

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Институт хирургии имени А.В.Вишневого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Вачев Сергей Алексеевич

**Аорто-ассоциированные осложнения
после операции протезирования аортального клапана**

Специальность: 14.01.26 «Сердечно-сосудистая хирургия»

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Директор ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского"
Лауреат Государственной премии РФ
Заслуженный деятель науки РФ
Белов Юрий Владимирович

Москва

2016

Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
I. Актуальность проблемы.....	5
II. Цель и задачи исследования.....	7
III. Объём и методика исследования.....	8
IV. Научная новизна.....	9
V. Практическая значимость.....	10
VI. Реализация работы.....	10
VII. Апробация работы.....	10
VIII. Основные положения работы, выносимые на защиту.....	11
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Строение и функция восходящего отдела аорты.....	12
1.1.1 Анатомическое строение и функция восходящего отдела аорты.....	12
1.1.2 Гистологическое строение восходящего отдела аорты.....	15
1.2. Патология аортального клапана у взрослых.....	18
1.2.1 Варианты патологии аортального клапана у взрослых.....	19
1.2.2 Клиника и диагностика патологии аортального клапана.....	20
1.2.3 Показания и способы протезирования аортального клапана.....	22
1.2.4 Техника открытого протезирования аортального клапана каркасным протезом.....	23
1.3. Аорто-ассоциированные осложнения в отдалённом периоде после протезирования аортального клапана.....	24
1.3.1 Определение понятия и частота развития «аорто-ассоциированных осложнений».....	24
1.3.2 Причины развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования аортального клапана.....	26
1.3.3 Диагностика патологии восходящего отдела аорты.....	33
1.3.4 Показания к реконструкции и протезированию сегментов восходящего отдела аорты.....	34
1.4. Хирургическое лечение пациентов с показаниями к протезированию аортального клапана и наличием предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений.....	36
1.4.1 Тактика хирургического лечения пациентов с патологией аортального клапана и наличием предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений.....	36
1.4.2 Технические варианты одномоментного протезирования аортального клапана и восходящего отдела аорты.....	38
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	41
2.1 Общая характеристика пациентов.....	41
2.2 Методы исследования.....	44
2.3 Этапы выполненного исследования.....	46

2.3.1	Ретроспективный этап исследования	46
2.3.2	Промежуточные результаты ретроспективного этапа исследования.....	50
2.3.3	Проспективный этап исследования	53
2.3.4	Деление пациентов на группы.....	56
2.3.5	Выделение пациентов «чистой линии» из группы сравнения и из основной группы	61
2.4	Методы лечения.....	64
2.5	Статистическая обработка полученного материала	79
Глава 3. Полученные результаты		82
3.1	Аорто-ассоциированные осложнения после протезирования аортального клапана.....	82
3.2	Результаты оперативного лечения больных группы сравнения и основной группы.....	94
3.3	Результаты применения технологии укрепления стенки некоронарного синуса Вальсальвы некоронарной створкой аортального клапана	98
Глава 4. Обсуждение		102
4.1	Значимость различных предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений.....	102
4.2	Обоснованность и техника выполнения одномоментного протезирования аортального клапана и восходящего отдела аорты	107
Выводы.....		110
Практические рекомендации		111
Список литературы.....		112

Список сокращений

95%ДИ – 95% доверительный интервал

АК – аортальный клапан

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАК – двухстворчатый аортальный клапан

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

ЭХОКГ – эхокардиография

Введение

I. Актуальность проблемы

Предупреждение развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после операции протезирования аортального клапана (АК) относится к числу нерешённых задач современной сердечно-сосудистой хирургии. Открытыми остаются вопросы как определения предикторов развития этих осложнений, так и выбор тактики хирургического лечения пациентов с выявленными в дооперационном периоде предикторами. Наиболее изученными на сегодняшний день предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК являются такие как двухстворчатое строение аортального клапана (ДАК), гипертоническая болезнь (ГБ), дилатация корня аорты и восходящего её отдела, нарушение конфигурации аорты и сахарный диабет (СД). При этом значимость каждого из предикторов остаётся предметом дискуссии [41, 45, 55, 60, 85, 116, 117, 127, 146, 147, 162, 165, 166, 192, 202, 205, 211, 227, 230, 279, 282].

Так, связь ДАК и повышенным, в сравнении с трёхстворчататым строением АК, риском развития аневризмы восходящего отдела аорты и расслоения аорты А типа по Стенфордской классификации отмечена многими авторами [39, 74, 131, 233, 254].

По данным L.Svensson и соавт. [74] 15% пациентов с расслоением аорты А типа по Стенфордской классификации имеют ДАК.

По данным Russo и соавт. [39] повторная операция в связи с развитием расслоения аорты А типа по Стенфордской классификации потребовалась 10% пациентов после протезирования ДАК.

В то же время Girdauskas и соавт. [176] указывают на то, что в течение 15 лет после протезирования АК по причине его стеноза, риск развития аорто-ассоциированных осложнений одинаково низок как у пациентов с трёхстворчатым АК, так и у пациентов с ДАК.

Abdulkareem и соавт. [115], Lee и соавт. [172], Hardikar и соавт. [144], Sundt и соавт. [240] также призывают к более взвешенному подходу при предоперационной оценке ДАК в качестве предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК.

