пациентов с жалобами на боль в груди, которым выполняли КАГ и трансторакальную ЭхоКГ. Преобладание кальцификации АоК было достоверно выше в группе пациентов с кальцификацией КА по сравнению с группой больных без кальцификации КА. В мультивариантном анализе развития кальцификация АоК, наряду с традиционными факторами риска (ФР), каковыми являются мужской пол и сахарный диабет (СД), достоверно ассоциировалась с болезнью КА. На взаимосвязь между кальцификацией клапанов сердца и поражением КА так же указывают результаты других исследований [193, 201].

Palmiero P. с соавт. установили, что аортальный склероз является ценным маркером для ранней идентификации сердечной болезни у пациентов высокого риска без сердечно - сосудистых ФР. Авторами была поставлена цель ответить на вопрос: является ли склероз АоК кардиоваскулярным фактором риска или маркером сердечной болезни. В своем исследовании авторы сравнили группу из 142 последовательных пациентов со склерозом АоК с группой из 101 пациента без склероза АоК. Больные обеих групп достоверно не отличались по следующим

показателям: средний возраст, преобладание курения, СД, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ), пульсовое давление, диастолическая дисфункция, мерцательная аритмия и инсульт [217].

Однако достоверное преобладание гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), желудочковых аритмий, ИМ и систолической хронической сердечной недостаточности (ХСН) было установлено в группе больных со склерозом АоК. Это позволило авторам заключить, что аортальный склероз ассоциируется с высокой частотой гипертрофии ЛЖ, желудочковых аритмий, ИМ и систолической ХСН, в то время как частота сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов обеих групп не различалась [217].

В ряде исследований установлена связь между аортальным склерозом и неблагоприятным клиническим прогнозом, однако механизм этой связи не ясен [214]. Продолжаются исследования по оценке возможных механизмов этой связи, включая субклинический атеросклероз и системное воспаление. Эти же механизмы являются определяющими в развитии коронарного атеросклероза, лежащего в основе ИБС.

1.2 Оценка факторов риска и частоты встречаемости сочетанного поражения аортального клапана и коронарных артерий

Считается, что значительная распространенность коронарного атеросклероза у больных с АС обусловлена их возрастом и полом. Вероятность и распространенность ИБС в общей популяции наряду с возрастом и полом оценивается и на основании клинических ФР [194,168].

Существует мнение, что оценка факторов риска коронарного атеросклероза и его профилактика, рекомендуемые в качестве общепопуляционной стратегии, применимы и для пациентов с клапанной патологией [175].

Сочетанная патология АоК и коронарного атеросклероза чаще встречается у мужчин, у лиц с дегенеративными изменениями АК и пациентов, имеющих факторов риска развития ИБС. По данным различных авторов, коронарный атеросклероз встречается у 26 – 46% пациентов с АоСт. При поражении АоК без

обструкции выходного отдела ЛЖ, определяемом как аортальный склероз выявляются такие ФР, как возраст, пол, АГ, курение, повышенный уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и СД, которые обнаруживаются в 25% случаях у лиц старше 65 лет [232].

Ранее предполагали, что частое сочетание ИБС и поражение аортального клапана объясняется увеличением частоты встречаемости этих заболеваний с возрастом. Вместе с тем, патологический процесс при кальцинированном АоСт сходен с атеросклеротическим поражением КА. Это было подтверждено проспективными исследованиями, которые указали, что предикторы АоСт, такие как пожилой возраст, мужской пол, АГ, курение и повышение в крови уровня ЛПНП, являются и предикторами атеросклероза [182].

Оценка реальной связи традиционных ФР с заболеванием в популяциях, имеющих выраженные особенности его распространенности, является крайне важной научной и практической задачей. Особенно в случае использования таких дорогостоящих методов лечения, как операции АКШ. Выделение в этом случае модифицируемых ФР и их сочетаний, оказывающих наибольшее влияние на неблагоприятное течение патологического процесса, позволит существенно улучшить результаты хирургического лечения и отдаленный прогноз развития заболевания [97].

Главными факторами, определяющими неблагоприятное течение заболевания у больных пожилого возраста с изолированным аортальным стенозом, являются быстрое нарастание скорости потока крови на аортальном клапане, массивная кальцификация створок, а также сопутствующая ИБС [223]. В ряде исследований установлена связь между аортальным склерозом и неблагоприятным клиническим прогнозом, однако механизм этой связи до конца не ясен [215]. Продолжаются исследования по оценке возможных механизмов этой связи, включая субклинический атеросклероз и системное воспаление. Эти же механизмы являются определяющими в развитии коронарного атеросклероза, лежащего в основе ИБС [34, 20].

Клинические симптом комплексы, характерные для АоСт определяют

современную лечебную тактику в значительно большей степени, чем собственно характер поражения створок АоК. Стенокардия, обмороки и ХСН при АоСт являются индикаторами неблагоприятного исхода. Продолжительность жизни больных с их появлением составляет 2-3 года или меньше [38].

Наличие симптомов имеет ограниченную ценность для диагностики ИБС у пациентов с АоСт, поскольку стенокардия является наиболее часто встречающимся проявлением обоих заболеваний. Различные примеры продемонстрировали, что встречаемость ИБС у лиц с АоСт одинакова как у людей со стенокардией (43%), так и без нее (29%). В одном исследовании чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность стенокардии в идентификации ИБС составили 68%, 46%, 43% и 71%, соответственно. Различные исследования постоянно свидетельствуют о том, что только половина пациентов с АоСт и стенокардией имеют ангиографически значимое поражение коронарного русла. Тогда как у второй половины пациентов с АоСт и стенокардией, но без ИБС уменьшенный ресурс коронарного кровотока приводит к нарушению баланса между поступлением и расходом кислорода миокардом, что в свою очередь приводит к стенокардии. Учитывая низкую ценность стенокардии в определении ИБС, коронарография рекомендована в следующих случаях: у симптомных мужчин старше 35 перед протезированием аортального клапана, у пременопаузальных женщин старше 35 при наличии факторов риска ИБС, у бессимптомных мужчин старше 45, у женщин старше 55, у лиц, имеющих два и более факторов риска ИБС [3].

1.3 Патогенез и клиническое течение аортального стеноза с сочетанным поражением коронарных артерий

Как известно, стенокардия возникает вследствие несоответствия доставки кислорода потребностям гипертрофированного миокарда ЛЖ, за счет сужения интрамиокардиальной части КА во время длительной систолы или уменьшения времени диастолического потока крови в коронарное русло при тахикардии [61,130,172,187,210,237]. Ишемические симптомы у пациентов с клапанными

пороками сердца могут свидетельствовать не только об ИБС, они могут быть обусловлены дилатацией и гипертрофией миокарда ЛЖ, относительной субэндокардиальной ишемией [148]. Значительное сопротивление выбросу ударного объема крови при АоСт сопровождается с давлением сосудов интрамуральных и субэпикардиальных слоев миокарда, развитием его ишемии снижением ФВ [42,112,160].

Существует мнение, что прогрессирование АоСт более быстрое у пациентов с дегенеративным атеросклерозом и кальцификацией, чем при врожденном АоСт или ревматизме [223]. Компенсаторное возрастание работы ЛЖ для поддержания адекватного сердечного выброса ведет к возрастанию метаболической потребности миокарда [132]. Но эффективный коронарный кровоток остается на том же уровне и имеет тенденцию к снижению, что обусловлено несколькими механизмами [100,160].

Выраженный АоСт приводит к снижению среднего артериального и диастолического давления в аорте, что ухудшает перфузию миокарда, а вызванное резкой гипертрофии ЛЖ повышение конечно-диастолического давления (КДД) в ЛЖ значительно нарушает капиллярный кровоток в субэндокардиальных отделах. Присасывающий эффект струи крови, проходящей через суженное отверстие АоК и удлинение систолы в сердечном цикле, сокращает время эффективной коронарной перфузии [62, 82, 98,132]. Снижение миокардиального кровотока с дальнейшей дисфункцией коронарной микроциркуляции, в свою очередь приводит к развитию ишемии миокарда и прогрессирующей СН. Дальнейшее естественное течение порока сопровождается увеличением полости ЛЖ, снижением сократительной способности миокарда, ростом КДД в ЛЖ и застойными явлениями в большом и малом кругах кровообращения (МКК).

По данным Тураева Ф.Ф. (2011г.), изучившего состояние микроциркуляции коронарного русла у больных с различной степенью выраженности АоСт до и после хирургической коррекции методом перфузионной сцинтиграфии, несмотря на адекватный гемодинамический результат коррекции порока сохраняются дефекты микроциркуляции, характерные для структурно гиперпластических

изменений. Автором установлена достоверная корреляционная связь выраженности нарушений микроциркуляции со степенью систолического градиента давления на АоК и отделён критерий эффективности коррекции АоК – пиковый трансортальный систолический градиент, равный 40 мм. рт. ст., соответствующий достоверному улучшению микроциркуляции в коронарном бассейне [16,124,198,219].

Клиническое течение сочетанной патологии АК и КА осложняется развитием ХСН. В настоящее время развитие и прогрессирование ХСН рассматривается с позиции концепций «ремоделирования» - комплексного процесса изменения структурно-геометрического и функционального состояния сердца и периферических сосудов, причем ремоделирование сердца является самостоятельным фактором развития ХСН [23].

Взаимодействия между патофизиологией клапанной патологии сердца и КА комплексны и сложны. Клапанные болезни отрицательно влияют на функцию желудочков. В свою очередь, снижение сократительной способности миокарда ЛЖ в результате перенесенных ИМ может вызвать изменения в геометрии ЛЖ с нарушением функционирования клапанных структур сердца. Остановка сердца при сочетанной клапанной и коронарной патологии обусловлена диастолической дисфункцией ЛЖ, как следствие нарушения диастолического расслабления и наполнения ЛЖ.

1.4 Современные стратегии хирургического лечения при сочетанной патологии - изолированном стенозе аортального клапана и ИБС

В настоящее время проведено недостаточное количество качественных научных исследований, на основании которых можно было бы обосновать оптимальную тактику ведения пациентов с сочетанной патологией [28].

Число одновременных сочетанных оперативных вмешательств на АоК и КА за последние годы имеет тенденцию к росту. Однако разногласия относительно данного вопроса сохраняются и в публикациях начала XXI века. Современный уровень развития кардиохирургии позволил хирургам занять довольно активную

позицию по отношению к коррекции сочетанной патологии сердца. Она предусматривает восстановление внутрисердечной гемодинамики, кровоснабжения сердца, коррекцию нарушений ритма и геометрии сердца [25].

Пациенты с комбинированными поражениями, направляемые на операцию, имеют более высокую степень риска и соответственно требуют более гибкого и взвешиваемого подхода при определении показаний к оперативному вмешательству.

В настоящее время в развитых странах все большее внимание уделяется кардиохирургии у больных пожилого возраста. Большинство рекомендаций основано на рандомизированных исследованиях по оценке результатов лечения ИБС: в мире проведены только небольшие обсервационные исследования по оценке хирургического лечения пациентов с клапанной патологией. В последнее десятилетие наметился четкий рост количества операций по поводу сочетанного поражения клапанов и КА, что обусловлено расширением показаний для хирургического лечения пациентов старших возрастных групп с приобретенными пороками сердца. Поэтому, проблема выбора хирургической тактики и этапности лечения у данной категории больных до сих пор остается весьма актуальной [28].

Основным методом лечения сочетанной патологии по-прежнему остается одномоментная операция протезирования аортального клапана и АКШ. Число таких операции неуклонно растет: в России в 2004 г. количество сочетанных операций по сравнению с 2014 г. увеличилось на 35% и составило 2185 наблюдений [35].

При выраженном АоСт и поражении КА решение большинством специалистов принимается в пользу сочетанной операции. В то же время при манифестной коронарной патологии и умеренно выраженном АоСт, при умеренно и значительно выраженном АоСт с наличием выраженных нарушений сократительной функции ЛЖ, тактика лечения окончательно не определена. Отказ от коррекции коронарной патологии при клапанном протезировании может быть причиной неудовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов [173, 186, 202, 234].

Все авторы едины во мнении первоочередного наложения дистальных

анастомозов, затем выполняется протезирование АоК, и далее наложение проксимальных анастомозов. При этом операция при АоСт в сочетании с патологией КА ничем не отличается от классического выполнения пластики или протезирования АоК и шунтирующих операций на КА. Однако, удлинение времени операции и длительности кардиopleгии при комбинированных вмешательствах обуславливает более высокий риск операции [116].

Наличие сопутствующей патологии КА расценивается как важный фактор риска у пациентов, подвергающихся хирургической коррекции АоСт и имеет огромную прогностическую ценность для определения частоты смертности при протезировании АоК. Известно, что хирургическая коррекция клапанных пороков у таких больных без одновременного выполнения реваскуляризации миокарда сопровождается частым развитием интраоперационного ИМ и высокой летальностью [202].

В мировой литературе нередко встречаются описания успешных операций на сердце у больных в пожилом возрасте, и показания к выполнению подобных операций расширяются. Эту проблему пытаются решить и в нашей стране, о чем свидетельствует увеличивающееся количество исследований по данной теме. Так Бокерия Л.А. с соавт. (2002 г.) при анализе результатов операций по коррекции ППС у больных старше 65 лет сделали вывод, что возраст ни в коей мере не должен являться причиной для отказа от оперативного вмешательства [31].

По данным Гендлина Г.Е. с соавт. (1997 г.) показатели состояния и гемодинамики у больных старше 60 лет в отдаленном периоде практически не отличаются от показателей более молодых больных, и возраст пациентов с ППС не является противопоказанием к операции на открытом сердце. Признается также, что операция протезирования клапанов, прежде всего АоК, у больных старше 70 и даже 80 лет является операцией выбора, обеспечивающей приемлемые результаты и значительное улучшение качества жизни этих больных в отдаленном послеоперационном периоде [46].

Анатомическая архитектура корня аорты, расположение створок АоК, граничащих со всеми камерами и перегородками сердца, проводящей системой и

устьями КА и сложная функция с интенсивными гемодинамическими нагрузками, испытываемыми аортальным корнем во время каждого кардиоцикла, обуславливают повышенное внимание при выборе и выполнении оперативного вмешательства [35].

Усовершенствование хирургической техники, методов ИК и защиты миокарда привели к значительному снижению операционного риска, улучшению результатов хирургического лечения больных с сочетанными поражениями клапанов и коронарным атеросклерозом. В настоящее время протезирование АоК в сочетании с реваскуляризацией миокарда является оптимальным методом лечения. Но, несмотря на это, по-прежнему остро стоит проблема выбора метода реваскуляризации миокарда (одномоментная или этапная, с использованием ангиопластики или стентирования) у пациентов среднего и пожилого возраста, у больных с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ и значительным объемом поражения коронарного русла.

В практических рекомендациях АСС/АНА (2014) приводятся показания к протезированию АоК с учетом уровня доказательности.

Рекомендации класса I предусматривают:

- ✓ Протезирование АоК показано симптоматичным пациентам с критическим АС (ускорение на АоК более 4,0 м/с; средний градиент более 40 мм.рт.ст.; площадь клапана менее 1 см кв.; индекс площади клапана менее 0,6 см кв./м кв.) (уровень доказательности В).
- ✓ Протезирование АоК показано асимптомным пациентам с критическим аортальным стенозом и фракцией выброса более 50% (уровень доказательности В)
- ✓ Протезирование АоК показано пациентам с критическим АС, подвергающимся другим операциям на сердце (уровень доказательности В)

Рекомендации класса IIa:

- ✓ Протезирование АоК целесообразно выполнять асимптомным пациентам с тяжелым аортальным стенозом (скорость на аортальные клапана ≥ 5.0 м/с) и низким хирургическим риском (уровень доказательности В)

- ✓ Протезирование АоК целесообразно выполнять асимптомным пациентам с тяжелым аортальным стенозом со снижением толерантности к физической нагрузке и снижением АД (уровень доказательности В)
- ✓ Протезирование АоК показано симптомным пациентам с низким потоком/низким градиентом и критическим АС и сниженной ФВ и низкодозовом стресс-тесте, который показывает ускорение на АоК более 4,0 м/с (или средний градиент более 40 мм.рт.ст.), площадь клапана менее 1 см кв., при любой дозе добутамина. (уровень доказательности В)
- ✓ Протезирование АоК показано симптомным пациентам с низким потоком/низким градиентом и критическим АС с нормализованным АД и фракцией выброса ≥ 50 , если клинические, гемодинамические и анатомические данные подтверждают обструкцию клапана как наиболее вероятную причину симптомов (уровень доказательности С)
- ✓ Протезирование АоК применимо у пациентов с умеренным АС (ускорение на АоК 3,0-4,0 м/с; средний градиент 25-40 мм рт.ст.; площадь клапана 1,0-1,5 см²), направляемых на операцию КШ или подвергающихся операциям на аорте или других клапанах сердца (уровень доказательности С)

Рекомендации класса IIb:

- ✓ Протезирование АоК целесообразно выполнять асимптомным пациентам с тяжелым аортальным стенозом, если имеется высокая вероятность быстрого прогрессирования заболевания (возраст, кальцификация и болезнь КА) и низким хирургическим риском (уровень доказательности С).

Результаты операции протезирования АоК у пациентов со сниженной функцией ЛЖ и низким трансклапанным градиентом пока неизвестны, в связи с чем данный вопрос продолжает оставаться дискуссионным [163,205]. В современной кардиохирургии для пациентов с патологией АоК и КА комбинированная операция протезирования АоК и АКШ стала приемлемым вариантом хирургического вмешательства [200]. В практических рекомендациях АСС/АНА (2014) приводятся показания к проведению операции АКШ на момент протезирования АоК с учетом уровня доказательности.

Так, рекомендации класса I относятся к пациентам с выраженным стенозом главных КА (более или равным 70% диаметра сосуда), подвергающимся протезированию АоК. Этим пациентам показано проведение операции КШ. Протезирование АоК показано пациентам с критическим АоСт, направляемым на АКШ, которые имеют критерии для протезирования АоК (уровень доказательности С).

Рекомендации класса IIa приемлемы для пациентов, подвергающихся протезированию АоК и АКШ, использование внутренней грудной артерии (ВГА) целесообразно при равном или более 50-70% стенозе передней межжелудочковой артерии (уровень доказательности С), а также у пациентов с протезированием АоК и умеренным сужением КА (50-70%), когда целесообразно проведение шунтирования главных КА (уровень доказательности С). Протезирование АоК целесообразно у пациентов с умеренным АоСт (средний градиент более 30-50 мм.рт.ст., доплеровское ускорение 3-4 м/с), направляемых на АКШ (уровень доказательности В).

Рекомендации класса IIb предусматривают, что протезирование АоК может быть рассмотрено у пациентов с АКШ, которые имеют невыраженный АоСт (средний градиент менее 30 мм.рт.ст., доплеровское ускорение 3-4 м/с), когда имеются доказательства умеренно выраженной кальцификации клапана, которая может быстро прогрессировать (уровень доказательности С).

Вопросы изучения результатов сочетанных операций всегда носили дискуссионный характер в кардиохирургии [176].

Считается, что сочетанные вмешательства увеличивают время пережатия аорты и повышает риск развития периоперационного ИМ и ранней смертности по сравнению с изолированными операциями по протезированию АоК. Однако ряд авторов указывают на то, что комбинированная операция на коронарных артериях и клапанах сердца не увеличивала операционную летальность [163,230].

Преимущества комбинированных операций связаны с тем, что они уменьшали частоту периоперационного ИМ, операционную и позднюю летальность по сравнению с пациентами с выраженной патологией КА, которые не подвергались

операции АКШ на момент выполнения операции протезирования АоК [190, 203].

Существует мнение, что неполная реваскуляризация миокарда несет в себе больший риск послеоперационной систолической дисфункции и уменьшает выживаемость пациентов после операции по сравнению с пациентами, которым выполнена полная реваскуляризация миокарда [186].

Сочетание двух патологических процессов отрицательно влияет на состояние и функцию миокарда. Аортальный порок нарушает диастолическую функцию ЛЖ, равно как стенозы КА способствуют снижению сократимости миокарда и изменению геометрии сердечных полостей. При этом госпитальная летальность после одновременно выполненного протезирования АоК и КШ составляет до 10% [72].

На высокую госпитальную летальность при хирургическом лечении сочетанной патологии АоК и КА указывают и другие авторы, отмечая, что, главной причиной летальности является острая левожелудочковая недостаточность, которая стала причиной смерти в 65- 90% случаев [8,174].

Длительное время выключения сердца из кровообращения и ‘ особенности хирургической технологии при сочетанной патологии АоК и КА лежат в основе более высокого риска такой операции, а худшие непосредственные и менее прогнозируемые отдаленные результаты выделяют пациентов с АС в сочетании со стенозирующим поражением КА в отдельную категорию.