Связь между ДАК и развитием аорто-ассоциированных осложнений объясняется наличием патологии структуры стенки аорты [7, 103, 148, 151, 155, 167, 254, 267].

Существуют две основные теории возникновения патологии стенки аорты при ДАК – эмбриологическая и гемодинамическая [167, 267].

Сторонники эмбриологической теории в своих рассуждениях опираются на тот факт, что

ДАК – это врождённая патология, связанная с нарушением эмбриогенеза. Так как у створок АК, всего корня аорты в целом и тубулярного сегмента восходящего отдела аорты зачатки развития являются общими, то резонным является предположение о том, что нарушение развития какого-либо одного из элементов восходящей аорты является индикатором патологии развития и остальных её элементов. Кроме того, как было показано некоторыми исследователями, имеется общность между гистологическим строением аорты у пациентов с синдромом Марфана и у пациентов с ДАК [128, 155, 167, 267].

Сторонники гемодинамической теории указывают на то, что при ДАК трансвальвулярный поток крови в систолу значительно отличается от нормального и имеет характеристики, приближающиеся к таковым при стенозе АК, вследствие чего стенка восходящего отдела аорты испытывает избыточную нагрузку. При этом нарушение гистологической структуры стенки восходящего отдела аорты объясняется постоянной гемодинамической её травматизацией [53, 167, 215, 267].

Несмотря на многочисленные исследования, результатом которых стало подтверждение наличия аортопатии у пациентов с ДАК, вопрос о том, считать ли ДАК предиктором развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после его протезирования остаётся открытым [115, 131, 144, 172, 176, 178, 219, 220, 224, 226, 233, 240, 254].

Увеличение диаметра аорты и нарушение её конфигурации можно рассматривать как в качестве индикатора наличия у пациента патологии стенки аорты, так и в качестве предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений. С одной стороны, в отсутствие гистологических изменений в стенке аорты её дилатация развиваться не будет, с другой стороны, при увеличении диаметра аорты, происходит возрастание и неравномерное распределение напряжения на её стенке, что в свою очередь приводит к увеличению риска развития аорто-ассоциированных осложнений [65, 98, 157, 179, 182, 232, 280].

Несмотря на то, что связь между увеличенным диаметром аорты и развитием аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК признаётся многими исследователями, открытыми остаются вопросы определения понятия «дилатация» аорты и то, какой диаметр необходимо считать показанием к её протезированию [115, 192, 242].

Хроническое, прогрессирующее с течением времени течение ГБ является независимым фактором риска развития расслоения восходящего отдела аорты. Многочисленными исследователями было установлено, что при ГБ происходит изменение микроструктуры стенки аорты, заключающееся в изменении количества, качества и пространственного расположения соединительнотканых элементов. Вследствие этих изменений ухудшаются прочностные характеристики стенки аорты и, как следствие, могут развиваться аорто-ассоциированные осложнения [60, 85, 117, 162, 165, 193, 205, 211, 227, 279].

СД, равно как и ГБ, является независимым фактором развития аортопатии как частного от системной макроангиопатии. Как следствие, у пациентов с сахарным диабетом увеличивается вероятность формирования аорто-ассоциированных осложнений [45, 55, 116, 150, 211].

Радикальной мерой по предотвращению развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК следует считать расширение объёма оперативного вмешательства в пользу одномоментного протезирования восходящего отдела аорты. Однако, в связи с тем, что роль каждого конкретного предиктора в развитии аорто-ассоциированных осложнений после протезирования АК не установлена, вопрос о необходимости расширения объёма операции при протезировании АК остаётся спорным [74, 98, 226, 232, 242].

При этом следует отметить, что большинство авторов сходятся во мнении относительно тяжести повторного оперативного вмешательства при развитии аорто-ассоциированных осложнений после предшествующего протезирования АК [176, 208, 217].

Вторым дискуссионным вопросом оперативного вмешательства при протезировании АК и восходящего отдела аорты являются различные технические аспекты выполнения этого вмешательства. Основным предметом дискуссии при определении общего объёма операции протезирования АК при наличии у пациента факторов риска развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после операции является необходимость выбора между сохранением корня аорты и протезированием корня аорты частично (например, протезирование некоронарного синуса Вальсальвы) либо протезированием всего корня аорты. Причиной дискуссии является возможное развитие аневризмы корня аорты в отдалённом периоде после операции [58, 132, 171, 241].

Таким образом, следует признать, что вопросы определения показаний к общему объёму операции при протезировании АК у пациентов с факторами риска развития аорто-ассоциированных осложнений, также как и отдельные элементы техники её выполнения, остаются нерешёнными.

II. Цель и задачи исследования

Цель исследования

Улучшить отдалённые результаты операции протезирования аортального клапана посредством определения общего объёма хирургического вмешательства у больных с выявленными различными предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений.

Задачи исследования

1) Определить частоту развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после операции протезирования аортального клапана у пациентов с наличием предикторов развития этих осложнений;

2) Уточнить значимость отдельных предикторов и различных их сочетаний в развитии аорто-ассоциированных осложнений;

3) Разработать способ укрепления некоронарного синуса Вальсальвы при его дилатации во время выполнения раздельного протезирования аортального клапана и тубулярного сегмента восходящего отдела аорты;

4) Сравнить результаты двух тактических подходов к хирургическому лечению пациентов с патологией аортального клапана и наличием предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений и обосновать общий объём операции у этих больных.