По данным Караськова А.М. с соавт. (2009 г.), результаты хирургического лечения пациентов с патологией АоК и поражением КА обусловлены не только исходной тяжестью этих больных, но и технической сложностью и многоэтапностью выполняемой операции, что удлиняет время пережатия аорты и ишемии миокарда [72].

В этих исследованиях отмечено, что окклюзия аорты у этой категории больных составила более двух часов, а из 117 оперированных пациентов умерло 11, и общая госпитальная летальность составила 8,6%.

1.5 Факторы хирургического риска

Хирургическое лечение пациентов с сочетанным поражением АоК и КА сопровождается высоким показателем летальности и осложнений, основным из которых является острая сердечная недостаточность (ОСН), обусловленная периоперационными нарушениями коронарного кровообращения [44]. Выраженная гипертрофия ЛЖ в сочетании с поражением коронарного русла особенно у пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ играют определяющую роль в развитии фатальных осложнений, даже при строгом соблюдении выполнения технологии защиты миокарда кустодиоловой и кровяной кардиopleгией [57]. ОСН и послеоперационные кровотечения требуют особого внимания, так как неадекватная коррекция этих осложнений приводит к развитию других не менее значимых осложнений, таких как сложные нарушения сердечного ритма, почечная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения, мозговые осложнения, гнойно-септические осложнения, которые могут ухудшить результаты операции. По данным различных авторов, периоперационная летальность пациентов с АоСт и дисфункцией ЛЖ колеблется в пределах 3-62%, и эти результаты находятся в прямой зависимости от исходного гемодинамического состояния и/или от сопутствующих процедур. В частности, пациенты с критическим АоСт и болезнью КА имеют повышенный периоперационный риск [233].

Хотя дисфункция ЛЖ повышает риск периоперационной летальности, некоторые авторы отмечают, что ЛЖ способен к восстановлению после протезирования АоК. Так, Brogan W.C. с соавт. (1993 г.) сообщают, что некоторые пациенты с критическим АоСт и выраженной дисфункцией ЛЖ и III/IV классом ХСН (NYHA) спустя 8-36 месяцев после операции достигают I функционального класса ХСН (NYHA) [18].

Nishimura R.A. с соавт. также поддерживают эту концепцию, отмечая, что несмотря на плохой предоперационный кардиальный статус, возможны различные варианты восстановления функции ЛЖ [212].

В своем исследовании Akins C.W. и соавт. (2002 г.) изучили детерминанты,

влияющие на раннюю и позднюю выживаемость у 401 пациентов, в 249 случаях при одновременном протезировании АоК и АКШ, выполненном за период с 1993 по 2003 год. Первичная хирургическая патология АоК была диагностирована у 168 пациентов, первичная патология 55 пациентов и комбинированная патология у 26 пациентов. Общая операционная летальность составила 6,4% среди пациентов этих трех групп.

Наибольшей летальность была в группе с комбинированной патологией - 11,5%. Достоверными ФР ранней смертности были: IV ФК ХСН (по классификации NYHA), СД, имплантация биологического клапана и комбинация критического АоСт с критическим поражением КА. Такие факторы, как возраст, предыдущая операция на сердце, количество шунтируемых КА и/или индекс эффективной площади клапана, не имели достоверного влияния на исход. Общая одногодичная и пятилетняя выживаемость составила 86 и 62% соответственно. Наименьшая пятилетняя выживаемость-54%, была в группе с комбинированной патологией. Достоверными ФР поздней смертности пациентов оказались: наличие в предоперационном периоде заболевания периферических сосудов и цереброваскулярные заболевания. Результаты данного исследования позволили авторам сделать вывод, что комбинированная операция является маркером снижения выживаемости [138].

На недостаточную изученность влияния мультисосудистой коронарной болезни и мультисосудистого АКШ на результат при комбинированных операциях по замене АоК и АКШ указывают К. J. Kobayashi и соавт. (2007 г.). В результате проведенного исследования авторы отметили, что количество наложенных шунтов не влияет на выживаемость пациентов и, что предоперационные ФР прогнозируют исход комбинированного оперативного вмешательства. Данное исследование носило ретроспективный характер, были изучены данные 223 пациентов подвергнутых симультанной операции с 2000 по 2004 год. Установлено, что неотложность операции, ФВ ЛЖ менее 0,30, возраст на момент операции более 65 лет, III-IV классы ХСН по NYHA. хронические обструктивные заболевания легких явились достоверными предикторами летальности [201].

Стенозы КА чаще встречаются при стенозе АоК и протекают намного тяжелее, чем при его недостаточности. Наличие сопутствующей патологии и КА намного утяжеляет течение АоСт, т.к. к нарушению внутрисердечной гемодинамики, присоединяется нарушения коронарной перфузии миокарда. Приводящие к снижению локальной и глобальной сократимости миокарда. Поэтому, оценивая результаты хирургического лечения пациентов с сочетанной патологией, необходимо иметь в виду исходную тяжесть состояния этой категории больных, сопутствующие ФР [138,137].

Фибрилляция предсердий является наиболее частым видом нарушения ритма. Частота послеоперационного ИМ выявляется в 6,6-10,6%. Семеновский М.Л. с соавт. (2006 г.) выделяет следующие ФР сочетанных операций: сочетание порока сердца с многососудистым поражением КА (необходимость коррекции более одной артерии), ФВ ЛЖ менее 40%, легочная гипертензия 2-3 степени (систолическое давление в легочной артерии более 50 мм.рт.ст.), выраженная гипертрофия ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки или задней стенки ЛЖ более 1,4 см), значительная дилатация ЛЖ (конечно-диастолический объем ЛЖ более 160 мл), ИМ в анамнезе, возраст более 70 лет, операция на сердце в анамнезе, ИБС с многоклапанным пороком (необходимость протезирования более одного клапана) или аневризмой восходящей аорты, инсулинозависимый СД, программный гемодиализ по поводу терминальной стадии почечной недостаточности в сочетании с выраженным гипотиреозом.

Эти же факторы выделяются и другими авторами, при этом IV ФК ХСН по классификации NYHA отмечают как один из независимых ФР.

Сочетание нескольких ФР у этих пациентов еще более ухудшает прогноз после одномоментного протезирования клапанов сердца и АКШ летальность в данной группе пациентов может достигать 24% [101,244,176].

1.5.1 Результаты выполнения транскатетерных коронарных вмешательств у пациентов с аортальным стенозом

Поскольку хирургическое протезирование аортального клапана и КШ на

протяжении многих лет является методом выбора для лечения пациентов с аортальным стенозом и сопутствующей ИБС, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) применялось нечасто в этой группе пациентов. Поэтому данные касательно исходов после применения ЧКВ ограничиваются наблюдательными исследованиями.

В крупном исследовании Goel с соавт. сравнивал пациентов с тяжелым аортальным стенозом и без тяжелого аортального стеноза, перенесших ЧКВ. В данном исследовании были проанализированы краткосрочные результаты 254 пациентов с тяжелым АоСт и ИБС, которым проводилось ЧКВ. Ангиопластика выполнялась у этих больных по одной из следующих причин: 1 - острый коронарный синдром при наличии значимого стеноза коронарной артерии ($\geq 70\%$); 2-стенокардия, симптомы которой, были обусловлены в большей степени ИБС, чем аортальным стенозом или если у пациента имелся высокий риск открытой операции. В исследовании не было обнаружено различий между группами по уровню 30-дневной летальности (4,3 против 4,7%, HR 0.51-1.69, $p=0,2$). Высокая смертность, наблюдаемая в обеих группах, является свидетельством природы высокого риска данной популяции пациентов. Субанализ группы пациентов с тяжелым АоСт показал, что у пациентов с низкой фракцией выброса ($\leq 30\%$) или высоким риском по шкале STS (≥ 10 баллов) 30-дневной смертности после ЧКВ была значительно выше. Прочие краткосрочные осложнения ЧКВ, в том числе смерть во время процедуры, периоперационного ИМ, диссекция, перфорация, тампонада сердца, осложнения в месте доступа, контраст индуцированная нефропатия, достоверно не отличались между групп. Исходя из этих данных, авторы пришли к выводу, что ЧКВ может быть выполнена пациентам с тяжелым АоСт без повышенного риска краткосрочной смертности или процедурных осложнений по сравнению с аналогичными пациентами без сопутствующего АоСт [108].

Наряду с одномоментной тактикой хирургического лечения сочетанной клапанной и коронарной патологии получил признание гибридный метод лечения. Под гибридным методом лечения сочетанной патологии принято считать

комбинацию ЧКВ коронарных артерий и коррекцию клапанной патологии в условиях ИК. Существует два подхода по отношению к срокам между баллонной ангиопластикой и коррекцией клапанной патологии. Двухэтапный подход - сроки между вмешательствами 7-14 дней и метод “one-stop“ транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) и протезирование клапана сердца проводится в один день [12].

У тяжелых больных старшей возрастной группы с сочетанной коронарной и клапанной патологией гибридный метод лечения позволяет значительно снизить послеоперационную летальность.

Как уже отмечалось выше, традиционным методом лечения тяжелого АоСт с сопутствующей ИБС является протезирование аортального клапана с одномоментным АКШ. Однако при таком комбинированном вмешательстве смертность в 2 раза выше чем при изолированном протезировании аортального клапана (4,4 против 9%). Также комбинированное протезирование АоК+КШ менее благоприятно у пациентов с плохим состоянием сосудистых кондуитов, пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), а также пациентов, требующих реоперации на клапане. По этим причинам, было предложено, что некоторые пациенты могут извлечь пользу из процедуры, в которой протезирование АоК сочетается с ЧКВ. Таким образом, операция с высокой степенью риска делится на две процедуры потенциально более низкого риска. Тем не менее, важной задачей этого гибридного подхода является выбор оптимального времени ЧКВ, учитывая необходимость двойной антитромбоцитарной терапии и ее возможный вклад в увеличение риска кровотечения вовремя протезирования АоК. Стоит отметить, что все исследования по изучению гибридных процедуры включали как миниинвазивное протезирование АоК, а также протезирование АоК через срединную стернотомию с тенденцией к миниинвазивной.

Сочетание ЧКВ с хирургической заменой клапана впервые было исследовано Бирн с соавт. в одноцентровом ретроспективном исследовании с участием 26 пациентов, перенесших ЧКВ с последующим протезированием аортального или митрального клапана. Ангиопластика выполнялась либо по причине ОКС (24

пациента) или из-за высокого риска повторного оперативного вмешательства на клапане (2 пациента). Протезирование клапана проводилось в среднем через 5 дней после ЧКВ. Оперативная летальность составила 3,8%, что значительно ниже, чем смертность, рассчитанная по шкале STS (22%). Следует отметить высокий уровень гемотрансфузии (85%), вероятно, из-за двойной антитромбоцитарной терапии после ЧКВ. Выживаемость через 1, 3 и 5 лет составила 78% и 44%, соответственно. В то время как это исследование было ограничено его небольшим размером выборки и гетерогенной популяцией пациентов, оно продемонстрировало возможность выполнения ЧКВ до протезирования АоК [78].

Идея объединения протезирования АоК с ЧКВ была пересмотрена Brinster с соавт. в проспективном обсервационном исследовании из 18 пациентов, которым проводилось миниинвазивное протезирование АоК и ЧКВ. В отличие от предыдущего исследования, ангиопластика в данном исследовании проводилась либо на тот же день, либо вечером на кануне операции. Примечательно, что менее чем у половины пациентов (44%) потребовалось послеоперационное переливание крови, вероятно, из-за короткого периода времени между процедурами, которое не допускает полного ингибирования тромбоцитов от клопидогреля до хирургического вмешательства. В этом исследовании был отмечен только один летальный исход (в раннем послеоперационном периоде произошла перфорация толстого кишечника) [82].

В самом крупном исследовании на сегодняшний день исследовании, Сантана с соавт. изучали 65 пациентов с ИБС с аортальным (47,7%), митральным (36,9%), или сочетанным аортальным и митральным (15,4%) пороком, которые подвергались плановому ЧКВ с последующей операцией на клапане в течение 60 дней. Эта когорта сравнивалась с контрольной группой из 52 пациентов, подвергавшихся одномоментной операции на клапане с АКШ. Среднее время между ЧКВ и операцией на клапане составило 24 дня. Госпитальная летальность отсутствовала в группе ЧКВ по сравнению с двумя (3,8%) в контрольной группе ($P=0,11$). Комбинированная конечная точка (госпитальная смертность, почечная недостаточность или инсульт) наблюдалось в 1 (1,5 %) случае в группе ЧКВ по

сравнению с 15 (28,8%) в контрольной группе ($p=0,001$). Длительность нахождения в реанимации и время общего пребывания в стационаре также была меньше группе ЧКВ. Однако среднее количество переливаний крови достоверно не отличались между группами. В то время как это исследование показало потенциальную перспективность комбинированного ЧКВ и клапанной хирургии, важно отметить, что это было ретроспективное обсервационное исследование гетерогенной группы пациентов с 30 дневным периодом наблюдения [109].

В целом, имеющиеся исследования показывают возможность гибридного подхода к лечению пациентов с АоСт в сочетании с ИБС. Важным вопросом является выбор времени процедур и назначение антитромбоцитарной терапии. Дальнейшие исследования, в том числе рандомизированных исследований, необходимы для уточнения клинической пользы этой стратегии лечения, особенно в отношении долгосрочных результатов.

Таким образом, несмотря на то, что современная кардиохирургия сделала огромный шаг в лечении пациентов с сочетанной патологией аортального клапана и ИБС, выбор наиболее оптимальной хирургической тактики при данных заболеваниях особенно в старших возрастных группах все еще является тяжелым испытанием для кардиохирургов. Высокая летальность больных при одномоментном хирургическом лечении сочетанной патологии - аортального клапана и коронарных артерий требует правильного определения показаний и противопоказаний к сочетанным операциям коронарного шунтирования и протезирования аортального клапана.

1.6 РЕЗЮМЕ

Литературные данные свидетельствуют о том, что у пациентов старческого возраста с изолированным стенозом АоК, наличие патологии коронарного русла с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением КА, намного утяжеляет течение порока. При сочетании порока АоК и ИБС к нарушениям внутрисердечной гемодинамики, присоединяются нарушения коронарной перфузии миокарда, приводящие к снижению локальной и глобальной

сократимости миокарда.

Формирование сочетанной клапанной и коронарной патологии обусловлено комплексным взаимодействием патофизиологических механизмов, а на непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с сочетанной патологией оказывают влияние исходная тяжесть клинического состояния, сопутствующие ФР.

Вопрос влияния ИБС на краткосрочные и долгосрочные исходы оперативного вмешательства является недостаточно изученным и должен получить научно-обоснованный ответ в результате будущих исследований. Реваскуляризация должна рассматриваться как метод лечения тяжелых коронарных стенозов проксимальной части коронарных артерий, которые подвергают риску значительную область миокарда. ЧКВ может быть безопасно проведено у пациентов с тяжелым АоСт без увеличения риска возникновения краткосрочных неблагоприятных исходов, особенно у пациентов с сохранной функцией левого желудочка.

В структуре не летальных осложнений ведущее место занимают ОСН и нарушения сердечного ритма, связанные с исходным снижением сократительной функции миокарда, многососудистым поражением КА или гемодинамически значимым стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА), легочная гипертензия, выраженная гипертрофия ЛЖ, значительная дилатация ЛЖ, ИМ в анамнезе.

Сочетание нескольких ФР у этих пациентов еще более ухудшает прогноз после одномоментного протезирования клапанов сердца и АКШ.

Учитывая высокую распространенность сочетанной патологии АоК и КА у пациентов пожилого возраста тактика лечения и выбор оптимального метода коррекции сочетанной кардиоваскулярной патологии требует дальнейшего изучения и детализации.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов

Данное исследование является проспективным рандомизированным. В исследование были включены 105 пациентов с выраженным аортальным стенозом и значимым поражением коронарного русла, которым в ФГБУ “СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России с 2010 по 2015 гг. была выполнена хирургическая коррекция.

Критерии включения:

- Пациенты кардиохирургического профиля со стенозом аортального клапана в сочетании с гемодинамически значимым поражением коронарного русла (стеноз ствола >50%, проксимальный стеноз ПНА >50%, двух- или трёхсосудистое поражение со стенозом >50%, с нарушением функции ЛЖ, одна работающая артерия со стенозом >50%)

Критерии исключения:

- Пациенты с пороком аортального клапана на фоне острого коронарного синдрома
- Аортальный порок у больных с механическими постинфарктными осложнениями аневризма ЛЖ, ДМЖП, МН)

Критерии не включения пациентов:

- Необходимость конверсии ЧТКА в АКШ

Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть в течение 1 года после вмешательства

Вторичные конечные точки: неблагоприятные сердечно-сосудистые и церебральные события (МАССЕ).

Диагноз ОИМ устанавливался, если уровень КФК-МБ в плазме увеличивался в три раза и более относительно верхнего предела нормального показателя или пятикратное увеличение количественного Тропонина I выше верхнего референсного значения.

Диагноз острого инфаркта миокарда устанавливался по третьей универсальной классификации инфаркта миокарда:

I тип: Спонтанный инфаркт миокарда, связанный с ишемией на фоне первичного коронарного события, такого как эрозия и/или разрыв или расслоение бляшки.

II тип: Инфаркт миокарда на фоне ишемии, обусловленной повышением потребности миокарда в кислороде или снижением коронарного кровотока, например в результате спазма коронарной артерии, эмболии, анемии, аритмий, артериальной гипертензии или гипотонии.

III тип: Внезапная, непредвиденная сердечная смерть, включая остановку сердца, часто при наличии симптомов ишемии миокарда, в сочетании с подъемом сегмента ST, развитием блокады левой ножки пучка Гиса или свежего тромба в коронарной артерии, выявленного при ангиографии и/или на аутопсии; смерть наступает до взятия крови на биомаркеры или их появления в крови.

IVa тип: Диагностируется: 1— у пациентов с нормальным исходным уровнем сTn — при превышении его уровня 99-й перцентили в течение 48 ч после процедуры в пять раз ($> 99\text{-я перцентиль} \times 5$), 2— у пациентов с исходно повышенным сTn (стабильным или снижающимся) 3— при повышении исходного уровня сTn более чем на 20% при дополнительном наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков, включающих: • симптомы миокардиальной ишемии, • вновь появившиеся признаки ишемии на ЭКГ, • осложнения, связанные с чрезкожной процедурой (по результатам ангиографии), • гибель дополнительной части миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации.

IVb тип: Диагностируется с помощью коронарной ангиографии или на аутопсии при наличии миокардиальной ишемии и при, по крайней мере, двукратном превышении 99-й перцентили уровня сTn ($> 99\text{-я перцентиль} \times 2$)

V тип: У пациентов с нормальным исходным сTn диагностируется при повышении в течение 48 ч после операции уровня сTn, превышающего 99-ю перцентиль в десять раз ($> 99\text{-я перцентиль} \times 10$), при одновременном наличии, по

крайней мере, одного из дополнительных критериев, включающих: 1—появление патологического зубца Q или блокаду левой ножки пучка Гиса, 2—ангиографически подтвержденную окклюзию нового шунта или исходной коронарной артерии, 3—гибель участка миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанное путем визуализации (Kristian Thygesen et al. *Circulation*. 2012; 126:2020-2035).

Все случаи смерти были признаны сердечного происхождения, если несердечная причина не была установлена клинически или при аутопсии. Целевыми поражениями были определены все поражения, на которых проводилось вмешательство, а также в пределах 5 мм проксимальнее или дистальнее стента.

На этапе планирования исследования выполнен расчет необходимого размера выборки. В основу расчётов взяты результаты исследования Zhongmin Li, Ivan Anderson, Ezra A. Amsterdam et al. *Effect of Coronary Artery Disease Extent on Contemporary Outcomes of Combined Aortic Valve Replacement and Coronary Artery Bypass Graft Surgery*. Предполагалось наличие превосходства (Superiority) группы ЧТКА+ПР против группы КШ+ПР по первичной конечной точке – сердечно-сосудистой смерти. Расчеты для нескольких гипотез представлены в таблице 1.

Таблица 1 Расчеты размера выборки для первичной конечной точки – летальности при сравнении односторонним точным тестом Фишера

Гипотезы	Группы	События, рс, рт %	Superiority margin, δ %	Общий размер выборки N, N1 = N2, N = N1+N2
1	КШ+ПР	23%	1%	N1 = N2 = 48
	ЧТКА+ПР	5%		
2	АКШ+ПР	23%	1%	N1 = N2 = 115
	ЧТКА+ПР	10%		
3	АКШ+ПР	23%	5%	N1 = N2 = 83
	ЧТКА+ПР	5%		

В таблице 1: p_c – вероятность сердечно-сосудистой смерти в группе КШ+ПР, p_T – вероятность сердечно-сосудистой смерти в ЧТКА+ПР, δ – граница превосходства (superiority margin) для гипотез:

- $H_0: p_c - p_T \leq \delta$ (летальность в группе ЧТКА+ПР не ниже границы превосходства, чем в группе КШ+ПР)
- $H_1: p_c - p_T > \delta$ (летальность в группе ЧТКА+ПР ниже границы превосходства, чем в группе КШ+ПР)

Было рассчитано, что с учетом 10% запланированных потерь 104 пациента (по 52 в каждой группе) будет достаточно для выявления предполагаемых различий по первичной конечной точке односторонним точным критерием Фишера с вероятностью ошибки первого типа равной 0,05 и ошибки второго типа 0,2.

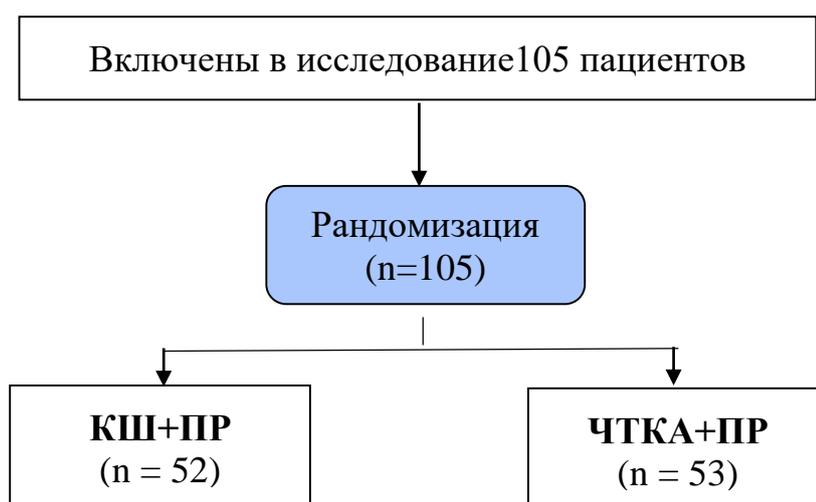


Рисунок 1. Дизайн исследования

В 52 случаях пациентам для коррекции аортального порока и гемодинамически значимого поражения коронарного русла была выполнена процедура Росса и коронарное шунтирование (группа КШ+ПР), в 53 – процедура Росса и ЧТКА со стентированием (группа ЧТКА+ПР) (Рис. 1). Всех пациентов обследовали в раннем послеоперационном периоде (2-4 день после операции и день выписки) и в отдаленном послеоперационном периоде (12 ± 3 месяца после операции). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 Характеристика групп до операции

Показатели	КШ+ПР, (n = 52)	ЧТКА+ПР, (n = 53)	p, уровень
Возраст, лет	58 [54.75; 61]	59 [56; 63]	0.192
Вес, кг	74,5 [65; 81.88]	82 [70; 93]	0.007*
Euroscore, баллы	2,33 [1.86; 2.98]	2,5 [1.4; 3.6]	0.857
STS score, баллы	1,71 [1.4; 2.1]	1,6 [1.1; 2.2]	0.328
Пиковый градиент давл., мм. рт. ст.	84 [70; 104.25]	87 [78; 103]	0.477
Средний градиент давл., мм. рт. ст.	49,5 [40; 61.25]	49 [42; 60]	0.67
S AoКл, см ²	0,9 [0.74; 1.2]	1,1 [0.9; 1.2]	0.002*
ФВ, %	65 [56; 71]	63 [52; 70]	0.394
	n, % [95% ДИ]	n, % [95% ДИ]	Критерий Фишера, p
Пол, м	41, 79% [66%; 88%]	45, 85% [73%; 92%]	0.457
Сахарный диабет	5, 10% [4%; 21%]	5, 9% [4%; 20%]	>0.999
ТИА ОНМК	2, 4% [1%; 13%]	2, 4% [1%; 13%]	>0.999
Хронические заболевания легких	8, 15% [8%; 28%]	7, 13% [7%; 25%]	0.787
Аритмия	12, 23% [14%; 36%]	10, 19% [11%; 31%]	0.638
Предшествующие вмешательства	4, 8% [3%; 18%]	10, 19% [11%; 31%]	0.150
	n1 n2 n3 %1 %2 %3	n1 n2 n3 %1 %2 %3	критерий Фишера, p
Класс по NYHA II III	16 36 31% 69%	11 42 21% 79%	0.271
Аортальная регургитация 0 1 2	0 38 14 0% 73% 27%	2 36 15 4% 68% 28%	0.548
митральная регургитация 0 1 2	0 46 6 0% 88% 12%	0 44 9 0% 83% 17%	0.577
ПНА 0 1 2	14 4 34 27% 8% 65%	19 8 26 36% 15% 49%	0.232
ПКА 0 1 2	23 2 27 44% 4% 52%	28 7 18 52% 13% 34%	0.085

ствол ЛКА 0 1 2	46 1 5 88% 2% 10 %	44 1 8 83% 2% 15%	0.775
ОА 0 1 2	29 7 16 56% 13% 31 %	38 2 13 71% 4% 25 %	0.116
АГ 0 1 2 3	1 5 19 27 2% 10% 37% 51%	4 8 6 358% 15% 11% 66 %	0.013*

Как видно из таблицы 1, исследуемые группы являлись однородными по возрасту, полу, баллам Euroscore, баллам STS score, пиковому градиенту давления, среднему градиенту давления, ФВ, заболеваемости диабетом, ТИА ОНМК, ХЗЛ, наличию аритмии, предшествующим вмешательствам, ФК по NYHA, аортальной регургитации, митральной регургитации, ПНА, ПКА, степени поражения ствола ЛКА и ОА. Имелись статистически значимые различия: в весе 9 [2.5; 16] кг (U-критерий Манна-Уитни, $p = 0.007$), S AoКл 0.15[0.05; 0.25] см (U-критерий Манна-Уитни, $p = 0.002$), степени АГ (точный двусторонний критерий Фишера для сравнения всех категорий, $p = 0.013$). Для оценки влияния различий на частоту послеоперационных событий летальности и осложнений рассчитывались одно и многофакторные модели логистической регрессии для общей группы пациентов КШ+ПК и ЧТКА+ПК, в которых, помимо других показателей, вес, S. AoКл и степени АГ входили в качестве предикторов. Проведенный анализ выявил влияние S. AoКл ($p = 0.007$) и степени АГ ($p = 0.033$) на частоту событий повторной реваскуляризации; веса ($p = 0.003$) на частоту послеоперационных нарушений ритма; S. AoКл ($p = 0.035$) на частоту событий МАССЕ, статистически значимого влияния рассматриваемых предикторов на частоту событий послеоперационной летальности, ОИМ, ОНМК, ОПН и кровотечения не обнаружено.

Таблица 3 Оценка влияния предикторов веса, S AoКл и степени АГ на первичную конечную точку и осложнения

	ОШ, 95% ДИ, p-value		
Осложнение	вес	S AoКл	степень АГ
Первичная конечная точка			
летальность	0.99 [0.95; 1.02], p = 0.400	0.11 [0; 1.61], p = 0.129	1.01 [0.57; 1.96], p = 0.986
Осложнения			
ОИМ	0.99 [0.97; 1.02], p = 0.542	0.85 [0.15; 4.61], p = 0.850	0.95 [0.6; 1.55], p = 0.830
повторная реваскуляризация	0.98 [0.95; 1.01], p = 0.321	0.01 [0; 0.23], p = 0.007*	0.42 [0.17; 0.92], p = 0.033*
ОНМК	0.98 [0.93; 1.03], p = 0.539	0.18 [0; 5.24], p = 0.331	1.22 [0.49; 4.49], p = 0.712
нарушения ритма	1.04 [1.02; 1.07], p = 0.003*	1.95 [0.37; 10.74], p = 0.433	1.16 [0.73; 1.94], p = 0.540
МАССЕ	0.98 [0.95; 1.01], p = 0.324	0.05 [0; 0.66], p = 0.035*	0.92 [0.54; 1.66], p = 0.760
ОПН	1 [0.97; 1.03], p = 0.858	0.17 [0.01; 1.99], p = 0.177	0.82 [0.44; 1.56], p = 0.530
кровотечения	0.99 [0.96; 1.03], p = 0.775	0.31 [0.02; 3.58], p = 0.355	1.45 [0.7; 3.83], p = 0.380

Для количественного учета влияний предикторов на частоты осложнений применялся следующий расчет:

1. Рассчитывался поправочный коэффициент $k = \exp(\beta_1 * x_1 + \beta_2 * x_2 + \dots + \beta_n * x_n)$, где $\exp()$ – это экспоненциальная функция, β_i – коэффициенты многофакторной модели логистической регрессии для неоднородных показателей веса, S, AoКл и степени АГ, x_i – средние сдвиги в группе ЧТКА+ПК относительно группы КШ+ПК: 9 кг для веса, 0.15 для S AoКл, -0.027 для степени АГ. В расчет коэффициента k входили только значимые для данного осложнения неоднородные предикторы.

2. Вычислялось $OШ1 = OШ/k$, где $OШ$ – старое $OШ$ осложнения в группе ЧТКА+ПАК; $OШ1$ – новое $OШ$ в группе ЧТКА+ПК с учетом влияния неоднородности предикторов.
3. По формуле $P = OШ1/(1 + OШ1)$ вычислялась новая частота осложнения, $N = 53 * P$ – новое предполагаемое количество осложнений в группе ЧТКА+ПК.
4. По формуле Вильсона рассчитывались новые границы 95% ДИ для частоты осложнения, точным двусторонним критерием Фишера проводилась оценка статистической значимости различий между частотами осложнения в группе КШ+ПК и ЧТКА + ПК.

Проведенная оценка влияния неоднородных показателей на первичную конечную точку и летальность не выявила значимого влияния неоднородности на выводы исследования, результаты числовых расчетов представлены в таблице 4.

Таблица 4 Коррекция послеоперационных осложнений в группах КШ+ПК и ЧТКА+ПК с учетом влияния предикторов веса, S АоКл и степени АГ

Осложнения	Тип расчета	КШ+ПК N = 52 n, % [95% ДИ]	ЧТКА+ПК N = 53 n, % [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень
повторная реваскуляризация	фактический	12, 23% [14%; 36%]	5, 9% [4%; 20%]	2.45 [0.93; 6.46]	0.068
	с поправкой	12, 23% [14%; 36%]	13, 25% [15%; 38%]	0.92 [0.34; 2.50]	>0.999
нарушения ритма	фактический	12, 24[14; 37]%]	22, 42[29; 55]%]	0.57 [0.31; 1.02]	0.061
	с поправкой	12, 24[14; 37]%]	18, 34[23; 47]%]	0.59 [0.22; 1.49]	0.281

МАССЕ	фактический	15, 29[18; 42]%	4, 8[3; 18]%	3.82 [1.36; 10.75]	0.005*
	с поправкой	15, 29[18; 42]%	6, 11[5; 23]%	3.14 [1.03; 10.89]	0.030*

Функциональный статус пациентов оценивался с использованием Нью-Йоркской классификации хронической сердечной недостаточности. В обеих группах преобладали пациенты с III ФК сердечной недостаточности: в группе КШ+ПАК – 36 пациентов (69%), в группе ЧТКА+ПАК – 42 пациента (79%). В обеих группах преобладали лица мужского пола 79% и 85% в первой и второй группах соответственно. В качестве сопутствующего заболевания артериальная гипертензия 3 степени выявлена 51% в первой группе и 66% во второй группе. Диагноз артериальной гипертонии устанавливался согласно классификации ВОЗ 1962 г, а также классификации АГ экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям. Среди включенных в исследование пациентов были больные с сахарным диабетом, инсультом, хронической болезнью легких, аритмией и предшествующие вмешательства в анамнезе. Статистически значимых различий между двух групп по этим показателям не было установлено.

Всем больным, включенным в исследование, проводилась селективная коронарография, позволившая верифицировать гемодинамически значимые поражения КА и обосновать необходимость реваскуляризации миокарда. Однососудистое поражение КА выявлено у 30(45.5%) больных, двухсосудистое – 20(30,3%) больных, трехсосудистое – 12(18,2%). Тяжелый коронарный атеросклероз, достигающий степени субокклюзии и окклюзии, выявлен в 14(21,2%) случае в группе КШ+ПР, в 23(34,0%) случаях в группе – ЧТКА+ПР. Среди всех поражений коронарного русла в обеих группах преобладало поражение

правой коронарной и левой коронарной артерий. В группе КШ+ПР они составили ПНА 65% (34) и ПКА 52% (27), в ЧТКА=ПР – ПНА 49%(26) и ПКА 34%(18). (Рис.7)

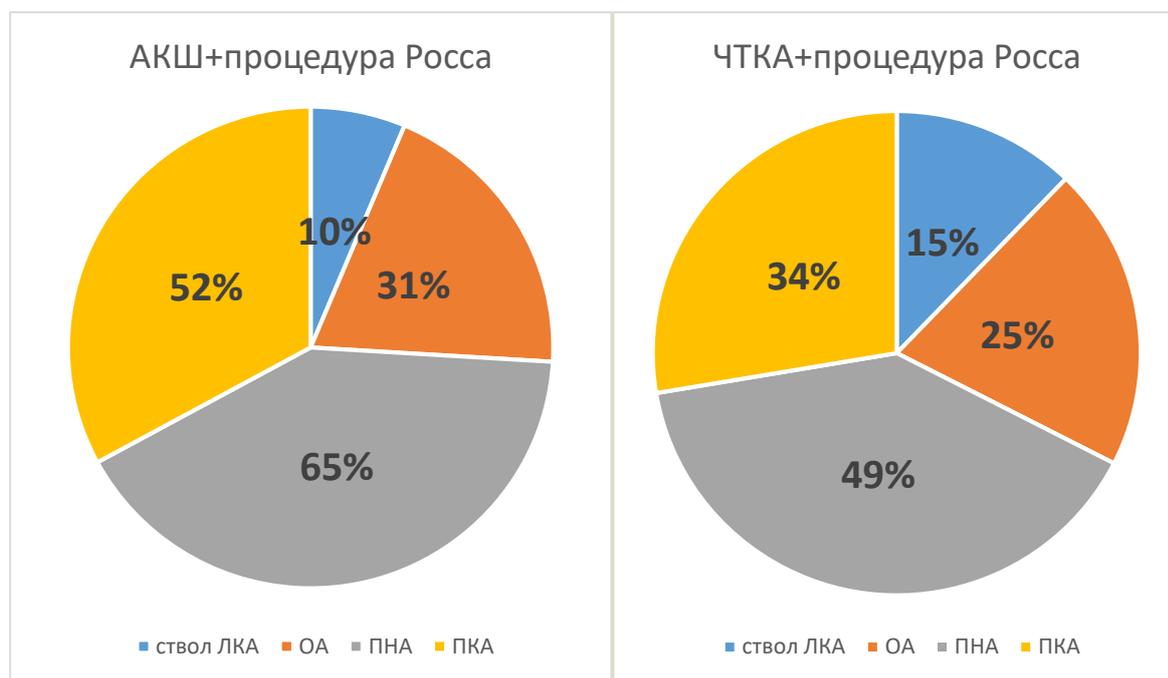


Рисунок 2 Распределение больных в зависимости от локализации поражения коронарного русла.

2.2. Методы исследования

2.2.1 Общеклинические методы исследования

Все исследуемые пациенты подвергались подробному сбору анамнестических данных с целью определения давности и динамики развития ИБС, наличия в прошлом ИМ, перенесенных оперативных вмешательств и сопутствующих заболеваний (таблица 5).

Методы исследования	Этапы			
	I	II	III	IV
Физикальный осмотр	+	-	+	+
СН (CCS)	+	-	+	+
Клин.анализы	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+
ЭхоКГ	+	-	+	+
Коронарография	+	-	-	±

Таблица 5 Методы исследования, применяемые на каждом этапе.

Выяснение жалоб пациентов и исследование объективного статуса позволяло определить функциональный класс сердечной недостаточности согласно классификации NYHA (таблица 6).

ФК	Ограничение физической активности и клинические проявления
1 ФК	Ограничений в физической активности нет. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения
2 ФК	Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку и др. симптомы
3 ФК	Выраженное ограничение физической активности. Больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, но малейшие физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки и т.п.
4 ФК	Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое и усиливаются при любой физической нагрузке

Таблица 6 Нью-Йоркская классификация функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью (в модификации), NYHA, 1964.

Метод электрокардиографии (ЭКГ)

Регистрация ЭКГ проводили в 12 отведениях на электрокардиографе «Shiller AT-6» (Шиллер, Швейцария) регистрационный номер 96/924. По данным электрокардиографического исследования определяли наличие ишемических и

рубцовых изменений миокарда ЛЖ, нарушения метаболизма и ритма сердца, признаки перегрузки и гипертрофии миокарда.

Метод эхокардиографии (ЭХОКГ)

Эхокардиографическое исследование осуществляли на аппаратах «Vivid 7» (General Electric, США) и «Philips iE33» (Philips Healthcare, США). Исследование проводилось в стандартных проекциях. Для оценки функционального состояния левого желудочка анализировались следующие показатели: конечный диастолический размер, конечный систолический размер, конечный диастолический объем, конечный систолический объем, ударный объем, фракция выброса, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Оценивались гемодинамические изменения на аортальном и легочном клапанах (градиент давления, выраженность регургитации) и линейные параметры аорты: диаметр фиброзного кольца, аорта на уровне синусов Вальсальвы, восходящего отдела, дуги. Измерение аорты производили из парастернальной позиции по длинной оси.

В послеоперационном периоде трансторакальная ЭХОКГ обязательно выполняли на момент выписки и в дальнейшем при ежегодном обследовании.

Метод коронароангиографии (КАГ)

Селективную коронарографию выполняли по методике М.Р. Judkins на моноплановой ангиографической установке «Innova 4200» (Дженерал электрик, США) или «Infinix» (Тошиба, Япония). Исследование проводилось путем пункции бедренной, либо лучевой артерии по Сельдингеру (трансфеморальный, либо трансрадиальный доступ).

В качестве рентгеноконтрастного вещества применяли «Ксенетикс» или «Омнипак». Препарат вводили в левую коронарную артерию по 6–80 мл со скоростью 3–4 мл/сек, в правую коронарную артерию по 4–5 мл со скоростью 2 мл/сек.

Для катетеризации ЛКА использовали левые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr. Для ЛКА записывали шесть стандартных проекций:

- 1) прямая (переднезадняя) проекция без ангуляции;
- 2) правая косая проекция с каудальной ангуляцией;
- 3) правая косая проекция с краниальной ангуляцией;
- 4) левая косая проекция с краниальной ангуляцией;
- 5) левая косая с каудальной ангуляцией («паук»);
- 6) левая боковая проекция.

Для катетеризации ПКА использовали правые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr. Для ПКА, как правило, записывали три проекции:

- 1) левая косая проекция;
- 2) переднезадняя проекция с краниальной ангуляцией;
- 3) правая боковая проекция.

При коллегиальном анализе коронарограмм специалистами отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России определяли тип коронарного кровоснабжения (правый, левый или сбалансированный), отмечали количество пораженных КА. Тип кровоснабжения определяли по методике M.J. Shlesinger. Ангиометрию проводили с помощью компьютерной программы количественного ангиографического анализа коронарных артерий (QCA).

2.2.2 Методики хирургического лечения

Методика выполнения процедуры Росса в сочетании с коронарным шунтированием

Всем пациентам операцию проводили в плановом порядке. Предоперационная подготовка и интраоперационный мониторинг были стандартными. Во всех случаях для измерения параметров центральной гемодинамики устанавливали катетер Swan-Ganz. Доступ к сердцу осуществляли через срединную стернотомию. Затем выделяли левую внутреннюю грудную артерию (ЛВГА), параллельно этому,

второй хирург выделял большую подкожную вену (БПВ) или лучевую артерию (ЛА). После подготовки кондуитов, производили вскрытие перикарда, края перикарда подшивали к ранорасширителю. Вводилась расчетная доза гепарина (3 мг/кг массы тела пациента). Далее выполняли наложение кисетных швов на восходящую аорту и правое предсердие. Канюлировали аорту и правое предсердие моноканюлей. После начала искусственного кровообращения (ИК) и достижения расчетной его скорости выполняли пережатие аорты, производили инфузию кардиоплегического раствора в корень аорты. Дренаж ЛЖ осуществляли через кардиоплегическую канюлю. Для защиты миокарда мы применяли антеградную фармакохолодовую кардиоплегию. Во всех случаях в качестве кардиоплегического раствора мы использовали «Custodiol». Раствор вводился антеградно в течение 7 - 10 мин, в дозе 20 мл/кг массы тела. Как правило, эвакуацию кардиоплегического раствора не производили, раствор забирался в контур аппарата искусственного кровообращения (ИК).