III. Объём и методика исследования

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пенза).

Она основана на результатах комплексного обследования и хирургического лечения 268 больных, у которых были установлены показания к операции протезирования АК. Общим для всех пациентов, включенных в исследование, было наличие выявленных до операции факторов риска развития аорто-ассоциированных осложнений.

Работа состояла из двух этапов.

Первый этап – ретроспективный. На этом этапе были изучены результаты хирургического лечения 216 пациентов, которым выполнялась операция протезирования АК. Общим для всех больных было то, что им не выполнялось вмешательство на восходящем отделе аорты. Обследование этих пациентов в послеоперационном периоде выполнялось в сроки от 12 до 66 месяцев. Объектом исследования было состояние восходящего отдела аорты. Конечной точкой наблюдения за пациентами было развитие клинически значимых событий. Клинически значимыми событиями считали развитие аорто-ассоциированных осложнений: расслоение аорты А типа по Стенфордской классификации, формирование аневризмы какого-либо сегмента восходящего отдела аорты, прогрессирующую с течением времени дилатацию восходящего отдела аорты.

Второй этап исследования – проспективный. На этом этапе производилось изучение

непосредственных и отдалённых результатов операции одномоментного протезирования АК и восходящего отдела аорты у 52 пациентов. Общим для всех больных было то, что при наличии показаний к протезированию АК у каждого из них до операции было выявлено два и более фактора риска развития аорто-ассоциированных осложнений.

Обследование пациентов заключалось в сборе анамнеза, выполнении трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии (ЭХОКГ) и в выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в режиме ангиографии с трёхмерной реконструкцией грудного отдела аорты.

Для обработки полученного материала были использованы одномерные и многомерные методы статистического анализа. Средние величины представлены в виде $M \pm SD$. Определение статистической значимости различий между сравниваемыми группами произошло t-тестом для независимых групп с определением величины эффекта (доля вариабельности зависимой переменной, которая может объясняться независимой) и тестом Mann-Whitney. Данные имеющие категориальное выражение сравнивались при помощи « χ -квадрат» теста (критерий « χ -квадрат»). Свобода от развития клинически значимого события в отдалённые сроки после выполнения протезирования АК оценивалась с помощью метода Kaplan-Meier. Анализ взаимосвязи между предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений производился методом корреляции с использованием меры подобия Рассела и Рао. Влияние изучаемых предикторов на развитие аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК оценивалось с помощью логистического регрессионного анализа. Критический уровень значимости α был принят за 0,05.

IV. Научная новизна

Доказана необходимость дооперационной комплексной оценки всех выявленных у больного предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений перед выполнением операции протезирования аортального клапана.

Уточнены показания к одномоментному протезированию некоронарного синуса Вальсальвы и тубулярного сегмента восходящего отдела аорты у пациентов с показаниями к протезированию аортального клапана.

Разработан и внедрён в практику способ укрепления стенок синусов Вальсальвы при протезировании аортального клапана и одномоментном протезировании восходящего отдела аорты (патент РФ № RU2511457 от 10.04.2014).

Уточнены показания к одномоментному протезированию тубулярного сегмента восходящего отдела аорты у пациентов с показаниями к протезированию аортального клапана.

V. Практическая значимость

Исследование выполнялось с соблюдением принципов доказательной медицины. Установлено, что при наличии у пациента показаний к протезированию аортального клапана и предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений, каждый предиктор, существующий изолированно, не оказывает влияния на развитие этих осложнений в отдалённом периоде операции протезирования аортального клапана. При этом наличие двух и более предикторов, один из которых относится к категории «причина» (гипертоническая болезнь III степени, сахарный диабет, двухстворчатый аортальный клапан), а второй – к категории «последствие» (дилатация аорты, нарушение конфигурации восходящего отдела аорты), приводит к формированию этих осложнений. С практической точки зрения для исключения развития этих осложнений необходимо до операции протезирования аортального клапана обследовать больных на наличие предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений. При выявлении сочетания предикторов-причин и предикторов-последствий больному показано операцию протезирования аортального клапана дополнять протезированием восходящего отдела аорты.

Применение разработанного способа укрепления стенки синусов Вальсальвы позволяет выполнять реконструкцию некоронарного синуса Вальсальвы без дополнительного его выделения из окружающих тканей, без его иссечения и протезирования, а следовательно снижает риск развития интра- и послеоперационных кровотечений.

VI. Реализация работы

Предлагаемый в работе алгоритм определения тактики хирургического лечения пациентов с показаниями к протезированию аортального клапана, а также способ укрепления стенки синусов Вальсальвы внедрены в практику работы ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г.Пенза).

VII. Апробация работы

Основные положения работы доложены на XVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2012); XIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2013); XX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2014); AATS Aortic Symposium (New York, NY, USA, 2014, May); V Международном конгрессе

«Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2015); 33rd Cardiovascular Surgical Symposium (Zürs, Austria, 2015).

VIII. Основные положения работы, выносимые на защиту

- 1) Значимость различных предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений;
- 2) Обоснованность и техника выполнения одномоментного протезирования аортального клапана и восходящего отдела аорты.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Строение и функция восходящего отдела аорты

1.1.1 Анатомическое строение и функция восходящего отдела аорты

Аорта – самая крупная артерия большого круга кровообращения. [16, 18]. Аорта является непосредственным продолжением выводного тракта левого желудочка [36]. Границей между полостью левого желудочка и полостью аорты, принято считать комплекс структур образующих АК [35, 36, 235, 278].