Внутрисердечный этап операции реконструкции пути оттока из ПЖ проводится в заключение основного этапа процедуры Росса, после протезирования корня аорты лёгочным аутографтом и реимплантации устьев коронарных артерий. С целью уменьшения времени пережатия аорты и, следовательно, ишемии миокарда этап реконструкции ВОПЖ в большинстве случаев проводили в условиях параллельного искусственного кровообращения на работающем сердце. Это было возможным только в случае отсутствия трикуспидальной регургитации и (или) бикавальной канюляции. В противном случае существует риск попадания воздушных масс в венозный контур АИК, что грозит экстренной остановкой процесса искусственного кровообращения. Первостепенным при выборе кондуита для реконструкции пути оттока из правого желудочка является лёгочный аллографт. Перед имплантацией, его необходимо осмотреть для исключения повреждений, вследствие нарушений технологии приготовления или консервации. Если качество кондуита удовлетворяло требованиям, то далее определяли необходимую длину протеза, рассчитанную непосредственно на операции между бифуркацией 54 легочной артерии и задней стенкой ВОПЖ (минимальное и

максимальное расстояние между крайними точками) стремясь избежать избытка длины. Кроме этого, при большой величине аллогraftа, необходимо стремиться к тому, чтобы клапан протеза был ориентирован на некотором расстоянии от линии проксимального анастомоза с ВОПЖ. Это же правило расчета длины и ориентации клапана протеза относится и к ксенокондуитам. Таким образом, рассчитав длину протеза, отсекали его излишки. Имплантиацию аллогraftа начинали с дистального анастомоза. Сначала формировали заднюю губу анастомоза с наиболее отдаленного от хирурга угла. Шов - непрерывный обвивной. В качестве шовного материала использовали «полипропилен» 5/0, средняя ширина стежков около 1,0-1,5 мм. Далее, заканчивали формирование передней губы анастомоза и завязывали шов. Контролировали весь анастомоз на предмет качества его наложения путём пробного нагнетания в проксимальный конец протеза физиологического раствора с помощью введенной канюли, насаженной на грушу или шприц объемом до 50 мл. Любое протекание из зон сформированного анастомоза требует наложения дополнительных гемостатических швов. Также, с гемостатической целью возможно проклеивание линии шва биологическим клеем (например, «BioGlue» CryoLife, (США), «Tissucol» BAXTER AG (Австрия) и другие). Следующим этапом переходили к формированию проксимального анастомоза. Избыточную мышечную ткань ПЖ на кондуите иссекали – оставляя мышечный ободок шириной около 4-5 мм. Начинали фиксацию с помощью наложения отдельного П-образного шва («полипропилен» или «пролен» 4/0-5/0) с синтетической прокладкой или чаще прокладкой из ксеноперикарда проведенного в области дальнего от хирурга угла на задней стенке ВОПЖ и задней стенки аллогraftа. Шов завязывали и последовательно двумя нитями формировали сначала заднюю, а затем и переднюю губу анастомоза. В случае, если в качестве имплантируемого кондуита был выбран ксенографт, то производили моделирование его дистального конца. Расчет длины протеза производили по тому же принципу, что и при расчете длины аллогraftа. Для этого ориентировали кондуит с учетом створок протеза – задняя, латеральная и медиальная. После моделирования его формы, примеряли протез в ране. После этого производили формирование дистального анастомоза непрерывным

обвивным швом («полипропилен» или «пролен» 5/0). Формирование дистального анастомоза ксенокондуита происходило по тому же принципу, что и аллографта. Расстояние между стежками обвивного шва анастомоза – около 1–1,5 мм, расстояние от края до вкола (выкола) – 1,5-2 мм. Для подтверждения герметичности созданного межсосудистого анастомоза проводили тщательный осмотр линии шва и делали пробное тугое нагнетание физиологического раствора в дистальный конец кондуита с помощью введенной канюли насаженную на грушу или шприц объемом до 50 мл. При обнаружении протечки, данные места прошивали отдельными швами. При необходимости пробу повторяли. Далее, приступали к формированию проксимального анастомоза ксенокондуита. Формирование задней губы проксимального анастомоза осуществляли непрерывным обвивным швом. Расстояние между стежками обвивного шва анастомоза – около 1–1,5 мм, расстояние от края до вкола (выкола) – 1,5-2 мм. Далее, последовательно формировали заднюю губу анастомоза и переходили на переднюю. Имплантированный конduit не должен быть деформирован, его положение в ране должно быть физиологичным. Ушивание разреза ЛЖ осуществляли двухрядным швом. Далее выполняли дистальные анастомозы кондуитов с КА. После чего прекращали пережатие аорты и, после восстановления сердечной деятельности, выполняли боковое отжатие аорты и выполняли проксимальные анастомозы кондуитов с восходящей аортой. Далее снимали зажим с аорты, производили деканюляцию правого предсердия и аорты. Подшивали временные эпикардальные электроды к правому желудочку, при необходимости к правому предсердию. После выполнения гемостаза, рана послойно ушивалась с оставлением дренажей в полости перикарда, в переднем средостении, также, если вскрывалась плевральная полость, выполнялось ее дренирование.

Методика выполнения процедуры Росса и ЧТКА

В данном группе применяли методики как одномоментной имплантации стента после выполнения протезирования аортального клапана, так и методика предварительного стентирования и последующего выполнения протезирования

аортального клапана.

Всем пациентам проводилась премедикация нагрузочной дозой клопидогреля 300-600мг и 100мг аспирина перед проведением процедуры. Всем пациентам сразу после установки интродюсера в артерию болюсно вводился гепарин в дозе 120 ЕД на кг и контролем АСТ>280 сек, дополнительная доза гепарина 5000 ЕД вводилась каждый час вмешательства. После процедуры все пациенты принимали по 75 мг клопидогреля в сутки, с дальнейшей рекомендацией приема препарата как минимум в течение одного года и по 100 мг аспирина в сутки пожизненно.

Выбор доступа (трансрадиальный, трансфеморальный) и методика стентирования предоставлялись на усмотрение оперирующего хирурга. Вмешательство осуществлялось по следующей методике:

1. Проведение проводника
2. Предилатация стеноза
3. Позиционирование и имплантация стента
4. Финальная дилатация баллонами катетерами соответствующего диаметра давлением 8-10 атм. для коррекции просвета ячеи стента
5. Далее при достижении оптимального результата, коронарный проводники и баллонные катетеры удалялись, и выполнялась контрольная ангиография в нескольких проекциях

Применяли следующие виды стентов с лекарственным покрытием: Taxus Element, Taxus Liberte (Boston Scientific), Resolute Integrity RX(Medtronic), XienceV, Xience Prime(Abbott), Nobori (Terumo), Cypher (Cordis).

2.2.3 Методы статистического анализа

Все статистические расчёты проводились в программе R-studio. Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро-Уилка, Андерсона-Дарлинга, Крамера-фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро-Франца. Ввиду ненормального распределения данных сравнительный анализ проводился непараметрическими методами. Дескриптивные 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, 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 летальности и послеоперационных показателей кровопотери, ОИМ, ОНМК и аритмии. Для устранения влияния коллинеарных 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 логистических регрессий выбирался предиктор с самым малым уровнем достигнутым уровнем значимости в однофакторной модели логистической регрессии для одного предиктора. Оптимальные модели логистических регрессий строились из полных моделей методом обратного шага. 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%.

Глава 3. Результаты оценки риска развития неблагоприятных событий

3.1 Течение раннего послеоперационного периода

При интраоперационном проведении ЭхоКГ установлено, что группы не различались по значению пикового градиента давления на аортальном клапане, который составил в группах КШ+ПР – 8 [4.5; 12] мм.рт.ст и ЧТКА +ПР – 7 [5; 18.3] мм.рт.ст. ($p=0.161$). По выраженности аортальной регургитации также различий обнаружено не было ($p=0.137$): в обеих группах одинаково часто встречалась незначительная степень аортальной регургитации. Однако было отмечено наличие статистически значимой разницы по значению среднего градиента давления на аортальном клапане (4 [3; 5] мм рт. ст. и 11 [7.8; 14] мм рт. ст., соответственно, $p<0.001$) и по выраженности митральной регургитации: незначительная степень митральной регургитации чаще встречалась в группе КШ+ПР, в отличие от группы ЧТКА+ПР, где превалировала умеренная степень митральной регургитации ($p<0.001$).

Время ИК в группе КШ+ПР составило 231 [195.5; 284.5] мин., а в группе ЧТКА+ПР - 170 [151.5; 200] мин., средняя разница составила 58 [36; 83] мин., что является статистически значимым различием ($p<0.001$) (Рис. 3).

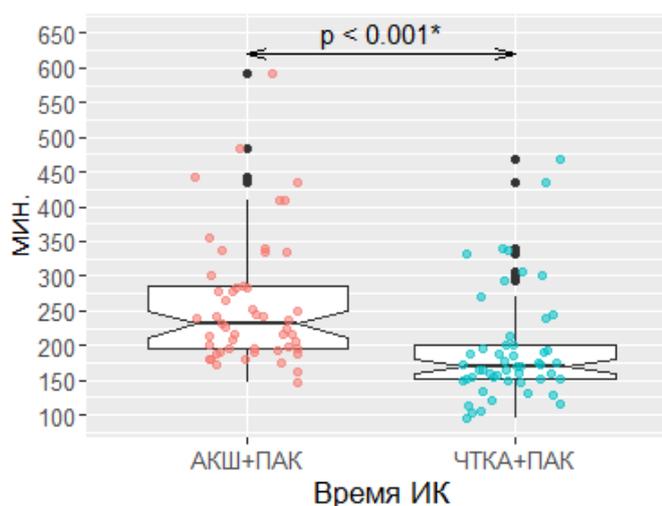


Рисунок 3. Сравнение времени ИК в группах КШ+ПР и ЧТКА+ПР

3.2 Сравнение неблагоприятных сердечно сосудистых и церебральных событий (МАССЕ)

Послеоперационное МАССЕ в группе КШ+ПР выявлено у 23 пациентов, что составило 44% [32%; 58%], а в группе ЧТКА+ПР - у 13 пациентов, что составило 25% [15%; 38%], различие является статистически значимым ($p = 0.040$) (Табл. 7).

При анализе компонентов МАССЕ установлено, что исследуемые группы КШ+ПР и ЧТКА+ПР статистически значимо отличаются по риску развития ОНМК: в группе КШ+ПР ОНМК обнаружено у 6 пациентов, а группе ЧТКА+ПР не обнаружено ни в одном случае, таким образом, риск развития ОНМК в группе КШ+ПР выше, чем в группе ЧТКА+ПР (точный двусторонний критерий Фишера, $p=0.013$). В исследуемых группах не найдено статистических различий в частоте возникновения ОИМ (точный двусторонний критерий Фишера, $p = 0.208$). Полученные данные представлены в таблице 7 и на рисунке 4.

Таблица 7 Сравнение летальности и тяжелых осложнений

Осложнения	КШ+ПР N = 52 n, % [95% ДИ]	ЧТКА+ПР N = 53 n, % [95% ДИ]	p-уровень
МАССЕ	23, 44% [32%; 58%]	13, 25% [15%; 38%]	0.040
ОИМ	19, 37% [25%; 50%]	13, 25% [15%; 38%]	0.208
ОНМК	6, 12% [5%; 23%]	0% [0%; 7%]	0.013

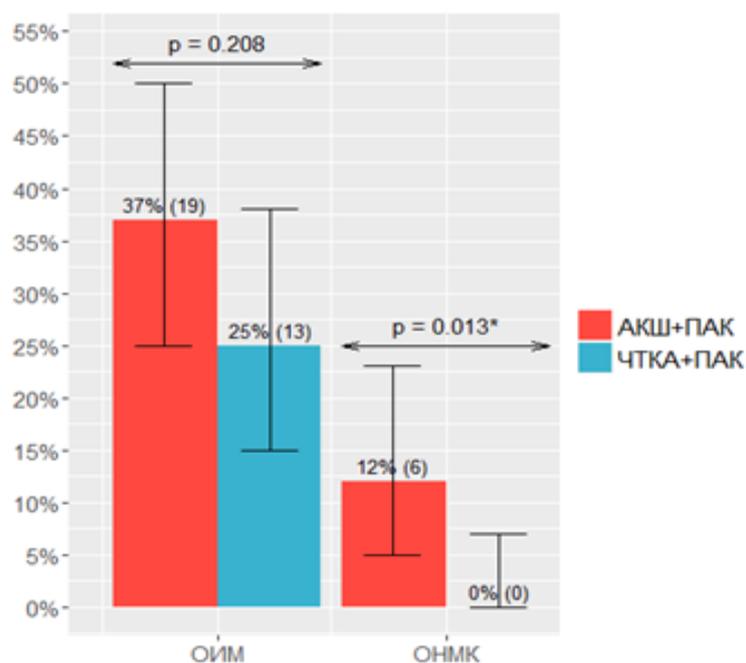


Рисунок 4. Результаты сравнения по отдельным компонентам MACCE.

3.3 Сравнение других неблагоприятных сердечно сосудистых событий

Жизнеугрожающие нарушения ритма (асистолия, фибрилляция желудочков) в послеоперационном периоде в группе КШ+ПР были выявлены у 12 пациентов, что составило 24 [14; 37] %; в группе ЧТКА+ПР у 22 пациентов, что составило 42 [29; 55] %, при этом статистически значимой разницы между группами получено не было ($p = 0.061$). Также не было выявлено статистически значимой разницы между группами по частоте встречаемости послеоперационной острой почечной недостаточности: 14 пациентов (27 [17; 40] %) в группе КШ+ПР и 7 пациентов (13 [7; 25] %) в группе ЧТКА+ПР ($p = 0.092$).

Среди прочих осложнений было зафиксировано послеоперационное кровотечение, которое в группе КШ+ПР было выявлено у 10 пациентов, что составило 19 [11; 32] %, а в группе ЧТКА+ПР - у 2 пациентов 4 [1; 13] %, различие является статистически значимым (точный двусторонний критерий Фишера, $p = 0.015$). Было установлено, что в группе КШ+ПР риск послеоперационных кровотечений статистически значимо выше в 5,10 [1,17; 22,15] раз, чем в группе

ЧТКА+ПР. В исследуемых группах не найдено статистических различий в повторной реваскуляризации (точный двусторонний критерий Фишера, $p = 0.068$)

Таблица 8 Сравнение послеоперационных осложнений в группах

Осложнение	КШ+ПР N = 52 n % [95% ДИ]	ЧТКА+ПР N = 53 n % [95% ДИ]	точный двусторонний критерий Фишера, p-уровень
Нарушения ритма	12,24[14; 37]%	22,42[29; 55]%	0.061
ОПН	14,27[17; 40]%	7,13[7; 25]%	0.092
Кровотечения	10,19[11; 32]%	2,4[1; 13]%	0.015
Повторная реваскуляризация	12 23% [14%; 36%]	5 9% [4%; 20%]	0.068

3.4 Предикторы неблагоприятных событий

Для определения предикторов осложнений в отдаленном послеоперационном периоде применён однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Отбор предикторов проводился среди исходных факторов заболевания. Результаты факторного анализа осложнений представлены в таблицах 9-13.

Таблица 7 Анализ логистической регрессии послеоперационного кровотечения в группе КШ+ПР (N = 52)

Предиктор	ОШ[95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
пол	1.09 [0.22; 8.07]	0.921				
возраст	1.05 [0.93; 1.22]	0.484	1.74 [1.2; 3.78]	0.033*	1.61 [1.16; 2.9]	0.026*
вес	1.02 [0.96; 1.07]	0.580				

диабет	3.25 [0.38; 22.94]	0.235	1759.9 [3.53; 278545463.04]	0.073	544.98 [1.99; 25683456.74]	0.089
НУНА ФК	0.6 [0.14; 2.70]	0.484				
ТИА ОНМК	0.00 [0; +∞]	0.993				
АГ ст.	1.78 [0.65; 6.43]	0.312				
ХЗЛ	1.05 [0.20; 8.04]	0.654				
аритмия	0.80 [0.11; 3.88]	0.797				
предшествующие вмешательства	0.00 [0; +∞]	0.993				
Euroscore	1.07 [0.60; 1.71]	0.798				
STS score	0.94 [0.39; 1.60]	0.857				
градиент давления пиковый	0.99 [0.96; 1.02]	0.662				
градиент давления средний	1.00 [0.96; 1.05]	0.862				
S.АоКл	1.25 [0.10; 13.26]	0.857				
аортальная регургитация	1.21 [0.23; 5.24]	0.807				
митральная регургитация	2.38 [0.29; 14.58]	0.362	0.14 [0; 6.43]	0.325		
ФВ	1.05 [0.99; 1.15]	0.186	1.15 [1.02; 1.45]	0.119	1.19 [1.03; 1.49]	0.069
ПНА	32272404.6 3 [0; +∞]	0.995				
ОА	2.74 [1.25; 6.87]	0.118	66.95 [4.39;18163.45]	0.131	54.5 [3.92; 16659.68]	0.139
ПКА	0.70 [0.33; 1.42]	0.324				
Ствол ЛКА	0.96 [0.20; 2.71]	0.946				
Время ИК	1.01 [1.01; 1.02]	0.004*	1.05 [1.02; 1.12]	0.019*	1.05 [1.02; 1.12]	0.028*

Из однофакторных моделей кровотока для группы КШ+ПР установлено, что статистически значимый предиктор кровотока – это время ИК ($p = 0.004$), увеличение времени ИК на 1 минуту повышает шансы кровотока в 1.01 [1.01;

1.02] раза, соответственно, увеличение времени ИК на 100 минут повышает шансы кровотечения в 2 [2; 4] раза по сравнению с пациентами со средним временем ИК.

В многофакторных оптимальных и полной моделях кровотечения для группы КШ+ПР добавляется значимый предиктор – возраст (в оптимальной модели $p = 0.026$), отклонение от среднего возраста на 1 год увеличивает шансы кровопотери в 1.61 [1.16; 2.9] для оптимальной модели.

Таблица 8 Анализ логистической регрессии послеоперационного кровотечения в группе ЧТКА+ПР (N = 53)

Предиктор	ОШ[95% ДИ]	p
Однофакторные модели		
пол	0.16 [0.01; 4.33]	0.212
возраст	1.03 [0.9; 1.23]	0.741
вес	1.01 [0.93; 1.07]	0.846
диабет	11.75 [0.41; 339.64]	0.102
НУНА ФК	15718300.81 [0; +∞]	0.996
ТИА ОНМК	0 [0; +∞]	0.996
АГ ст.	1.18 [0.32; 15.22]	0.838
ХЗЛ	0 [0; +∞]	0.997
аритмия	0 [0; +∞]	0.996
предшествующие вмешательства	0 [0; +∞]	0.996
Euroscore	0.53 [0.06; 1.44]	0.421
STS score	0.7 [0.06; 2.83]	0.700
градиент давления пиковый	1.04 [0.99; 1.11]	0.114
Градиент давления средний	1.09 [0.99; 1.26]	0.130
S.АоКл	0 [0; 7.69]	0.193
Аортальная регургитация	0.35 [0.02; 5.85]	0.488
Митральная регургитация	0 [0; +∞]	0.996
ФВ	1.04 [0.94; 1.24]	0.552
ПНА	0.85 [0.15; 4.89]	0.835
ОА	3.21 [0.69; 41.18]	0.173

ПКА	0.65 [0.05; 3.22]	0.630
Ствол ЛКА	2.47 [0.47; 13.19]	0.224
Время ИК	1.01 [1; 1.03]	0.064

В группе ЧТКА+ПР было 2 случая послеоперационного кровотечения, что не позволило выявить ни одного значимого предиктора кровотечения.

Таблица 9 Анализ логистической регрессии послеоперационного ОИМ в группе КШ+ПР (N = 52)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
пол	3.19 [0.71; 22.68]	0.16 9	11.03 [1.39; 266.5]	0.055	11.58 [1.46; 276.56]	0.05*
возраст	0.88 [0.77 ; 0.98]	0.03 8*	0.86 [0.71; 1.01]	0.089	0.83 [0.69; 0.95]	0.018*
вес	1.02 [0.98; 1.07]	0.37				
диабет	2.91 [0.44; 23.82]	0.26 8	8.87 [0.59; 280.77]	0.136	13.07 [0.95; 395.06]	0.074
НУНА ФК	2.14 [0.61; 8.85]	0.25 5	2.03 [0.45; 10.57]	0.371		
ТИА ОНМК	1.78 [0.07; 46.8]	0.69				
АГ ст.	0.95	0.90				

	[0.44; 2.11]	4				
ХЗЛ	1.93 [0.41; 9.26]	0.39 5	4.85 [0.53; 57.09]	0.166	4.99 [0.63; 49.7]	0.131
аритмия	0.83 [0.2; 3.14]	0.79 3				
предшествующие вмешательства	1.82 [0.2; 16.33]	0.56 5				
Euroscore	1.06 [0.68; 1.63]	0.78 1				
STS score	0.68 [0.27; 1.21]	0.31 1	0.71 [0.2; 1.38]	0.48		
градиент давления пиковый	1 [0.97; 1.02]	0.70 5				
градиент давления средний	1 [0.96; 1.03]	0.87 4				
S.АоКл	1.65 [0.22; 12.48]	0.62				
аорталь	1.44	0.56				

ная регургитация	[0.4; 5.07]	7				
митральная регургитация	0.85 [0.11; 4.86]	0.86 2				
ФВ	0.99 [0.96; 1.03]	0.73 3				
ПНА	1.2 [0.63; 2.41]	0.58 1				
ОА	0.97 [0.51; 1.83]	0.93 6				
ПКА	0.68 [0.37; 1.21]	0.19 2				
Ствол ЛКА	1.24 [0.47; 3.19]	0.63 9				
Время ИК	1.01 [1; 1.01]	0.10 5	1 [1; 1.01]	0.462		

Из однофакторных моделей послеоперационного инфаркта для группы КШ+ПР выявлен один статистически значимый предиктор – возраст ($p = 0.038$), увеличение возраста на 1 год от среднего значения возраста уменьшает шансы послеоперационного инфаркта в 0.88 [0.77; 0.98] раза.

Из многофакторной оптимальной модели послеоперационного инфаркта для группы КШ+ПР вместе со статистически значимым предиктором – возраст ($p = 0.018$) становится значимым предиктор пол ($p=0.050$), шансы послеоперационного инфаркта у мужчин увеличиваются в 11.58 [1.46; 276.56] раза.

Таблица 10 Анализ логистической регрессии послеоперационного инфаркта в группе ЧТКА+ПР

(N = 53)

Предиктор	ОШ[95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
пол	0.25 [0.05; 1.24]	0.083	0.38 [0.05; 2.79]	0.319		
возраст	0.96 [0.9; 1.02]	0.197	0.95 [0.87; 1.03]	0.197		
вес	0.98 [0.95; 1.02]	0.360				
диабет	2.24 [0.27; 15.27]	0.408				
НУНА ФК	0.83 [0.2; 4.35]	0.812				
ТИА ОНМК	3.25 [0.12; 86.48]	0.417				
АГ ст.	0.94 [0.51; 1.83]	0.832				
ХЗЛ	2.7 [0.47; 14.33]	0.239				
аритмия	0.73 [0.1; 3.48]	0.713				
предшествующие вмешательства	0 [0; +∞]	0.993				
Euroscore	1.05 [0.72; 1.44]	0.779				
STS score	0.89 [0.42; 1.67]	0.735				
градиент давления пиковый	1.01 [0.98; 1.04]	0.434				

градиент давления средний	1.02 [0.97; 1.07]	0.412	1.03 [0.98; 1.1]	0.262		
S.АоКл	0.4 [0.01; 13.09]	0.600				
аортальная регургитаци я	3.02 [0.88; 11.11]	0.085	4.47 [0.97; 24.76]	0.064	4.52 [1.2; 20.22]	0.033*
митральная регургитаци я	0.86 [0.12; 4.22]	0.860				
ФВ	0.97 [0.92; 1.01]	0.136	0.96 [0.91; 1.01]	0.141		
ПНА	0.92 [0.46; 1.84]	0.802				
ОА	1.69 [0.84; 3.39]	0.133	1.97 [0.76; 5.44]	0.164		
ПКА	0.93 [0.45; 1.85]	0.848				
Ствол ЛКА	2.25 [1.02; 5.11]	0.044 *	1.86 [0.67; 5.54]	0.238	2.95 [1.24; 7.66]	0.017*
Время ИК	1 [1; 1.01]	0.276				

Из однофакторных моделей послеоперационного инфаркта для группы ЧТКА+ПР выявлен один статистически значимый предиктор – поражение ствола ЛКА ($p = 0.044$), каждое поражение ствола ЛКА увеличивает шансы послеоперационного инфаркта в 2.25 [1.02; 5.11] раза.

Из многофакторной оптимальной модели послеоперационного инфаркта для группы ЧТКА+ПР к статистически значимому предиктору – поражение ствола ЛКА ($p = 0.017$) добавляется значимый предиктор – аортальная регургитация ($p = 0.050$), шансы послеоперационного инфаркта при увеличении степени аортальной регургитации на 1 увеличиваются в 4.52 [1.2; 20.22] раза.

Таблица 11 Анализ логистической регрессии послеоперационного ОНМК в группе КШ+ПП (N = 52)

Предиктор	ОШ[95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
пол	1.39 [0.19; 28.22]	0.776				
возраст	1.03 [0.89; 1.23]	0.736				
вес	1.01 [0.94; 1.07]	0.851				
диабет	0 [0; + ∞]	0.995				
NYHA ФК	0.88 [0.15; 6.84]	0.885				
ТИА ОНМК	9 [0.32; 253.48]	0.140	6.17 [0.19; 203.43]	0.252	9 [0.32; 253.48]	0.140
АГ ст.	1.3 [0.42; 5.74]	0.685				
ХЗЛ	1.11 [0.05; 8.45]	0.926				
аритмия	0.64 [0.03; 4.54]	0.694				
предшествующие вмешательства	2.87 [0.13; 28.05]	0.399				
Euroscore	0.97 [0.43; 1.71]	0.939				
STS score	0.73 [0.15; 1.55]	0.603				
градиент давления пиковый	0.99 [0.95; 1.03]	0.617				
градиент давления средний	0.97 [0.9; 1.03]	0.378	0.97 [0.87; 1.04]	0.452		
S.АоКл	0.65 [0.02; 12.02]	0.788				
аортальная	1.42 [0.18; 8.28]	0.708				

регургитация						
митральная регургитация	0 [0; + ∞]	0.995				
ФВ	1.06 [0.98; 1.21]	0.240	1.06 [0.97; 1.23]	0.320		
ПНА	0.93 [0.37; 2.72]	0.879				
ОА	0.89 [0.29; 2.27]	0.809				
ПКА	0.91 [0.37; 2.26]	0.838				
Ствол ЛКА	0 [0; + ∞]	0.996				
Время ИК	1 [0.99; 1.01]	0.326	1 [0.99; 1.01]	0.352		

Значимых предикторов ОНМК в группе КШ+ПР не выявлено. Следует отметить, что был всего 1 случай ТИА ОНМК до операции, после операции было 6 случаев ОНМК, включая предшествующий операции случай ТИА ОНМК, что не является статистически значимым различием (Мак Немара хи-квадрат тест, $p = 0.221$). Выявления предикторов послеоперационного ОНМК в группе ЧТКА+ПР ($N = 53$) невозможно, ввиду отсутствия случаев ОНМК после операции (перед операцией было 2 случая ТИА ОНМК).

Глава 4 Результаты оценки сердечно-сосудистой смертности в отдаленном послеоперационном периоде

4.1 Результат оценки сердечно-сосудистой смертности в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с выраженным аортальным стенозом и атеросклерозом коронарных артерий при сравнении двух подходов

Согласно первичной конечной точке, в исследовании оценивалась летальность в отдалённом периоде пациентов, которым одновременно с процедурой Росса выполнялось либо коронарное шунтирование, либо ЧТКА. Отдаленные результаты были изучены у 97 пациентов, что составило 92% от общего количества пациентов, выписанных из клиники. Средний срок наблюдения после хирургического лечения составил 12 месяцев.

При сравнении летальности и тяжелых осложнений установлено, что летальность в группе КШ+ПР составила 12 случаев (23% [14%; 36%]), а группе ЧТКА+ПР – 4 случая (8% [3%; 18%]), различия были статически значимыми ($p=0.032$). Также было установлено, что риск летальности в группе КШ+ПР в 3.06 [1.05; 8.87] раза выше чем в группе ЧТКА+ПР (точный двусторонний критерий Фишера, $p = 0.032$) таблица 13.

Таблица 13 Летальность в отдаленном послеоперационном периоде

Осложнение	КШ+ПР N = 52 n % [95% ДИ]	ЧТКА+ПР N = 53 n % [95% ДИ]	точный двусторонний критерий Фишера, p-уровень
Летальность	12, 23% [14%; 36%]	4, 8% [3%; 18%]	0.032

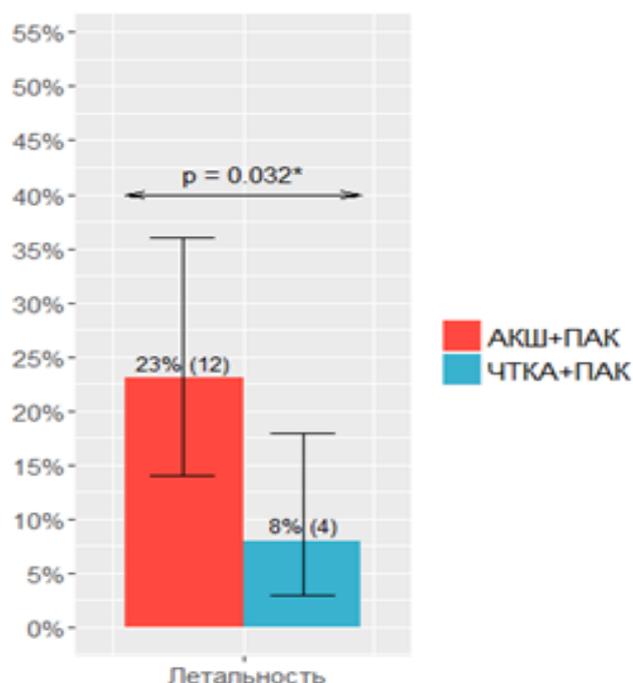


Рисунок 5. Результаты сравнения по показателю смертности.

Летальные исходы в исследуемых группах возникали преимущественно в течение первого месяца после операции. В группе АКШ и процедуры Росса летальные исходы возникали преимущественно во время вмешательства и до 13-го дня после операции. В группе ЧТКА и процедуры Росса летальные исходы случались с 6-го по 18-й день после оперативного вмешательства.

Кроме того, с использованием метода Каплана-Майера рассчитывалась выживаемость, результаты представлялись в виде таблиц выживаемости с указанием 95% доверительного интервала для вероятности выживаемости. Выявлена достоверная разница в выживаемости между группами наблюдения; при КШ+ПАК выживаемость за год - 77 [66; 89] %, а в группе с выполнением ЧТКА+ПАК - 92 [85; 99] % (Logranktest $p=0,024$) (Рис. 5).

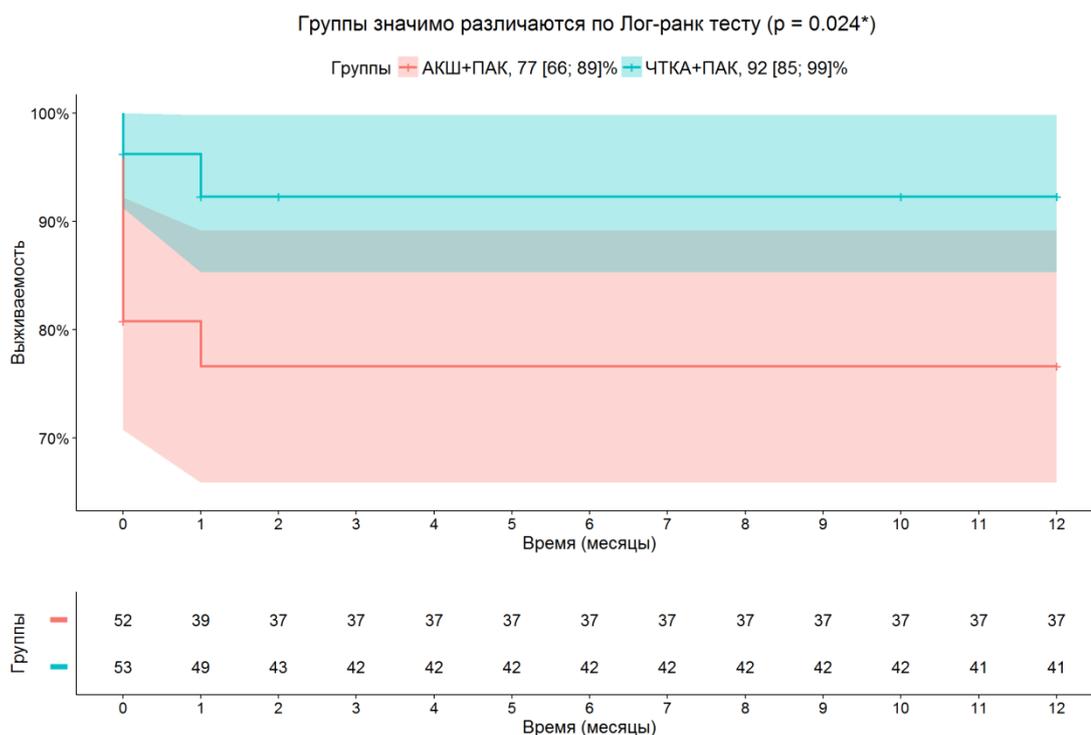


Рисунок 6. Сравнение выживаемости пациентов в группах

Таким образом было выявлено, что одномоментное стентирование коронарных артерий и хирургическая коррекция аортального стеноза в виде процедуры. Росса позволяет снизить летальность в 3.06 раза в отдаленном послеоперационном периоде, в сравнении с пациентами, которым проводились коррекция аортального стеноза и коронарное шунтирование.

4.2 Предикторы летальности при выполнении каждого из хирургических подходов

При анализе предикторов летальности установлено, что статистически значимым предиктором летальности в группе КШ+ПР является время ИК ($p = 0.002$). Увеличение времени ИК на 1 минуту повышает шансы летальности в 1.01 [1.01; 1.03] раза, соответственно, увеличение времени ИК на 100 минут повышает риск летальности в 2 [2;4] раза (Табл.14).

Таблица 12 Анализ логистической регрессии для летальности в группе КШ+ПР

Предиктор	ОШ[95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель 1		Полная многофакторная модель 2	
пол	0.75 [0.17; 3.95]	0.711				
возраст	1.02 [0.91; 1.16]	0.737				
вес	1.00 [0.95; 1.06]	0.917				
диабет	6.33 [0.92; 53.87]	0.061	6.55 [0.63; 75.27]	0.106	7.60 [1.002; 79.928]	0.056
NYHA ФК	2.69 [0.6; 19.13]	0.24				
ТИАОНМК	<0.01 [0; + ∞]	0.993				
АГ ст.	1.08 [0.46; 2.86]	0.864				
ХЗЛ	2.33 [0.42; 11.50]	0.302				
аритмия	1.15 [0.22; 4.87]	0.857				
предшествующие вмешательства	1.12 [0.05; 9.81]	0.924				
Euroscore	1.05 [0.61; 1.65]	0.851				
STS score	0.88 [0.36; 1.49]	0.69				
градиент давления пиковый	1.00 [0.97; 1.03]	0.947				
Градиент давления средний	1.02 [0.98; 1.06]	0.331				
S.АоКл	0.42 [0.03; 4.17]	0.481				
аортальная регургитация	1.50 [0.34; 5.93]	0.57				
митральная регургитация	1.80 [0.23; 10.72]	0.53				
ФВ	1.02 [0.97; 1.08]	0.555				
ПНА	2.16 [0.92; 7.37]	0.122			2.38 [0.95; 9.20]	0.112
ОА	1.14 [0.55; 2.33]	0.714				
ПКА	0.72 [0.36; 1.39]	0.329				
Ствол ЛКА	0.84 [0.18; 2.34]	0.768				
Время ИК	1.01 [1.01; 1.03]	0.002*	1.015 [1.006; 1.027]	0.002*		

Среди остальных исследуемых предикторов установлено, что наличие сахарного диабета может увеличивать риск летальности в 6.33 [0.92; 53.87] раза ($p = 0.061$), однако отсутствие статистически значимого влияния диабета на летальность не доказано (posthoc мощность = 63%).

Анализ значимых предикторов летальности в группе ЧТКА+ПР представлен в таблице 15.

Таблица 13 Модели логистической регрессии для летальности в группе ЧТКА+ПР

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Полная многофакторная модель 2	
пол	0 [0; +∞]	0.996				
возраст	0.98 [0.90; 1.10]	0.724				
вес	0.99 [0.93; 1.04]	0.664				
диабет	27454 [0.17; 38.80]	0.297				
НУНА ФК	33091158.80 [0; +∞]	0.996				
ТИАОНМК	16 [0.55; 484.28]	0.071	16.52 [0.38; 925.83]	0.131		
АГ ст.	0.90 [0.36; 2.97]	0.820				
ХЗЛ	2.39 [0.11; 22.54]	0.480				
аритмия	0 [0; +∞]	0.996				
предшествующие вмешательства	0 [0; +∞]	0.996				
Euroscore	1.03 [0.50; 1.57]	0.918				
STS score	1.07 [0.31; 2.70]	0.897				
градиент давления пиковый	1.03 [0.98; 1.07]	0.217				
градиент давления средний	1.04 [0.97; 1.12]	0.230				
S.АоКл	0.11 [0.00; 0.22]	0.439				

	31.92]					
аортальная регургитация	2.79 [0.38; 24.37]	0.309				
митральная регургитация	1.71 [0.08; 15.44]	0.660				
ФВ	1.00 [0.94; 1.09]	0.987				
ПНА	0.61 [0.16; 1.89]	0.396				
ОА	1.34 [0.38; 3.96]	0.596				
ПКА	0 [0; +∞]	0.996				
Ствол ЛКА	2.64 [0.84; 8.35]	0.079			2.1 [0.58; 7.34]	0.224
время ИК	1.012 [1.002; 1.024]	0.026*	1.01 [1; 1.02]	0.031*	1.01 [1; 1.02]	0.057

Таблица 14 Анализ логистической регрессии для летальности в группе ЧТКА+ПР

Предиктор	ОШ[95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель 3	
пол	0 [0; +∞]	0.996		
возраст	0.98 [0.90; 1.10]	0.724		
вес	0.99 [0.93; 1.04]	0.664		
диабет	27454 [0.17; 38.80]	0.297		
НУНА ФК	33091158.80 [0; +∞]	0.996		
ТИАОНМК	16 [0.55; 484.28]	0.071	42.75 [1.16; 2210.13]	0.031*
АГ ст.	0.90 [0.36; 2.97]	0.820		
ХЗЛ	2.39 [0.11; 22.54]	0.480		
аритмия	0 [0; +∞]	0.996		
предшествующие вмешательства	0 [0; +∞]	0.996		
Euroscore	1.03 [0.50; 1.57]	0.918		
STS score	1.07 [0.31; 2.70]	0.897		
градиент давления пиковый	1.03 [0.98; 1.07]	0.217		
градиент давления средний	1.04 [0.97; 1.12]	0.230		
S.АоКл	0.11 [0.00; 31.92]	0.439		
аортальная регургитация	2.79 [0.38; 24.37]	0.309		
митральная регургитация	1.71 [0.08; 15.44]	0.660		
ФВ	1.00 [0.94; 1.09]	0.987		
ПНА	0.61 [0.16; 1.89]	0.396		

ОА	1.34 [0.38; 3.96]	0.596		
ПКА	0 [0; +∞]	0.996		
Ствол ЛКА	2.64 [0.84; 8.35]	0.079	3.72 [1.06; 18.5]	0.046*
время ИК	1.012 [1.002;1.024]	0.026*		

Ввиду малого количества летальных случаев в группе ЧТКА+ПР (4 пациента из 53) в многофакторные модели невозможно включать больше 3 предикторов из-за ограничений разрешимости для внутренней системы уравнений в логистической регрессии, по этой причине были построены три многофакторные модели.

Из однофакторных моделей выявлен один статистически значимый предиктор летальности – время ИК ($p = 0.026$). Увеличение времени ИК на 1 минуту повышает шансы летальности в 1.012 [1.002; 1.024] раза, соответственно, увеличение времени ИК на 100 минут повышает риск летальности в 2 [2; 4.4] раза.

В многофакторных моделях 1 и 2 летальности для группы ЧТКА+ПР, предикторы ТИА ОНМК ($p = 0.131$) и поражение ствола ЛКА ($p = 0.224$) не являются значимыми, что говорит о большей значимости предиктора время ИК.

В многофакторной модели 3 летальности для группы ЧТКА+ПР предиктор поражение ствола ЛКА является статистически значимым ($p = 0.046$), каждое поражение ствола ЛКА увеличивает шансы летальности в 3.72 [1.06; 18.5] раза; предиктор ТИА ОНМК является статистически значимым ($p = 0.031$); наличие ТИА ОНМК увеличивает риск (точнее шансы) летальности в 42.75 [1.16; 2210.13] раза.