С клинической точки зрения восходящая аорта (*aorta ascendens*, лат.) состоит из нескольких отделов. Начальным отделом восходящей аорты является луковица аорты (*bulbus aortae*, лат) [18]. Отдел, находящийся между луковицей аорты и дугой аорты носит название «тубулярный сегмент восходящего отдела аорты». Границей между тубулярным сегментом восходящего отдела аорты и луковицей аорты является надклапанный гребень (*crista supravulvaris* (лат.)). Однако, в современной клинической литературе применительно к образованиям, расположенным между началом луковицы аорты и надклапанным гребнем чаще употребляется термин «корень аорты» («*aortic root*» (англ.)). Надклапанный гребень принято называть «синотубулярным соединением» (*sinotubular junction*, англ.). Также вместо термина «синотубулярное соединение» используется термин «синотубулярный гребень» [1, 6, 13, 36, 47, 76, 92, 152, 235, 278].

Анатомически корень аорты является продолжением выводного тракта левого желудочка [249].

Проксимальной границей корня аорты является базальное кольцо, дистальной – синотубулярный гребень [37].

Базальное кольцо – условная окружность, проведённая через нижние точки полулунных оснований створок АК. Анатомически базальное кольцо представлено миокардом левого желудочка. Нередко базальное кольцо называют «фиброзным кольцом АК». В действительности же анатомическим и гистологическим фиброзным кольцом АК является корonoобразная структура в норме образованная тремя полулунными линиями прикрепления створок АК [1, 8, 37, 256, 278].

В норме в корне аорты различают следующие анатомические структуры [36, 37, 76, 92, 249, 255]:

- 1) Желудочково-аортальное соединение – анатомически детерминированная граница между миокардом и стенкой аорты;

2) Три полулунных линии прикрепления створок АК к стенке корня аорты (основания створок АК);

3) Три комиссуры АК – точки слияния двух соседних полулунных линий прикрепления створок АК;

4) Три створки АК;

5) Три синуса аорты (синусы Вальсальвы [5]) – расширения стенки аорты соответствующие створкам АК и ограниченные полулунными линиями их прикрепления.

б) Подкомиссуральные треугольники (пространства Генле [5]) – треугольники, сторонами которых являются соседствующие основания створок АК, а основанием – базальное кольцо.

7) Синотубулярный гребень - чётко дифференцируемый валик, соответствующий окружности проведённой через вершины комиссур АК.

По отношению к другим структурам корня аорты, линии прикрепления створок АК и синотубулярный гребень являются образованиями, содержащими в себе наибольшее количество соединительной ткани. Именно эти образования выполняют функцию каркаса корня аорты [1, 8, 37, 235, 278].

Подкомиссуральные треугольники являются продолжением выводного тракта левого желудочка. Плоскость анатомического желудочково-аортального соединения пересекает подкомиссуральные треугольники. Несмотря на то, что плоскость эта перпендикулярна плоскости базального кольца, корень аорты погружен в миокард левого желудочка неравномерно, поэтому анатомически и гистологически все три подкомиссуральных треугольника разнородны [104, 243, 248].

Подкомиссуральный треугольник между левым коронарным и некоронарным синусами является частью митрально-аортального продолжения. В этой зоне корень аорты не погружен в миокард левого желудочка. [1, 104, 243, 248].

Подкомиссуральный треугольник между некоронарным и правым коронарным синусами Вальсальвы является непосредственным продолжением мембранозной части межжелудочковой перегородки. Данный подкомиссуральный треугольник погружен в миокард лишь на $1/3 - 1/2$ [104, 243, 248].

Подкомиссуральный треугольник между правым коронарным и левым коронарным синусами в большей степени, чем остальные два, погружен в миокард левого желудочка. Фиброзная ткань имеется только в верхней его трети, ближе к комиссуре АК [104, 243, 248].

С функциональной же точки зрения подкомиссуральные треугольники принадлежат корню аорты, и, являясь дополнительными центрами «жесткости» (точками опоры), они играют важную роль в поддержании стабильности всего корня аорты в целом [36, 37, 104, 243, 278].

Синусы Вальсальвы – это расширения корня аорты, соответствующие створкам АК. Синусы Вальсальвы выполняют ряд важных функций. Во-первых, во время систолы левого желудочка, они обеспечивают свободное пространство позади открытых створок АК таким образом, чтобы последние не закрывали полностью устья коронарных артерий. Во-вторых, обратный ток крови из аорты, в конце систолы левого желудочка попадая в синусы, создаёт завихрения позади створок, чем обеспечиваются условия для быстрого их закрытия. Кроме того, синусы Вальсальвы выполняют амортизационную функцию, равномерно распределяя нагрузку создаваемую столбом крови в аорте и направляя поток крови таким образом, чтобы давление на стенку корня аорты было минимальным. Так же следует сказать и о том, что наличие синусов Вальсальвы исключает травму створок АК, так как в норме, во время систолы левого желудочка, створки не ударяются о стечку аорты [27, 87, 107, 109, 216].