Резюме

На основании проведенного анализа осложнений раннего послеоперационного периода установлено, что послеоперационное кровотечение чаще встречалось в группе КШ+ПР, чем в ЧТКА+ПР, также было установлено, что в группе КШ+ПР риск послеоперационных кровотечений статистически значимо выше в 5,1 раз, чем в группе ЧТКА+ПР. Послеоперационное МАССЕ также чаще встречались в группе КШ+ПР. В группе КШ+ПР риск МАССЕ статистически значимо выше в 2,4 раза, чем в группе ЧТКА+ПР.

При сравнении летальности и тяжелых осложнений установлено, что летальность в группе КШ+ПР была выше, чем в группе ЧТКА+ПР. Также было установлено, что риск летальности в группе КШ+ПР в 3.06 раза выше чем в группе ЧТКА+ПР. При анализе тяжелых осложнений установлено, что исследуемые группы КШ+ПР и ЧТКА+ПР статистически значимо отличаются по риску развития ОНМК: риск развития ОНМК в группе КШ+ПР выше, чем в группе ЧТКА+ПР. В исследуемых группах не найдено статистических различий в повторной реваскуляризации и ОИМ.

При анализе предикторов осложнений в раннем послеоперационном периоде установлено, что статистически значимый предиктор кровотечения в группе КШ+ПР это время, увеличение которого на 1 минуту повышает шансы кровотечения в 1.01 раза, соответственно, увеличение времени ИК на 100 минут повышает шансы кровотечения в 2 раза по сравнению с пациентами со средним временем ИК. В многофакторных оптимальных и полной моделях кровотечения для группы КШ+ПР добавляется значимый предиктор – возраст: отклонение от среднего возраста на 1 год увеличивает шансы кровопотери в 1.61 раз для оптимальной модели. В группе ЧТКА+ПР было 2 случая послеоперационного кровотечения, что не позволило выявить ни одного значимого предиктора кровотечения.

При анализе предикторов послеоперационного инфаркта группы КШ+ПР выявлен один статистически значимый предиктор – возраст: увеличение возраста на 1 год от среднего значения возраста уменьшает шансы послеоперационного инфаркта в 0.88 раза. Из многофакторной оптимальной модели послеоперационного инфаркта для группы КШ+ПР становится значимым предиктор пол ($p=0.050$), шансы послеоперационного инфаркта у мужчин увеличиваются в 11.58 раз. При анализе предикторов послеоперационного инфаркта группы ЧТКА+ПР выявлен один статистически значимый предиктор – поражение ствола ЛКА: каждое поражение ствола ЛКА увеличивает шансы послеоперационного инфаркта в 2.25 раз. Из многофакторной оптимальной модели послеоперационного инфаркта для группы ЧТКА+ПР добавляется значимый

предиктор – аортальная регургитация ($p = 0.050$), шансы послеоперационного инфаркта при увеличении степени аортальной регургитации на 1 увеличиваются в 4.52 раза.

Значимых предикторов ОНМК в группе КШ+ПР не выявлено. При анализе предикторов летальности установлено, что статистически значимым предиктором летальности в группе КШ+ПР, как и в группе ЧТКА+ПР является время ИК. Увеличение времени ИК на 1 минуту повышает шансы летальности в обоих случаях в 1.01 раза, соответственно, увеличение времени ИК на 100 минут повышает риск летальности в 2 раза.

В многофакторных моделях 1 и 2 летальности для группы ЧТКА+ПР, предикторы ТИА ОНМК и поражение ствола ЛКА не являются значимыми, что говорит о большей значимости предиктора время ИК.

При анализе однолетней летальности установлено что при одномоментном выполнении Росса и АКШ летальность выше чем при Росса и ЧТКА (23%, против 8%, $p=0,032$).

Глава 5. Обсуждение полученных результатов

Актуальность данного исследования подтверждается тем, что частота встречаемости ИБС у пациентов с тяжелым АоСт очень велика и по данным разных авторов варьирует от 25 до 75%. Распространённость ИБС у пациентов, получающих хирургическое лечение в виде замены клапана коррелируется не только с возрастом, но и со степенью кальцинирования самого клапана [1,6]. Наличие кальциноза АоК фактически напрямую является результатом развития системного сосудистого атеросклероза, ведущего к ИБС. При анализе аутопсии лиц старше 65 лет, Робертс с соавт. [8] показали, что у 100% людей, имеющих кальциноз аортального или митрального клапанов, также имеются кальцификации в одной или более коронарных артериях. Эта находка в дальнейшем была подтверждена путем патологоанатомических исследований показавших, что скопления пенистых клеток, присущих ранним стадиям атеросклероза могут быть обнаружены как в эндотелии коронарных артерий, так и в створках АоК даже у лиц 20-30 лет [3,9].

В недавнем исследовании Рап с соавт. проанализировал данные 272 пациентов с аортальным стенозом, которым выполнялась селективная коронарография. Из 272 пациентов у 160 присутствовала стенокардия (59%). Из 160 пациентов со стенокардией, 69 имели поражения коронарных артерий (43%). У 79 из 112 пациентов (71%) без стенокардии не было поражений коронарных артерий, в то время как у 33 (29%) без стенокардии были обнаружены поражения коронарных артерий. Таким образом, частота ишемической болезни сердца была сходной у пациентов с (43%) и без (29%) стенокардии ($p=0,29$). В этом исследовании чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность стенокардии в идентификации ИБС составили 68, 46, 43 и 71% соответственно [1]. Различные исследования свидетельствуют о том, что только половина пациентов с АоСт и стенокардией имеют ангиографически значимое поражение коронарного русла. Тогда как у второй половины пациентов с АоСт и стенокардией, но без ИБС сниженный резерв коронарного кровотока

приводит к нарушению баланса между поступлением и расходом кислорода миокардом, что в свою очередь приводит к стенокардии. Учитывая низкую ценность стенокардии в определении ИБС, коронарография рекомендована европейским обществом кардиологов в следующих случаях: у пациентов, имеющих ИБС в анамнезе, у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, у пациентов с предполагаемой ишемией миокарда, у мужчин старше 40 лет и у постменопаузальных женщин, у лиц, имеющих 1 и более фактор риска ИБС [10].

Сочетанное поражение клапанов сердца и коронарных артерий существенно повышает хирургический риск неблагоприятных. Раннее обращение пациентов, модификации хирургических тактик, приводящие к снижению времени искусственного кровообращения и интраоперационной защите миокарда, изменение предоперационной подготовки позволяют улучшить исходы сочетанных операций КШ и протезирования аортального клапана и снизить частоту неблагоприятных исходов в раннем и позднем послеоперационном периоде и повысить качество жизни пациентов.

Число одновременных сочетанных оперативных вмешательств на аортальном клапане и коронарных артериях за последние годы имеет тенденцию к росту. При этом частота осложнений и неблагоприятных исходов при одномоментной коррекции АоСт и коронарного атеросклероза зависит от применяемой хирургической тактики. В последние годы транскатетерные методики получают все большее распространение. Одним из существенных преимуществ их применения является значимое снижение времени искусственного кровообращения. По данным исследований, снижение времени ИК позволяет снизить риск периоперационных инфарктов, ОПН, инсультов. Современный уровень развития кардиохирургии позволил хирургам занять довольно активную позицию по отношению к коррекции сочетанной патологии сердца. Она предусматривает восстановление внутрисердечной гемодинамики, кровоснабжения сердца, коррекцию нарушений ритма и геометрии сердца. Тем не менее, вопрос преимуществ малоинвазивных методик при сочетанных операциях

остается открытым, а для разработки оптимальной хирургической тактики ведения пациентов со стенозом АоК и сопутствующей ИБС необходимо большее количество данных из рандомизированных клинических исследований. Поэтому вопрос об оптимальной технике стентирования поражений коронарных артерий при одномоментном вмешательстве на аортальном клапане до сих пор остается открытым.

Решение данной проблемы состоит в проведении клинического исследования, которое позволит оценить эффективность и безопасность сочетанной ангиопластики коронарных артерий и процедуры Росса в сравнении со с одномоментным замещением аортального клапана и коронарным шунтированием.

Было проведено проспективное рандомизированное слепое исследование, в которое были включены 105 пациентов с выраженным аортальным стенозом и значимым поражением коронарного русла. Были оценены летальность в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, риск развития неблагоприятных событий и предикторы осложнений в раннем послеоперационном периоде при сравнении сочетанной ангиопластики коронарных артерий и процедуры Росса, и одномоментного замещения аортального клапана и коронарного шунтирования.

В проведенном исследовании было выполнено сравнение летальности в раннем и отдаленном послеоперационных периодах при выполнении каждого из подходов. Установлено, что летальность в раннем послеоперационном периоде в группе КШ+ПР составила 12 случаев (23% [14%; 36%]), а группе ЧТКА+ПР – 4 случая (8% [3%; 18%]), различия были статически значимыми ($p=0.032$). Также было установлено, что риск летальности в группе КШ+ ПР в 3.06 [1.05; 8.87] раза выше чем в группе ЧТКА+ ПР (точный двусторонний критерий Фишера, $p = 0.032$). При сравнении выживаемости в отдаленном послеоперационном периоде нами также получены статистические различия между группами сравнения: 77% [66; 89] % в группе коронарного шунтирования и процедуры Росса и 92% [85; 99] % после выполнения ЧКВ и процедуры Росса ($p=0,0024$). Анализ ряда хирургических баз данных показал, что сопутствующее АКШ приводит к росту периоперационной и краткосрочной смертности в случаях ПАК (14-16). Так данные включающие 10000

пациентов, перенесших операцию на сердце, предоставленные Нью-йоркской системой кардиохирургического учета свидетельствуют о риске смертности на уровне 4,4% для изолированного протезирования АоК и 8,9% для протезирования + АКШ [14]. Это также подтверждается недавним большим обсервационным исследованием, сравнивающим результаты между пациентами с изолированным АоСт, прошедших протезирование АоК, пациентами с тяжелым АоСт и ИБС перенесших только ПАК и пациентами с тяжелым АоСт и ИБС перенесших ПАК и АКШ [17]. У всех пациентов в исследовании проводилась коронарография в рамках предоперационной оценки. Полученные результаты подтвердили сделанные ранее выводы, что и в краткосрочной и долгосрочной перспективе смертность была выше у пациентов, подвергавшихся ПАК и АКШ. Однако, как только пациенты были подобраны с учетом различий в базовых сопутствующих заболеваниях, через 10 лет наблюдения выживаемость была сходной между пациентами с изолированной АоСт и АоСт с ИБС (93% против 93%, 80% против 80%, и 55% по сравнению с 50% к 1,5, и 10 годам, соответственно). Возможно, что увеличение как краткосрочной, так и долгосрочной смертности у пациентов после ПАК с АКШ по сравнению с пациентами после ПАК связано с более тяжелыми и диффузными формами атеросклероза в первой группе, что делает сложным сравнение двух групп пациентов с учетом тяжести заболевания в первой группе [4].

Полученные в исследовании данные были схожи с результатами исследования Lunget и соавторов, которые считали, что увеличение краткосрочной смертности у пациентов после процедуры Росса с КШ по сравнению с пациентами после процедуры Росса и ЧТКА со стентированием связано с более тяжелыми и диффузными формами атеросклероза в первой группе, что делает сложным сравнение двух групп пациентов с учетом тяжести заболевания в первой группе [Lunget al., 2000].

Сочетание ЧКВ с хирургической заменой клапана было также исследовано Бирном с соавт. в одноцентровом ретроспективном исследовании с участием 26 пациентов, перенесших ЧКВ с последующим протезированием аортального клапана [20]. Протезирование клапана проводилось в среднем через 5 дней после

ЧКВ. Оперативная летальность составила 3,8%, что значительно ниже, чем смертность, рассчитанная по шкале STS (22%). Следует отметить высокий уровень гемотрансфузии (85%), вероятно, из-за двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ. Выживаемость через 1, 3 и 5 лет составила 78, 56 и 44%, соответственно. В то время как это исследование было ограничено его небольшим размером выборки и гетерогенной популяцией пациентов, оно продемонстрировало возможность выполнения ЧКВ до ПАК.

Идея объединения ПАК с ЧКВ была пересмотрена Brinster с соавт. [21] в проспективном обсервационном исследовании из 18 пациентов, которым проводилось одномоментное вмешательство на аортальном клапане и стентирование коронарных артерий. В отличие от предыдущего исследования, ангиопластика в данном исследовании проводилась либо на тот же день или вечером на кануне операции. Примечательно, что менее чем у половины пациентов (44%) потребовалась послеоперационные переливание крови, вероятно, из-за короткого периода времени между процедурами, которое не допускает полного ингибирования тромбоцитов от клопидогреля до хирургического вмешательства. В этом исследовании был отмечен только один летальный исход. В крупном исследовании Goel с соавт. [18] проанализировал краткосрочные результаты 254 пациентов с АоСт и ИБС, которым проводилось ЧКВ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия стеноза аортального клапана. Ангиопластика выполнялось у этих больных по одной из следующих причин: 1- острый коронарный синдром при наличие значимого стеноза коронарной артерии ($\geq 70\%$); 2-стенокардия, симптомы которой, были обусловлены в большей степени ИБС, чем аортальным стенозом или если у пациента имелся высокий риск открытой операции. В исследовании не было обнаружено различий между группами по уровню 30-дневной летальности (4,3 против 4,7%, HR 0.51-1.69, $p = 0,2$). Высокая смертность, наблюдаемая в обеих группах, является свидетельством природы высокого риска данной популяции пациентов. Субанализ группы пациентов с АоСт показал, что у пациентов с низкой фракцией выброса ($\leq 30\%$) или высоким риском по шкале STS (≥ 10 баллов) 30-дневной смертности после ЧКВ

была значительно выше. Прочие краткосрочные осложнения ЧКВ, в том числе смерть во время процедуры, периоперационного инфаркт миокарда, диссекция, перфорация, тампонада сердца, осложнения в месте доступа, контраст индуцированная нефропатия, достоверно не отличались между группами. Исходя из этих данных, авторы пришли к выводу, что ЧКВ может быть выполнена у пациентов с АоСт без повышенного риска краткосрочной смертности или процедурных осложнений по сравнению с аналогичными пациентами без сопутствующего АоСт.

В самом крупном на сегодняшний день исследовании, Сантана с соавт. изучали 65 пациентов с ИБС с аортальным (47,7%), митральным (36,9%), или сочетанным аортальным и митральным (15,4%) пороком, которые подвергались плановому ЧКВ с последующей операцией на клапане в течение 60 дней [22]. Эта когорта сравнивалась с контрольной группой из 52 пациентов, подвергавшихся одномоментной операции на клапане с КШ. Среднее время между ЧКВ и операцией на клапане составило 24 дня. Госпитальная летальность отсутствовала в группе ЧКВ по сравнению с двумя (3,8%) в контрольной группе ($P=0,11$). Комбинированная конечная точка (госпитальная смертность, почечная недостаточность или инсульт) наблюдалось в 1 (1,5 %) случае в группе ЧКВ по сравнению с 15 (28,8%) в контрольной группе ($P=0,001$). Длительность нахождения в реанимации и время общего пребывания в стационаре также была меньше группе ЧКВ. Однако среднее количество переливаний крови достоверно не отличались между группами. В то время как это исследование показало потенциальную перспективность сочетания клапанной хирургии и ЧКВ, важно отметить, что это было ретроспективное наблюдательное исследование гетерогенной группы пациентов с 30 дневным периодом наблюдения.

При анализе предикторов осложнений установлено, что статистически значимый предиктор кровотечения – это время ИК ($p = 0.004$), увеличение времени ИК на 1 минуту повышает шансы кровотечения в 1.01 [1.01; 1.02] раза, соответственно, увеличение времени ИК на 100 минут повышает шансы кровотечения в 2 [2; 4] раза по сравнению с пациентами со средним временем ИК.

В многофакторных оптимальных и полной моделях кровотечения для группы КШ+ПР добавляется значимый предиктор – возраст (в оптимальной модели $p = 0.026$), отклонение от среднего возраста на 1 год увеличивает шансы кровопотери в 1.61 [1.16; 2.9] для оптимальной модели. В группе ЧТКА+ПР было 2 случая послеоперационного кровотечения, что не позволило выявить ни одного значимого предиктора кровотечения.

Согласно данным мировой литературы, длительное время выключения сердца из кровообращения и особенности хирургической технологии при стенозе АоК и поражении коронарных артерий лежат в основе более высокого риска такой операции, а худшие непосредственные и менее прогнозируемые отдаленные результаты выделяют пациентов с АС в сочетании со стенозирующим поражением КА в отдельную категорию. По данным А.М. Караськова и соавт. (2009), результаты хирургического лечения пациентов с патологией АоК и поражением КА обусловлены не только исходной тяжестью этих больных, но и технической сложностью и многоэтапностью выполняемой операции, что удлиняет время пережатия аорты и ишемии миокарда [72]. В недавнем исследовании Wenaweser с соавт. проводил комбинированную процедуру ЧКВ + ПАК, где ЧКВ выполнялось перед ПАК, в отличие от исследования Pasic с соавт [32]. Авторы сравнивали исходы этой процедуры с исходами у пациентов, которым ПАК выполнялось после ЧКВ поэтапно (в среднем 34 дня между вмешательствами). По результатам анализа данных в двух указанных группах не было выявлено статистически существенного различия с точки зрения роста риска возникновения основных видов осложнений, связанных с типом хирургического доступа и развитием кровотечений, угрожающих жизни пациента. Таким образом требуются дальнейшие исследования для выявления преимуществ и недостатков комбинированного подхода.

В нашем исследовании мы получили достоверные различия в возникновение послеоперационных кровотечений в группе АКШ + ПР 10,19 [11; 32] % и в группе ЧТКА + ПР 2,4 [1; 13] % ($p= 0.015$) и МАССЕ (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event) в группе АКШ + ПР 44% [32%; 58%] и в группе ЧТКА + ПР

25% [15%; 38%] ($p=0.040$), что говорит о преобладании эндоваскулярной методики над аортокоронарным шунтированием.

Наш подход к проведению ЧТКА со стентированием коронарных артерий заключался в том, что имплантация стентов проводилась в этот же день после основного этапа процедуры Росса.

Межгрупповое сравнение интраоперационных данных продемонстрировало статистически значимую разницу как во времени искусственного кровообращения ($p = 0,002$). Более продолжительное время ИК и пережатия аорты в группе АКШ+ПР было связано с необходимостью наложения анастомозов коронарных шунтов. Следует отметить, что пиковый градиент давления в группе КШ+ПР составил 8 [4.5; 12] мм.рт.ст., в группе ЧТКА+ПР - 7 [5; 18.3] мм.рт.ст. с разницей между группами в 1 [-1; 4] мм рт.ст., что не является статистически значимой разницей (U-критерий Манна-Уитни, $p = 0.161$). Для оценки результатов оперативного вмешательства эти показатели являются приемлемыми.

Детальный анализ предикторов летальности в отдалённом периоде показал в группе АКШ+ПР – время искусственного кровообращения ($p = 0.002$). Увеличение времени ИК на 1 минуту повышает риск (точнее шансы) летальности в 1.01 [1.01; 1.03] раза, соответственно, увеличение времени ИК на 100 минут повышает риск летальности в 2 [2;4] раза. Среди остальных исследуемых предикторов можно отметить, что наличие диабета может увеличивать риск летальности в 6.33 [0.92; 53.87] раза ($p = 0.061$), отсутствие статистически значимого влияния диабета на летальность не доказано (posthoc мощность = 63%); наличие стенотического поражения ПНА на 1 может повысить риск летальности в 2.16 [0.92; 7.37] раз ($p = 0.122$), отсутствие статистически значимого влияния поражения ПНА на летальность не доказано (posthoc мощность = 34%).

Таким образом наше исследование показывает, что несмотря на исходную клиническую тяжесть больных с сочетанной кардиохирургической патологией - изолированным стенозом АоК и коронарным атеросклерозом, в подавляющем большинстве случаев достигнут хороший антиишемический и гемодинамический эффект одномоментного оперативного вмешательства. Сравнительная оценка

непосредственных результатов хирургического печения показала, что наиболее неблагоприятно протекал послеоперационный период, с развитием периоперационного ИМ и ОСН, что и обусловило летальные исходы. Повышают риск сочетанных операций на АоК и КА наличие выраженных структурно-функциональных изменений миокарда, необходимость расширения объема оперативного вмешательства при многососудистом поражении КА (необходимость шунтирования более одной КА) и диффузном поражении КА.