Синотубулярный гребень – чётко дифференцируемый валик, соответствующий окружности проведённой через вершины комиссур АК. Как и полулунные линии прикрепления створок АК с образованными ими комиссурами АК синотубулярный гребень является местом концентрации соединительной ткани, что обуславливает его функцию – сам по себе синотубулярный гребень имеет критическую значимость в поддержании комиссур АК [152, 249].

Синотубулярный гребень вместе с фиброзным «кольцом» АК образуют фиброзный скелет корня аорты [1, 8, 36].

Тубулярный сегмент восходящего отдела аорты – данный отдел не имеет своего названия в современной международной анатомической номенклатуре. Однако, в литературе ориентированной на клиницистов, термин «тубулярный сегмент восходящего отдела аорты» (*tubular part of ascending aorta, tubular ascending aorta, англ.*) используется для обозначения той части восходящей аорты, которая располагается в промежутке между синотубулярным соединением и началом дуги аорты [76, 92, 152, 246].

По всей видимости, первым кто описал функционирование корня аорты, был Леонардо Да Винчи [10, 221].

Современные исследования подтверждают результаты работы итальянского учёного [1, 8, 13, 27, 36, 37, 87, 107, 235, 243, 249].

В число основных функций корня аорты входят такие, как:

- 1) Проведение крови из полости левого желудочка в полость восходящего отдела аорты.
- 2) Придание току крови ламинарного характера.
- 3) Динамическая минимизация сопротивления току крови (вне зависимости от давления выброса крови из левого желудочка, частоты сердечных сокращений и прочих физиологических параметров).

- 4) Оптимизация коронарной перфузии.
- 5) Образование «затвора» между полостью левого желудочка и полостью аорты.
- 6) Формирование каркаса для створок АК.
- 7) Подавление избыточного давления и редукция напряжения стенки аорты, возникающие во время поступления крови в аорту и закрытия АК.
- 8) Ограничение контакта створок АК со стенкой АК во время систолы левого желудочка [27, 71, 87, 248].

Коронообразное фиброзное «кольцо» АК, синусы Вальсальвы, подкомиссуральные треугольники, а также синотубулярное соединение, комиссуры и створки АК находятся в постоянном взаимодействии друг с другом, что обеспечивает оптимальное функционирование всего корня аорты в целом. Это хорошо скоординированное динамическое взаимоотношение имеет критическое значение для формирования ламинарного потока крови в тубулярном сегменте восходящего отдела аорты, для коронарной перфузии, для распределения нагрузки и уменьшения травматизации створок АК и для функции левого желудочка. Однако все эти свойства проявляются в полной мере лишь при условии нормального анатомического строения корня аорты. [27, 68, 69, 107, 221, 248, 252, 253, 258].

1.1.2 Гистологическое строение восходящего отдела аорты

Каждая структура восходящего отдела аорты имеет своё, отличное от других гистологическое строение [180].

Гистологическая структура корня аорты на сегодняшний день изучена достаточно подробно [109, 145, 169, 180, 185, 261].

«Кольцо» АК представляет собой «коронообразную» структуру образованную тремя полулунными линиями прикрепления створок АК и комиссурами. Оно представлено коллагеновой тканью и является гистологической границей между выводным трактом левого желудочка и аортой. В этой зоне коллагеновые волокна «вклиниваются» в ткань между желудочком и аортой. Распространяющаяся от этой границы ткань имеет различную гистологическую структуру: в сторону желудочка - эндокард, в сторону аорты – стенка синусов Вальсальвы. Кровоснабжение «кольца» АК осуществляется расположенными в его толще микрососудами [185].

Сила, действующая на «кольцо» АК, в первую очередь передаётся на систему коллагеновых фибрилл его образующих. Большинство этих фибрилл берут своё начало в комиссурах АК. Здесь волокна коллагена пронизывают как медиальный слой, откуда они берут своё начало, так и интиму. В медиальном слое комиссур АК коллагеновые волокна имеют

радиальное направление. Именно такое устройство «кольца» АК обеспечивает оптимальную передачу нагрузки от створок АК на стенку аорты [201].

Анатомически подкомиссуральные треугольники являются частью выводного тракта левого желудочка. Каждый из них имеет различную гистологическую структуру [185, 201, 243].

Подкомиссуральный треугольник между левым коронарным и некоронарным синусами Вальсальвы гистологически идентичен строению митрального клапана [185, 201, 243, 248].

Подкомиссуральный треугольник между некоронарным и правым коронарным синусами Вальсальвы является непосредственным продолжением мембранозной части межжелудочковой перегородки, и, так же как и она, состоит из фиброзной ткани [243, 248].

Подкомиссуральный треугольник между правым коронарным и левым коронарным синусами Вальсальвы, практически полностью погружен в миокард левого желудочка. В связи с этим максимальной концентрации фиброзная ткань достигает только в верхней его трети, ближе к комиссуре АК [243, 248].

По данным Dreger S.A. и соавт. (2003) подкомиссуральные треугольники корня аорты принимают активное участие в его функционировании посредством выработки клетками, входящими в их состав цитоскелетных и сократительных белков – виментина, десмина и гладкомышечного α -актина [154].

Большая часть всех трёх синусов Вальсальвы также как и стенка аорты состоит из трёх слоёв разделённых между собой эластическими мембранами – из интимы, меди и адвентиции. Внутренний слой (интима) состоит из эндотелиальных клеток имеющих расположение, соответствующее ходу аорты. Волокна субэндотелиальной соединительной ткани имеют направление аналогичное направлению эндотелиальных клеток. Субэндотелий отделён от интимы внутренней эластической мембраной. Медиальный слой состоит из циркулярно-направленных структур: гладкомышечные клетки, эластические волокна, волокна коллагена типа II и III, а также протеогликаны. Адвентиция – наружный слой корня аорты – отделена от медиального слоя наружной эластической мембраной. Аналогично интима структурные элементы адвентиции имеют продольное направление и кроме прочих содержат волокна коллагена I типа. Несмотря на то, что структурно стенка синусов Вальсальвы аналогична стенке восходящего отдела аорты, она, всё же, значительно тоньше [51, 109].

Несмотря на то, что структурно синусы Вальсальвы состоят из одних и тех же элементов, строение их различно. В первую очередь различия в строении синусов связаны с наличием устьев коронарных артерий. Устья коронарных артерий в синусах Вальсальвы представлены фиброзными кольцами, по гистологической структуре напоминающими сухожилия. Соединительнотканые волокна вокруг устьев расположены радиально. Благодаря такому строению, а также благодаря тому, что давление кровяного столба на стенку

коронарных синусов меньше вследствие поступления крови в коронарные артерии коронарные синусы Вальсальвы имеют большую, чем некоронарный синус устойчивость к деформациям [87, 145, 253].

Синотубулярный гребень состоит из тех же структурных элементов, что и корень аорты, однако имеет большую толщину, что позволяет определять его как дистальную границу корня аорты [36, 180].

Створки АК с обеих сторон покрыты эндотелиальными клетками. Со стороны левого желудочка поверхность АК гладкая. Со стороны аорты эндотелиальный слой имеет гребенчатую структуру. Единственным отличием эндотелия покрывающего створки АК от эндотелия в других участках сердечно сосудистой системы заключается в том, что на створках АК он расположен поперечно относительно потока крови, в то время как в других местах в соответствии с направлением потока крови [106, 109]. В промежутке между желудочковым и аортальным слоями эндотелия расположены пять соединительнотканых слоёв: *lamina ventricularis*, *lamina radialis*, *lamina spongiosa*, *lamina fibrosa* и *lamina arterialis* [261]. Эластические и коллагеновые волокна этих слоёв имеют преимущественно однонаправленное упорядоченное расположение. Все волокна механически соединяются друг с другом образуя сотообразную или губчатую структуру. Такая структура удерживает ориентацию коллагена и поддерживает его геометрию во время действия внешней силы [31, 70, 228, 229, 272]. *Lamina arterialis* содержит радиально расположенные грубые пучки коллагеновых волокон которые формируют макроскопически видимые складки, параллельные свободному краю створок. Подобная организация соединительной ткани способствует передаче нагрузки свободного края створок АК на стенку корня аорты [70, 78, 89, 90, 185, 201, 269]. Кроме того в створках АК присутствуют так называемые интерстициальные клетки. Первоначально эти клетки описывались как гладкомышечные [61, 62]. Однако в ходе последующих исследований было установлено, что эти клетки имеют функции, как гладкомышечных клеток, так и фибробластов [134]. На сегодняшний день для обозначения этих клеток используется термин «миофибробласты» [121].

Питание створок АК осуществляется как через микрососуды расположенные в толще его ткани, так и посредством диффузии [275, 276]. Плотность микрососудистого русла зависит от толщины створок и увеличивается к их основанию. Это свидетельствует о том, что метаболическая активность створок АК выше, чем могла бы быть обеспечена только диффузией [197, 275, 276].

С гистологической точки зрения тубулярный сегмент восходящего отдела аорты относится к артериям эластического типа. Стенка тубулярного сегмента восходящего отдела аорты состоит из трёх слоёв – интимы, меди и адвентиции. Основными компонентами стенки

аорты являются гладкомышечные клетки, коллагеновые нити (collagen fibrils) и эластические волокна (elastic fibers) [236].

Белки коллаген и эластин являются элементами определяющими прочность и жёсткость стенки аорты. Эластин формирует упругие ламеллы, которые расположены между гладкомышечными клетками. Коллаген окружает гладкомышечные клетки и эластин [80].

Коллаген является ключевым элементом внеклеточного матрикса. Он обеспечивает жёсткость стенки аорты. Было показано, что без него жёсткость стенки аорты уменьшается примерно в 50 раз [181].

Механические свойства стенки аорты зависят не только от элементов, её составляющих, но также и от пространственного расположения и взаимоотношения этих элементов. Расположение и взаимоотношение структурных составляющих стенки аорты зависят от адгезивных протеинов экстрацеллюлярного матрикса и их мембранных рецепторов [186].

В аорте человека основная масса коллагена представлена типами I и III. По различным оценкам масса коллагена этих типов по отношению к коллагену аорты в целом достигает 80-90% [225, 236, 257, 265]. Также в стенке аорты коллаген в незначительном количестве представлен типами IV, V, VI, VIII [225].

По всей видимости, коллаген является важнейшим элементом стенки аорты, обеспечивающим её прочность [33, 80, 93, 95, 181, 188, 198]. Общее количество коллагена, количественное взаимоотношение его типов и его качество переменны. Влияние на это взаимоотношение оказывают такие факторы как старение организма, половые гормоны, ГБ [34, 40, 60, 79, 80, 83, 85, 162, 165, 282, 283].