Заключение

Аортальный стеноз сочетающийся с поражением коронарных артерий является сложной патологией, который требует дифференциального подхода к выбору реваскуляризации миокарда. Различные тактические подходы в хирургии аортального стеноза, сочетанного с коронарным атеросклерозом, позволяют безопасно и эффективно устранить обструкцию аортального клапана и выполнить реваскуляризацию миокарда. Однако самым важным моментом, который необходимо отметить в заключении, является тот факт, что выполнение коронарной ангиопластики у пациентов с выраженным аортальным стенозом значимо влияет на выживаемость в отдаленном послеоперационном периоде. Все это привело к пересмотру тактики лечения сопутствующей ИБС. Тем не менее, требуются данные рандомизированных исследований, сравнивающих различные подходы в лечении данной патологии и определения тех групп пациентов, которые получают максимальную пользу от того или иного метода лечения. В этих условиях роль «команды лечащих врачей (heart team)» принимающих решения по стратегии лечения пациентов, в том числе решения по реваскуляризации коронарных сосудов чрезвычайно важна для оптимизации исходов вмешательств на аортальном клапане.

ВЫВОДЫ

1. Одномоментное стентирование коронарных артерий и хирургической коррекции аортального стеноза в виде процедуры Росса позволяет снизить летальность в отдаленном послеоперационном периоде, в сравнении с пациентами, которым проводилась коррекция аортального стеноза и аортокоронарное шунтирование.
2. Риск развития неблагоприятных событий (МАССЕ) достоверно выше в группе аортокоронарного шунтирования и процедуры Росса в сравнении с группой коронарной ангиопластики и процедуры Росса (ОШ 2,4).
3. В группе аортокоронарного шунтирования и процедуры Росса единственным статистически значимым предиктором летальности было время искусственного кровообращения. В группе коронарной ангиопластики и процедуры Росса статистически значимым предиктором было поражение ствола левой коронарной артерии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение одномоментного стентирования коронарных артерий и процедуры Росса не усугубляет течение послеоперационного периода, а также достоверно снижает летальность в ближайшем послеоперационном периоде.
2. Назначение двойной антиагрегантной терапии после чрескожной коронарной ангиопластики достоверно не увеличивает риск кровотечения в отдаленном послеоперационном периоде.
3. Выбор методики реваскуляризации миокарда при одномоментном вмешательстве на аортальном клапане зависит от опыта оперирующего хирурга и подходов, принятых в данном лечебном учреждении.
4. Наиболее оптимально проведение коронарной ангиопластики со стентированием коронарных артерий после основного этапа процедуры Росса в гибридной рентген-операционной.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензин превращающего фермента// Consilium medicum.- 2001. - №2. - с.61-65.
2. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. - 2004. - Т. 4, № 1. - С. 21-22.
3. Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность // Руководство - М.: ГЭОТАР - медиа, 2010. - 336 с.
4. Акчурин Р.С., Кузина С.В., Османов М.Р., Имаев Т.Э. Новое в хирургической коррекции критических стенозов аортального клапана у больных с высоким операционным риском // Кардиологический вестник. – 2010 - №2. -С.58-61.
5. Алпекперов Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З.Алпекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. - 2010. - № 10 –С. 88-91.
6. Алекян Б.Г., Скопин И.И., Никитина Т.Г., Капутин М.Ю. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца // М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. - С. 303-312.
7. Алекян Б.Г., Скопин И.И., Никитина Т.Г. и др. Коронарная ангиопластика в этапном лечении больных с приобретенными пороками сердца в сочетании с ишемической болезнью сердца. // Грудная и серд. - сосуд, хир. - 2001. - № 2. - С. 72-76.
8. Алмазов В.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, Е.В. Шляхто и др. // Кардиология. - 2001. - №5. - С.26-29.
9. Андреев Д.А., Мазеркина И.А., Гитель Е.Н. и др. Изменения мозгового натрийуретического пептида при лечении декомпенсации хронической

- сердечной недостаточности // Креативная кардиология. - 2007. №1-2.- С. 136-142.
10. Асланиди И.П., Совцова С.А. Влияние исходных показателей Гемодинамики и контрактильной функции ЛЖ на непосредственные результаты операции у больных с аортальными пороками сердца по данным радионуклидных методов исследования // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия -1996. №6. - с. 146-150.
 11. Балахонова Т.В. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией // Тер. арх. - 1998 №4. - С. 15-19.
 12. Беркович О.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и соавт. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца. / Русский медицинский журнал. 2002 г. том 10, №19 С.879-877.
 13. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. - 2008. - Т.2, №8. С. 36-41.
 14. Бокерия Л.А. Пожилой возраст как фактор риска при операциях на открытом сердце / Л.А. Бокерия // Грудная и серд. -сосуд. хир. 2007г. №3 с 9-12.
 15. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г., Стрижакова Л.Л. Перспективы развития сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2007 г. № 1С4- 9.
 16. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г., Пурсанов М.Г, и др. Первый опыт трансапикальной и трансфеморальной имплантации аортального клапана Edwards SAPIEN у пожилых больных кальцинированными аортальными стенозами. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева. - 2009. - Т. 10, №9. - с.232.
 17. Бокерия Л.А. Анализ госпитальной летальности пациентов пожилого возраста после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения / Л.А. Бокерия, И.Е. Олофинская, И.И. Скопин, С.Ф.Никонов // Грудная и серд. -сосуд. хир. 2007 г. №5 С 8-11.

18. Бокерия Л.А., Скопин И.И., Никитина Т.Г., Лабарткава Л.З. Отдаленные результаты после хирургической коррекции аортального стеноза и сопутствующей ишемической болезни сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2007 г.- №2 - С. 12-16.
19. Бокерия Л.А., Газал Белал. Непосредственные результаты и факторы риска ранней смертности при операциях протезирования АК и реваскуляризации миокарда // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008 г. № 6. С 41-46.
20. Бокерия Л.А., Скопин И. И., Мерзляков В.Ю. и др. Непосредственные результаты гибридных операций у пациентов с сочетанным поражением клапанов сердца и коронарных артерий//Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. 2009 г. Т.10, №9. - с.22.
21. Бокерия Л.А., Газал Белал. Сочетанная патология аортального клапана ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса - обзор литературы. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2009 г.- Т. 10. -. №4 – С. 22-32.
22. Бравве И.Ю. Хирургическое лечение изолированных приобретенных пороков аортального клапана в условиях бесперфузионной гипотермической защиты. // Автореф. док. мед. наук, Томск. - 2008.
23. Бухтий Н.В. Оценка течения ишемической болезни сердца у больных с метаболическими нарушениями при наличии или отсутствии абдоминального ожирения /Диссерт. на соискание учен, степени канд. мед. наук, Новосибирск. 2011.С.-131.
24. Власов Ю.А., Окунева Г.Н, Литасова Е.Е., Николаева Т.М. Соотношение между удельным потреблением кислорода миокарда и его массой у здорового человека и больных пороками сердца. // Физиология человека. 1995 г., т.21, №4. с. 92-99.
25. Власов Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса: (ч.1)// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2002. -Т. 1, №3. С. 68-77.
26. Гендлин Г.Е. Протезирование клапанов сердца у лиц старше 60 лет // Клини. Геронтол. - 1997 г. №2 С.19.

27. Голухова Е.З., Машина Т.В., Юрпольская Л.А. и др. // Оценка сократительной функции миокарда пути оптимизации качества диагностики. Тезис - «Сердечно-сосудистые заболевания». Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. – 2001 г. №6. с.240.
28. Грабская Н.В. Результаты использования однофотонной компьютерной томографии миокарда с ^{99m}Tc -тетрофосмином в диагностике ишемической болезни сердца у больных с аортальным стенозом / Автореферат на соискание степени канд. мед. Наук // 2008г. С 10-12.
29. Гринина О.В., Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. и др. // Анналы хирургии. - 2009. №6. - С. 32-43.
30. Джангулян Н.Г., Аль Хаджабед Х.Ф., Бокерия Л.А. Регресс массы миокарда после коррекции аортального стеноза в зависимости от типа имплантированного протеза / Клиническая физиология кровообращения, 2006, № 1, С. 33-37.
31. Джорджикия Р.К., Садыков А.Р., Вагизов И.И. и др. Результаты сочетанных операций на клапанах сердца и коронарных артериях. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. -2009. - Т. 10, №9. - с. 184.
32. Дземешкевич С.Л. Аортальные пороки в современной кардиологии / С.Л. Дземешкевич // Болезни сердца и сосудов. Актуальные и спорные вопросы. - 2006. -Т. 1. -№1.
33. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У., Алексии-Месхишвили В.В. Болезни аортального клапана. Функция, диагностика, лечение. -М.: Гэотар- Мед, 2004.
34. Дземешкевич С.Л., Жбанов И.В., Молочков А.В., Шиленко П.А. и др. Новые тактические подходы к обеспечению безопасности при выполнении сочетанных операций на сердце. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. - 2009. -Т. 10, №9. -с.79.
35. Диагностика и лечение метаболического синдрома: Рос. рек. ВНОК; секция артериальной гипертензии // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2007. - № 6. - С. 4-26.
36. Железнев С.И. Хирургия пути оттока левого желудочка. // Дисс. доктора мед.

- наук. Новосибирск. - 2002. - 270 с.
37. Железнев С.И., Назаров В.М., Богачев-Прокофьев А.В. Повторные операции на аортальном клапане при приобретенных пороках сердца. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2008. - т.9, №6. - С.47.
 38. Зорина И.Г., Семенов И.И., Назаров В.М. Не инвазивные способы оценки дисфункции искусственных клапанов сердца // В сб.: VII- Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва. - 2001. - С. 215.
 39. Зорин А.Б., Борисов А.И. Немченко Е.В. и др. Результаты сочетанных операций при коронарной и клапанной патологии // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. - 1999. - С.-157.
 40. Егоров И.В., Шостак Н.А., Артюхина Е.А. /Аортальный стеноз дегенеративного генеза - проблема на пересечении мнений // Российский кардиологический журнал. - 1999. - №4.
 41. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз - век изучения (к 100- летию публикации И. Менкеберга) И.В. Егоров // Клин. Мед. - 2004. - № 12. -с. 69-74.
 42. Казачкина С.С. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на неё различных сердечно-сосудистых препаратов / С.С. Казачкина, В.П.Лупанов, Т.В. Балахонова // Журн. Сердеч. недостаточность. 2003. - Т. 4, №6. - С. 315-317.
 43. Камбаров С. Ю. Хирургическое лечение пороков сердца в сочетании с ИБС: Автореф. дис. д-ра мед. наук. - 2003.
 44. Капутин М. Ю. Эндоваскулярная хирургия в лечении больных с сочетанием приобретенных пороков и ишемической болезни сердца: Автореф. дис. канд. мед. наук -М., 2001.
 45. Караськов А.М., Железнев С.И., Назаров В.М. и соавт. Анализ результатов сочетанных операций при поражении аортального клапана и коронарных артерий / Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2009. -№2. - С.-10-12.
 46. Караськов А. М. Процедура Росса как этап сочетанного вмешательства при комбинированной патологии сердца / А. М. Караськов, С. И. Железнев, А. В.

- Богачев-Прокофьев и соав. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2010. - № 3. - С. 64–67
47. Караськов А. М. Факторы риска, влияющие на исход операции и развитие осложнений госпитального этапа после процедуры Росса / А. М. Караськов, Ю. Н. Горбатов, Ю. С. Синельников // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2005. - №3. - С.14-19.
48. Караськов А. М. Процедура Росса у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка / А. М. Караськов, И. И. Демин, С. И. Железнев и соав. // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2013. - №1. - С. 5-9
49. Карпов Ю.А. Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста. // Международный медицинский журнал. IMG. 1999. -№ 3. - с.139-143.
50. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Врублевский А.В. и др. // Бюллетень СО РАМН. - 2006. - №2. - С.202.
51. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. -М.: ГЭОТАР- Медиа, 2010.-Т.Ш-1008с.
52. Комаров Ф.И. Внутренние болезни. - М.: Медицина, 1990.
53. Константинов Б.А., Прелатов В.А., Иванов В.А., Малиновская Т.Н. клапано-сберегающие реконструктивные операции в хирургии пороков сердца -М.: Медицина. - 1989. - с.-140.
54. Куц Э. Диагностика ишемической болезни сердца у больных аортальным стенозом: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2002.
55. Кузнецова Л.М., Аксюк М.А. Трансторакальная эхокардиография в оценке функции протезов клапанов сердца // Клиническая физиология. Москва. - 1998. - С. 3 - 7.
56. Ларионов П.М., Часовских Г.Г., Козырь А.М. и др. Реактивные иммуноморфологические изменения во внутренних органах при хроническом эндокардите // Септические эндокардиты в хирургии пороков сердца: Сб. научн. трудов. - Новосибирск. - 1989. - С. 171-174.

57. Литасова Е.Е., Горбатов Ю.Н., Чащин О.В. Лечение врожденного клапанного аортального стеноза // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 1999. - № 1. - С. 12-19.
58. Литасова Е.Е. Системный подход к оценке факторов риска у больных с сердечно-сосудистой патологией., Новосибирск. - 2002. - С.447.
59. Лопатин Ю.М., Чернова С.И., Аверин Е.Е. Изменение цитокинового профиля у больных атеросклерозом // Кардионеврология: Труды I национального конгресса (г. Москва, 1-2 декабря 2008) - Москва, 2008.
60. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца / Н.А. Мазур // Терапевтический архив. - 2003. - № 3. - С. 84-8
61. Мамедов М.Н. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала / М.Н. Мамедов, В.А. Метельская, Н.В. Перова // Кардиология. - 2000. - Т. 40, №2. - С. 83-89
62. Махнов Н.А. Эндотелиальная дисфункция: значение при атеросклерозе л методы ее определения / Н. А. Махнов // Кардиохирургия и ангиология: Тез. I Междунар. науч. конф., С-Петербург, Россия. -СПб., 2003. -С.110 -113.
63. Меерсон Ф.З. Адаптация и недостаточность сердца. М.: Медицина, 1978
64. Медведев А.П., Чигинев В.А., Кордатов П.Н. и др. Наш опыт хирургического лечения больных с клапанной патологией сердца и ИБС. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. -2009. - Т. 10, №9. - с.25.
65. Мешалкин Е.Н., Бушманова Г.М., Литасова Е.Е., Часовских Г.Г. Современное состояние проблемы хронического септического эндокардита в кардиохирургии // Септические эндокардиты в хирургии пороков сердца: тез. Респ. конф. - Новосибирск, 1988. - С.4-9.
66. Нарсия Б.Е, Хаджир Сад А.М. Реконструктивная хирургия аортального клапана // Грудная и серд. -сосуд. хир.- 2004. -№ 5. -С.59- 64.
67. Нарциссова Г.П., Малахова О.Ю., Архипов А.Н. Трехмерная эхокардиография в реальном времени в оценке искусственных клапанов сердца. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. -2009. -Т. 10, №9. - с.283.
68. Национальные рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных

- пороков сердца. -М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2009. - 356с.
69. Никитина Т.Г., Акишбая М.О., Скопин И.И., Бокерия Л.А. Непосредственные и отдаленные результаты хирургической коррекции аортального стеноза // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия- 2007 -№3- С.12-16.
70. Окунева Г.Н., Клинкова А.С., Железнев С.И. и др. Оценка микроциркуляторного кровотока различных камер у пациентов с аортальным стенозом до и после коррекции порока в зависимости от фракции выброса ЛЖ. // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2010. -№3. - с. 16-22.
71. Окунева Г.Н., Караськов А.М., Власов Ю.И. и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. СПб. - 2006. - №3 (19). - с.25-33.
72. Окунева Г.Н., Булатецкая Л.М., Семенов И.И. и др. Исследование микроциркуляции у больных с аортальным пороком до и после коррекции. // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2006. -№2. - с.27-34.
73. Олофинская И.Е. Результаты хирургического лечения приобретенных пороков сердца у больных пожилого возраста; факторы риска, прогноз. // Автреф. док. мед., Москва -2009.
74. Павлыш Е.Ф., Амзаева И.Г., Малая Е.Я. и др. // Интраоперационное транспищеводное ЭхоКГ исследование. Тезис- «Сердечно-сосудистые заболевания». Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. - 2001. - №6. - с.216.
75. Патрушева Л.А. Автореферат диссерт. на соискание ученой степени кандидата мед. наук “Оценка непосредственных и отдаленных результатов коронарного шунтирования у больных ИБС пожилого и старческого возраста -2006. - с.-24.
76. Перова Н.В. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний / Междунар. мед. журн.-2001. -Т.7, №3. -С.6-10.
77. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев. -СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. - С.-184.
78. Попов Л.В., Кириллов А.М., Соловьев Г.М. // ЭхоКГ оценка эффективности хирургической коррекции клапанных пороков сердца. Кардиология. - 1997. -

- №1. - с.63-65.
79. Пустоветова М.Г. Состояние эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов при артериальной гипертензии у женщин с гиперхолестеринемией в постменопаузальном периоде / М.Г. Пустоветова, С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова, О.А. Кудлай // Бюллетень СО РАМН. -2011. - №1- с. 69-74.
80. Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. - 2005. - Т. 52, № 2. - С. 26-31
81. Рипп Т.М., Мордовии В.Ф., Пекарский С.Е. Связь изменений вазодилаторной функции эндотелия, структуры сосудов и сердца с нарушениями суточного профиля артериального давления// Кардиология. - 2003. - Т. 43, №1. - с. 36 - 39.
82. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Метаболический синдром/-М.: МЕДпресс, 2007. -224.
83. Сапелкин С.В., Дан В.Н., Кульчицкая ДБ, и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2007. - Т 13. - С. 46-50.
84. Селиваненко В.Т., Ивашкин Б.В., Мартаков М.А. и др. Результаты хирургической коррекции дисплазии аортального клапана. // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2009. -№1. - С. 6-10.
85. Семеновский М.Л., Асмоловский А.В. Результаты хирургического лечения инфекционного эндокардита аортального клапана, осложненного развитием паравальвулярных абсцессов // Грудная и сердечно-сосуд. хир., - 2011. - № 5. -С. 11-15.
86. Семеновский М.Л., Соколов В.В., Гуреев А. В., Миронков Б.Л. Анализ 10 летнего опыта применения баллонной ангиопластики в этапном лечении больных с пороками сердца и стенозирующим поражением коронарных артерий. Грудная и серд.-сосуд. хир. - 2004. - № 6. -С. 14-19.
87. Семеновский М.Л., Вавилов П.А., Зайцева Р.С.// Грудная и серд.-сосуд. хир. - 2002. - № 5. - С. 69.

88. Семеновский М.Л., Вавилов П.А., Честухин В.В., и др. Предварительная коронарная баллонная ангиопластика в лечении сочетанной патологии (ИБС и пороков сердца) у больных старше 70-ти лет. Гибридный метод лечения. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. -2009. I Т.10, №9. -с.185.
89. Семеновский М.Л., Вавилов П.А., Анискевич Г.В. и др. Протокол ведения больных при различных вариантах гибридного метода лечения сочетанной патологии (ИБС и пороков сердца)//Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. -2010. -Том 11, №6. -С.-147.
90. Сердечно-сосудистая хирургия / Под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. - М.: «Медицина», 1989. -752.
91. Серова М.К. Возможности противовоспалительной терапии симвастатином и пентоксифиллином в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности. Автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук, Москва - 2007
92. Соболева Г.Н. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза/Г.Н. Соболева, О.В. Иванова, Ю.А. Карпов // Тер. арх. - 1997. - № 9. - С.80-83.
93. Сомова Л.М., Плехова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления / Л.М.Сомова, Н.Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. - 2006. - № 6. - С. 7-80.
94. Тураев Ф.Ф. «Прогнозирование результатов хирургического лечения пороков аортального клапана» Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. -, 2011. - с.-39.
95. Цеханович В.Н., Совалкин В.И., Мильченко М.В. и др. Инфекционный эндокардит у кардиохирургических больных: вопросы диагностики, прогнозирования и профилактики. // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2009. -№2. - С. 13-18.
96. Цукерман Г.И., Бураковский В.И. и др. Пороки аортального клапана. - М.: Медицина. 1972.
97. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром Consilium Medicum. - 2002-Т.4, №11. - С.587-592.