1.2. Патология аортального клапана у взрослых

Изучением проблем патологии аортального клапана, прогнозирования развития аорто-ассоциированных осложнений после операции протезирования АК, а также изучением проблемы повторных операций у пациентов с развившимися осложнениями занимались такие отечественные и зарубежные учёные как: Б.А.Константинов, Ю.В.Белов, М.Л.Семеновский, С.Л.Дземешкевич, Р.М.Муратов, Э.Р.Чарчян, Р.Н.Комаров, В.В.Соколов, А.М.Чернявский, С.F.Russo, К.Matsuyama, R.R.Davies, M.A.Coady, E.Girdauskas, K.Disha, H.H.Raisin, K.P.Cohoon, L.G.Svensson, M.Wheat, W.Wolfe, С.Hufnagel и др. [1, 2, 3, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 17, 19, 21, 22, 23, 24, 39, 50, 74, 118, 167, 176, 184, 189, 190, 191, 192, 196, 212, 219, 251, 277, 281 и др.].

1.2.1 Варианты патологии аортального клапана у взрослых

Этиология различных форм поражения АК у взрослых многофакторна и включает в себя как врождённые (различные нарушения морфологии клапана, дефект межжелудочковой перегородки, дисплазии соединительной ткани), так и приобретённые (ревматизм, инфекционный эндокардит и др.) заболевания [4, 8, 11, 108, 141, 245, 274].

При этом необходимо отметить, что большинство пороков АК в основе своей имеют врождённые аномалии его развития, однако клинически они проявляются в основном у взрослых [8, 59].

Вне зависимости от этиологии принципиально существует два патологических функциональных состояния АК, которые обуславливают клиническую картину

- 1) Стеноз АК;
- 2) Недостаточность АК [8, 141].

Нередко оба состояния сочетаются. Например, при выраженном кальцинозе АК коаптация его створок нарушена, вследствие чего в диастолу формируется струя регургитации крови в полость левого желудочка из просвета восходящей аорты. В этой ситуации при инструментальном обследовании будут наблюдаться и стеноз и недостаточность. При этом клиническая картина будет обусловлена тем состоянием, которое имеет наибольшую функциональную значимость [8].

Стеноз АК по распространённости занимает первое место среди всех клапанных пороков сердца [29, 81, 108, 141].

Наиболее частой этиологической причиной стеноза АК являются инволюционные его изменения [8, 108, 141]. «Основой» для инволюции АК зачастую является врождённая патология. Так, например, наиболее частым осложнением ДАК у взрослых является его кальцификация и стеноз [8, 11, 72, 82, 174, 194, 237].

Патологическая анатомия створок АК при заболеваниях, приводящих к его стенозу различна. Однако функциональные изменения всегда одинаковы и обусловлены уменьшением площади отверстия АК [8, 274].

Изолированная недостаточность АК встречается значительно реже, чем стеноз. Аортальная недостаточность может быть острой и хронической. Острая аортальная недостаточность может развиваться вследствие отрыва створок (например, при инфекционном эндокардите), при расслоении аорты. Среди причин, приводящих к хронической изолированной недостаточности АК, на первом месте по частоте встречаемости находится нарушение конфигурации корня аорты. В свою очередь причиной изменений морфологии какого-либо из отделов восходящей аорты у взрослых является патология её стенки, которая может быть как

врождённой, так и приобретённой [40, 47, 84, 86, 141, 206, 213, 225, 247].

Не редко изолированная недостаточность развивается у взрослых при наличии АК моно, двух- и четырёхстворчатого строения. Так же к недостаточной коаптации створок АК могут приводить инволюционные изменения створок, травма, разрушение створок вследствие инфекционного эндокардита и прочие [11, 67, 86, 100, 129, 133, 141, 213, 274].

1.2.2 Клиника и диагностика патологии аортального клапана

Классическим набором симптомов при поражении АК являются одышка, тахикардия, ангинозные боли, головокружения. Эти симптомы при физической нагрузке могут достигать крайней степени и приводить к потере пациентом сознания [8, 12].

У больных со стенозом АК названные симптомы всегда более выражены, нежели у пациентов с недостаточностью АК [8, 12].

Аускультативная картина стеноза АК характеризуется наличием грубого систолического шума во II межреберье слева, который проводится на сонные артерии [8, 12].

Характерным для недостаточности АК симптомом является видимая пульсация сонных артерий («пляска каротид»). Также у пациента с недостаточностью АК могут быть обнаружены симптомы Мюссе (покачивание головы синхронно с пульсом), пульсация зрачков, феномен Квинке (пульсация красного пятна на коже лба после её потирания пальцами), пульсирующее изменение цвета ногтевой фаланги, возникающее после надавливания на неё [8, 12].

При аускультации сердца пациента с недостаточностью АК I тон ослаблен, II тон ослаблен над аортой и усилен над лёгочной артерией. Выслушивается систолический шум над аортой. Над верхушкой сердца и в точке Боткина-Эрба выслушивается пресистолический шум (шум Флинта) свидетельствующий о функциональном митральном стенозе (вследствие обратного тока крови через АК возникает перемещение передней створки митрального кзади – её «подъём») [8, 12].

При осмотре пациентов с недостаточностью АК может обратить на себя внимание высокое пульсовое давление, что связано с повышением систолического и снижением диастолического артериального давления [8, 12].