98. Чернов И.И. Результаты операции Росса у больных с пороками аортального клапана / И. И. Чернов, Д. Ю. Козьмин, Р. А. Уртаев и соав. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – № 1. – С. 72–75
99. Чернова С.И., Аверин Е.Е., Зборовская И.А. Содержание провоспалительных цитокинов и выраженность депрессии у больных ИБС в зависимости от клинических проявлений коронарного атеросклероза и семейного статуса пациентов // Современная кардиология: эра инноваций: Материалы Международной конференции - Томск, 2010.
100. Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Кучеренко В.С. Сравнение внутрисердечной гемодинамики в до- и послеоперационном периодах у больных с критическим аортальным стенозом в зависимости от пола // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. -2008. - Т.9, №6. - с.60.
101. Шляхто Е.В. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. - 2002. - № 2 - Т. 8. - С. 33 - 42.
102. Шумаков В.И., Остроумов Е.Н. Радионуклидные методы диагностики в клинике ишемической болезни и трансплантации сердца. - М.: Дрофа, 2003. - С. 224.
103. Aikawa K., Otto C.M. Timing of surgery in aortic stenosis // Prog. Cardiovasc. Dis. - 2001. -Vol. 43. - № 6. - P. 477-493.
104. Akins C.W., Vlahakes G.L. et al. Results of bioprosthetic versus mechanical aortic valve replacement performed with concomitant coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. - 2002.-Vol. 74. - P. 1098
105. American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) Guidelines for the management of patients with valvular heart disease, 2014.
106. Anderson T.J. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction / T.J. Anderson // Heart Failure Rev. 2003. - Vol. 8, №1. - P. 71 -86.
107. Antonini - Canterin F., Huang G., Cervesato E. et al. Symptomatic Aortic Stenosis. Does Systemic Hypertension Play an Additional Role? Hypertension, 2003; 41(6):1268-1272.
108. Ankeney J. L., Tzend T. S., Liebman J. Surgical therapy for congenital aortic

- valvular stenosis. A 23-year experience. / J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1983. - Vol. 85, № 1. - P. 41-48.
109. Almassi G. H. Atrial fibrillation after cardiac surgery: A major morbid event? / G. H. Almassi, T. Schowalter, A. C. Nicolosi et al // Ann Surg. 1997. – Vol. 226(4). – P. 501–513.
110. Aoyagi S., Nishimi M., Kawano H., Tayama E., et al. Obstruction of St Jude Medical valves in the aortic position: Significance of a combination of cineradiography and echocardiography // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2000 - Vol. 120. -№.7 - P. 142 - 147.
111. Ashbum D.A., McCrindle B.W., Tchervenkov C. et al. Outcomes after the Norwood operation in neonates with critical aortic stenosis or aortic valve atresia // J Thorac. Cardiovasc. Surg.-2003.-Vol. 125.-P. 1070-1082.
112. Awad A. R. Alqahtani. Atrial Fibrillation Post Cardiac Surgery Trends Toward Management // Heart Views. – 2010. - V.11 (2). - P. 57–63.
113. Bax J.J., Poldermans D., Van der Wall E.E. Evaluation of hibernating myocardium. Heart, 2004, Vol. 90, p. 1239-1240.
114. Bellenger N.G., Davies L.C., Francis J.M., et al. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2000; 2: 271-278.
115. Bertrand M.E., Lablanche J.M., Tilmant P.Y., Thieuleux F.P., Delforge M.R., Carre A.G. Coronary sinus blood flow at rest and during isometric exercise in patients with aortic valve disease. Mechanisms angina pectoris in presence of normal coronary arteries. Am. J. Cardiol. 1981; 47: 199-205.
116. Bellenger N.G., Davies L.C., Francis J.M., et al. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2000; 2: 271-278.
117. Beny J L. An evaluation of potassium ions as endothelium-derived hyperpolarizing factor in porcine coronary arteries // Br.J. Pharmacol. - 2000. - Vol. 131, №5. - P. 965 - 973.
118. Bohm F., Beltran E. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in

- atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition / F. Bohm, E. Beltran // *J: Intern. Med.* 2005. - Vol. 257, №3. - P. 263 - 271.
119. Bohm F. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition / F. Bohm, E. Beltran // *J: Intern. Med.* 2005. - Vol. 257, №3. - P. 263 - 271.
120. Bohm F. The endothelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischaemia / reperfusion-induced endothelial dysfunction in humans // *Clin; Sci.* 2005. - Vol. 108, №4. - P. 357-363.
121. Bonetti, P.O. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerosis risk / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, et al. // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* - 2003. - Vol. 23.- P. 168-175.
122. Braunwald E. Aortic valve replacement: an update at the turn of the millennium. *Eur Heart J* 2000; 21:1032-1033.
123. Carpentier A., Cardial valve surgery-the «French correction» // *J. Thorac. cardiovasc.Surg.* -1983. Vol. 86, №3.- P. 323-337.
124. Ciampi Q., Borzillo G., Barbato et al. Diastolic function and BNP changes during exercise predict oxygen consumption in chronic heart failure patients // *Scand. Cardiovasc J.*-2009 Feb.-№ 43(1). - P. 17-23.
125. Choudhury L., Rosen S.D., Patel D., et al. Coronary vasodilator reserve in primary and secondary left ventricular hypertrophy: a study with positron emission tomography. *Eur. Heart. J.* 1997; 18:108-116.
126. Choudhury L., Rosen S.D., Patel D., et al. Coronary vasodilator reserve in primary and secondary left ventricular hypertrophy: a study with positron emission tomography. *Eur. Heart. J.* 1997; 18: 108-116.
127. Chiappini B., Bergonzini M., Gatlieri S. et al. Clinical outcome of aortic valve replacement in the elderly // *Cardiovasc. Surg.* - 2003. - Vol. 11.- P. 359- 365.
128. Connolly H.M. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction// *Circulation.* -2000.- Vol. 101.- P. 1940-1949.
129. Czar L.S.C. Reduction in sudden late death by concomitant revascularization with aortic valve replacement// *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1988.-Vol.95.-P.390-400.

130. David T. E. / Reoperations After the Ross Procedure / T. E. David // *Circulation*. – 2010/ - Vol. 122. – P. 1139-1140.
131. Dare A.J., Veinot J.P., Edwards W.D., Tazelaar H.D., Schaff H.V. New observation on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Hum. Pathol.* 1993; 24: 1330-8.
132. Dangas G. Angina pectoris in severe aortic stenosis / G. Dangas, S. Khan, B. H. Curry et al. // *Cardiology*. -1999.-Vol. 92.-P.1-3.
133. David T.E. Surgery of the aortic valve. // *Curr Probl Surg.* - 1999. -Vol. 36. - P. 421-504.
134. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1997; 55: 613-619.
135. Diamond G.A., Forrester J.S. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300:1350 -8.
136. Drexler H. Factor involved in the maintenance of endothelial function / H. Drexler // *Am. J. Cardiol.* 1998. - Vol. 82, №10, suppl. A. - P. 3S - 4S.
137. Endo M., Kurihara T., Kihara S. et al. Early and late results of combined valvular and coronary artery operations // *Kyobu Geka.* - 2000. - Vol. 53, № 8. - P. 672-677
138. Ennker J., Mortasawi A., Gehle S. et al. Aortic valve replacement with or without concomitant coronary artery bypass grafting in the ninth decade of life // *Langenbecks. Arch. Surg.* - 2001. - Vol. 386, № 4. - P. 272-277.
139. Erbel R. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases / R. Erbel, V. Aboyans, C. Boileau, et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 2873–2926.
140. Fedak P.W.M., Verma S., David T.E., Leask R.L., Weisel R.D., and Butany j. Clinical and Pathophysiological Implications of a Bicuspid Aortic Valve. // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106(8). - P. 900-4.
141. Filsoufi F., Aklog L., Adams D.H., Byrne J.G. Management of mild to moderate aortic stenosis at the time of coronary artery bypass grafting // *J. Heart Valve Dis.* - 2002. -Vol. 11. - Suppl. I. - P. 45.
142. Fighali S.F., Avendano A., Elayda M.A. at al. // *Circulation*, 1995.- Vol. 92 Suppl.

II.- P.-163.

143. Fuster V., Pearson T.A., Abrams J. et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events: September 14 - 15, 1995. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:957-047.
144. Gardner S.C. Comparison of short - term mortality risk factors for valve replacement versus coronary artery bypass graft surgery/S.C. Gardner, G.K. Grunwald, J.S. Rumsfeld et al. // *Ann. Thorac. Surg.*-2004. -Vol. 77. №2. -P. 549 -556
145. Gilinov A.M., Garcia M.J. When is concomitant aortic valve replacement indicated in patients with mild to moderate stenosis undergoing coronary revascularization// *Curr. Cardiol. Rep.*, 2005., Mar.,7(2), 101-104.
146. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target / G.H. Gibbons // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol.79, № 1.-P.3-8.
147. Goldstein. J.A., Aortic stenosis. // *Essentials of Cardiovascular Medicine* // Ed.M. Freed and C. Grines. - Birmingham, 1994,
148. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // *N Engl J Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 1685-1695
149. Halcox J.P. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction // *Circulation* Vol. 106, №6. - P. 653 - 658.
150. Harris C.N., Kaplan M.A., Parker D.P., et al. Aortic stenosis angina and coronary artery disease. Interrelations. *Br. Heart J.*, 1995; 37:656-61
151. Hancock E.W. Aortic stenosis, angina pectoris and coronary artery disease. *Atn. Heart J*, 1977;93: 683-6
152. Hongo M., Goto T., Watanabe N. et al: Relation of phasic coronary flow velocity profile to clinical and hemodynamic characteristics of patients with aortic valve disease. *Circulation* 1993; 88: 953.
153. Hochrein J., Lucke C., Harrison K. et al. Mortality and need for reoperation in patients with mild to moderate asymptomatic aortic valve disease undergoing coronary artery bypass graft alone // *Am. Heart J.* - 1999. - Vol. 138. - P. 791.
154. Hwang M.H. Preoperative identification of patients likely to have left ventricular

- dysfunction after aortic valve replacement. Participants in the Veterans Administration Cooperative Study on Valvular Heart Disease // *Circulation*. -1989.- Vol.80.-P. 165-76.
155. Lezzoni L.I. Risk adjustment for medical effectiveness research an overview of conceptual and methodological consideration. *Journal of the Investing in Medicine*. -1995.-Vol.43. P.136 - 143.
 156. Iskandrian A., Hakki A., Kotler M.//Value of echocardiography and nuclear techniques in assessment of valvular heart disease. *Carliovasc. Clin.*, 1986, 17(1). p. 181-200.
 157. Isaaq K, Bruntz J.F., Paris D., et al: Abnormal coronary flow velocity pattern in patients with left ventricular hypertrophy, angina pectoris, and normal coronary arteries: a transesophageal Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1994; 128:500.
 158. Lung B. Prognosis of valve replacement for aortic stenosis with or without coexisting coronary heart disease: comparative study/ B. lung, M.F. Drissi, P L. Michel at al. // *J. Heart Valve Dis.*-1993.-Vol.2.-P.430-439.
 159. Jamal H. Khan, Magnetti S., Davis E., Zhang J. Late outcomes of open heart surgery in patients 70 years or older // *Ann. Thorac. Surg.* - 2000. - Vol. 69. - P. 165-182.
 160. Jones E.L., Weintraub W.S., Craver J.M. et al. Interaction of age and coronary artery disease after valve replacement: implications of valve selection // *Ann. Thorac. Surg.* - 1994. - Vol. 58. - P. 378.
 161. Kaden J.J. Prevalence of atherosclerosis of the coronary and extracranial cerebral arteries in patients undergoing aortic valve replacement for calcified stenosis // *J. Heart Valve Dis.* - 2006. Vol. 15, №2.-P. 165- 168.
 162. Kannel W.B., McGee D., Gordon T.A. general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am. J. Cardiol* 1999; 38:46-51.
 163. Kannel W.B. Overview of atherosclerosis / W.B. Kannel // *Clin. J. Heart.* — 1998. - Vol. 20, Supple. 3. - P. 2-17.
 164. Keane J.F., Driscoll D.J., Gersony W.M., Hayes C.J., Kidd L., O'Fallon W.M., Pieroni D.R., Wolfe R.R., Weidmann W.H. Second natural history study of

- congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvar stenosis.
// *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 16-27.
165. Kim Rajappan, MA, MRCP; Omella E. Rimoldi, et al., Mechanisms of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Patients with Aortic Stenosis and Angiographically Normal Coronary Arteries / *Circulation*. 2002; 105:470.
166. Kirkeby-Garstad I., Sellevold O.F.M., Stenseth R. et al. Marked mixed venous desaturation during early mobilization after aortic valve surgery. *Anesth. Analg.*, 2004, Vol. 98, p. 311-317.
167. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Med.*, 2003, Vol. 115, p. 41-46.
168. Kobayashi K.J. Aortic valve replacement and concomitant coronary artery bypass: assessing the impact of multiple grafts // *Ann. Thorac. Surg.* -2007.- Vol. 83, №3.- P.969.
169. Kronmal R.A. Risk factor for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Circulation*. -2007.- Vol. 115, №21.-P.2722-2730.
170. Kouchoukos N. T. Should we still do the Ross operation in adults? / N. T. Kouchoukos // *Curr Opin Cardiol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 94- 98
171. Lung B., Drissi M., Michel et al. Prognosis of valve replacement for aortic stenosis with or without coexisting coronary heart disease: a comparative study // *J. Heart Valve Dis.* - 1993. - Vol. 2. -P. 430-439.
172. Lund O., Nielsen T.T., Pilegaard H.K. et al. The influence of coronary artery disease and bypass grafting on early and late survival after valve replacement for aortic stenosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1990. - Vol. 100. - P. 327-337
173. Lund O. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. Prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms / O. Lund, C. Flo, K. Jensen et al. // *Eur. Heart J.*- 1997.- Vol. 18.-P. 1977-1987.
174. Lund O. The influence of coronary artery disease and bypass grafting on early and late survival after valve replacement for aortic stenosis / O. Lund, T.T. Nielsen, H.K.

- Pilegaard, et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1990.-Vol. 100.- P.327.
175. Lye M. Heart failure in the elderly: a diastolic problem? // Eur.J. Heart Fail. - 2000. - №2.-p.133-136.
176. Lytle E.W., Cosgrove D.M., Gill C.C. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1988.- Vol.- 95.- P. 402.
177. Lytle B.W., Cosgrove D.M., Taylor P.C., Goormastic M., Stewart R.W., Golding L.A., Gill C.C., Loop F.D. Primary isolated aortic valve replacement. Early and late results. J Thorac Cardiovasc Surg. 1989; 97:675-694.
178. Lytle B.W. Aortic valve replacement and coronary bypass grafting for patients with aortic stenosis and coronary artery disease: early and late results// Eur. Heart J.- 1988.- Vol-9.-P.143-147 (Suppl.E).
179. Maier G.W., Wechsler A.S. Pathophysiology of aortic valve disease / Cardiac Surgery in the Adult / Ed. H. Edmunds. - N.Y.: McGraw Hill, 1997 - Chap. 28.
180. Melo J. Q. What are the limits for the Ross operation? / J. Q. Melo, M. Abecasis, J. P. Neves, M. Canada, et al. // Cardiovascular Surgery. – 1996. – Vol. 4. - P.526-529.
181. Monckerg J.G. Der normale histologische Bau und die Sklerose Aortenklappen. // Virchows Archiv fur pathologische und Physiology und fur Klinische Medizin, 1904,176,472.
182. Nishimura R. A. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines / R. A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, et al. // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. 521–643.
183. Nishimura R.A. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of dobutamin challenge in the catheterization laboratory / R.A. Nishimura, J.A. Grantham, H.M. Connolly at al./Y Circulation. - 2002.-Vol. 106. -P.809-813.
184. Nygaard H., Pulsen P.K., Hasenkan J.M. et al. Quantitation of the turbulent stress distribution downstream of normal, diseased and artificial aortic valves in humans // Eur. Cardiothorac.Surg.-1992-V.6-N1 1-p.609-617.;
185. Olsen M.N., Washtell K., Bella J.N. et al. Aortic valve sclerosis relates to

- cardiovascular events in patients with hypertension (LIFEsubstudy). - Am.J. Cardiol. -2005. -№95:1326.
186. Otto C.M., Pearlman A.S., Amsler L.C. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic filling in isolated valvular aortic stenosis. Am J Cardiol 1989; 63:313-316.
187. Otto C.M. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly/ C.M. Otto, B.K. Lind, D.W. Kitzman et al. // New Engl. J Med. - 1999. - Vol.341, №3. - P. 142-147.
188. Otto, C.M. Textbook of clinical Echocardiography// St. Louis.: W.B. Saunders Company. 2000. - 444 p
189. Palmiero P. Aortic valve sclerosis: is it a cardiovascular risk factor or a cardiac disease marker? // Echocardiography. - 2007, -Vol. 24, № 3.-P. 217-21.
190. Powell D.E., Lunick P.A., RoNcn Aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction // Arch. intern. Med. - 2000. - Vol. 160, №9.-P. 1337-1341.
191. Rao V. Aortic valve repair for adult congenital heart disease. A 22-year experience / V. Rao, G. S. van Arsdell, T. E. David, et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 40 – 43.
192. Rajamannan N.M. Experimental hypcholesterolemia induces apoptosis in the aortic valve // J. Heart Valve Dis.- 2001.-Vol. 10. -P. 371-374.
193. Rajamannan N.M., Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype // Circulation. - 2003-Vol. 107.-P. 2181-2184.
194. Rapp A.H., Hillis L.D., LangeR.A., Cigarroa J.E. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris // Amer. J. Cardiol. - 2001. -Vol. 87. № 10. -P. 1216-1217.
195. Reichek N. и Devereux R.B. // Circulation. 1981.V.63.P. 1391-1398.
196. Rosenhek R. // Eur.Heart J. 2004. V.25.Xs3. P. 199-205.
197. Ross R.S. Right ventricular hypertension as a cause of precordial pain. Am Heart J 1961; 61:134-5.
198. Roberts W.C., Ko J.M. Frequency by decades of unicuspid, dicuspid, and tricuspid

- aortic valve in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005; 111:920-5. Tm.
199. Rosenhek R., Binder T., Porenta G. et al. Predictors of outcome in severe asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611-7.
 200. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *Engl. J. Med.* 1987; 317: 91-8.
 201. Sievers H. H. Major adverse cardiac and cerebrovascular events after the Ross procedure. A report from the German-Dutch Ross registry / H. H. Sievers, U. Stierle, E. I. Charitos, et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 216 – 223.
 202. Simon A. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness/A. Simon, A. Castro, J.C. Kaski // *J. Rev. Esp. Cardiol.* - 2001. - Vol.54, № 2. - P.211-217.
 203. Stable E. Early results of aortic valve replacement with or without concomitant coronary artery bypass grafting/ E. Stahle, R. Bergstrom S.O., Nystrom, H.E. Hansson//*Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1991. Vol.-P.29-35.
 204. Stephan P.L, Henry A.C. Ill, Hebel R.F. Jr, Whiddon L, Roberts W.C. Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting, and magnitude of left ventricular-systemic arterial peak systolic gradient in adults having aortic valve replacement for isolated aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 1997; 79:166-72.
 205. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. *J Amcoll Cardiol* 1997; 29:630-4.
 206. Stulak J. Spectrum and outcome of reoperations after the Ross procedure / J. Stulak, M. Burkhart, et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 1153 - 1158
 207. Sundt T.M., Murphy S.F., Barzilai B. et al. Previous coronary artery bypass grafting is not a risk factor for aortic valve replacement II *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 64.-P. 651.
 208. Tarantini J. Aortic valve replacement for aortic regurgitation and stenosis in patients with severe left ventricular dysfunction // *Eur. J. Cardiothorac.Surg.*-2003.-Vol.23.-

- P. 703-709.
209. Tam J.W., Masters R.G., Burwash LG. et al. Management of patients with mild aortic stenosis undergoing coronary artery bypass grafting // *Ann. Thorac. I Surg.* —1998. —Vol. 65.-P. 1215.
 210. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluations, annul treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 3143-3146.
 211. Tomomi G. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress M. Masataka // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* - 2006. - 26. - P. 1439.
 212. Urso S., Sadaba R., Greco E., et.al. One-hundred aortic valve replacements in octogenarians: outcomes and risk factors for mortality. // *J. Heart Valve Dis.-* 2007.- Vol. 16, №2 -P. 139-144.
 213. Verhoye J.P., Merlicco F., Samil I.M et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis after previous coronary artery bypass grafting: could early reoperation be prevented? // *J. Heart Valve Dis.-*2006.- Vol. 15, №4 -P.474-478.
 214. Vural P. Antioxidant defense in recurrent abortion // *Clin. Chim. Acta.* - 2005,295:169-177.
 215. Wenzel, R.R. Endothelin-1 receptor antagonist inhibits angiotensin II and noradrenalin in man // *Br. J. Pharmacol.* - 2001. -Vol. 52.-P. 151-157.
 216. World health organization. Obesity preventing and managing the global epidemic. WHO Report. - Geneva, 1999. - 34p.
 217. Yap C.H., Sposato L., Akowuah E., et.al. Contemporary results show repeat coronary artery bypass grafting remains a risk factor for operative mortality. // *J. Heart Valve Dis.,* 2007, V 87, P.1386-1391.
 218. Zeiher A.M. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dye function with different early of coronary atherosclerosis // *Circulation.* - 1991. - Vol.83. -P.391- 401.