Методы инструментальной диагностики, применяемые при обследовании пациентов с пороками АК, делят на неинвазивные (трансторакальная и чреспищеводная ЭХОКГ, МСКТ, магнитно-резонансная томография) и инвазивные (рентгенэндоваскулярная ангиография) [8, 12, 43].

Каждый из этих методов имеет свои показания к применению у пациентов с пороками АК, однако необходимо отметить, что у подавляющего большинства пациентов методом

достаточным для определения показаний к оперативному лечению является трансторакальная ЭХОКГ [8, 12, 141]. К тому же, ЭХОКГ является функциональным методом обследования.

В повседневной клинической практике для оценки степени тяжести стеноза и недостаточности АК используются классификации, основанные на ЭХОКГ диагностике [12, 123, 142, 207, 245].

Рекомендованные к применению в Российской Федерации классификации стеноза и недостаточности АК приведены в таблицах 1 и 2 [12].

Таблица 1 – Классификация степени тяжести стеноза аортального клапана [12]

	Лёгкая (Mild)	Умеренная (Moderate)	Тяжёлая (Severe)
Скорость потока крови через АК (м/с)	<3,0	3,0 – 4,0	>4,0
Средний трансортальный градиент (мм.рт.ст.)	<25	25-40	>40
Площадь аортального клапана (см²)	>1,5	1,0 – 1,5	<1,0
Индекс площади аортального клапана (площадь аортального клапана/площадь поверхности тела, см²/м²)	>0,85	0,60 – 0,85	<0,6

Таблица 2 – Классификация степени тяжести недостаточности аортального клапана [12]

	Лёгкая (Mild)	Умеренная (Moderate)	Тяжёлая (Severe)
Количественные признаки			
Объём регургитации на одно сердечное сокращение (мл за 1 сокращение)	<30	30-59	≥60
Фракция регургитации (%)	<30	30-49	≥50
Эффективная площадь регургитационного отверстия (см²)	<0,1	0,1-2,9	≥3,0

В дополнение к количественным признакам, для определения степени тяжести недостаточности АК предлагается использовать специфические признаки. Лёгкая степень недостаточности АК характеризуется центрально расположенной струёй регургитации,

имеющей ширину менее 25% от площади выносящего тракта левого желудочка; ширина струи регургитации в месте её формирования (*vena contracta*) должна быть $< 0,3$ см; имеется кратковременный обратный кровоток в нисходящей аорте в диастолу, или его отсутствие. Тяжёлая степень аортальной регургитации предполагает наличие центрально расположенной струи, имеющей ширину $\geq 65\%$ от площади выносящего тракта левого желудочка; ширина струи регургитации в месте её формирования (*vena contracta*) должна быть $> 0,6$ см.

При всех положительных качествах ЭХОКГ – доступность, неинвазивность, возможность многократного повторения, безопасность, - у данного метода исследования есть ряд недостатков. Во-первых, ЭХОКГ является оператор-зависимым методом. Во-вторых, факторами, ограничивающими специалиста при оценке анатомии и функции восходящей аорты, являются свойства самого ультразвука, обуславливающие акустическую тень при наличии кальциноза и конституциональных особенностей каждого конкретного пациента, от которых зависит «акустический доступ» к объекту исследования. [123, 207, 268].

1.2.3 Показания и способы протезирования аортального клапана

Показания к операции при недостаточности или стенозе АК сегодня основаны на объединённых рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) и European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) от 2012 года [141]. В этих рекомендациях подробно описано, когда следует выполнять протезирование АК при его недостаточности и его стенозе. Каждой рекомендации присвоен свой класс и уровень достоверности [141].

Способы протезирования аортального клапана

Импантируемые протезы АК бывают механическими и биологическими. Современные механические протезы АК отличаются друг от друга конструктивными особенностями. Биологические протезы АК в свою очередь различаются наличием каркаса и тканями, из которых они изготовлены [8, 10].

В зависимости от способа имплантации протезирование АК может быть осуществлено транскатетерно, либо открыто. Открытый способ предполагает выполнение протезирования АК через аортотомный доступ в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии. Транскатетерный способ предполагает выполнение протезирования АК без подключения аппарата искусственного кровообращения и кардиopleгической остановки сердца. Протез АК при этом импантируется с помощью специальных устройств доставки помещаемых в артериальную систему человека через одну из магистральных артерий (бедренную,

подключичную, подмышечную), либо через верхушку левого желудочка [8, 35].

Показания к выбору того или иного способа протезирования АК определяются общей тяжестью состояния пациента и зависят от возраста и таких сопутствующих состояний как сердечная недостаточность, почечная недостаточность, цирроз печени, предшествующие кардиохирургические вмешательства и др.

Кроме того, выбор в пользу открытого, либо транскатетерного доступа зависит от наличия у пациента сопутствующей кардиальной патологии, предполагающей выполнения операции.

В целом, транскатетерные способы протезирования АК были разработаны для применения у пациентов со стенозом АК, которым в силу тяжести общего состояния было противопоказано выполнение открытого хирургического вмешательства.

Транскатетерные способы протезирования АК отличаются вариантами доставки протеза АК. Все они могут быть разделены на две группы: ретроградные способы доставки (трансфеморальный, трансаксиллярный) и антеградный способ (трансапикальный).

Ретроградные способы транскатетерного протезирования АК предполагают выполнение пункционного, либо хирургического доступа к одной из магистральных артерий (общей бедренной, подключичной, подмышечной) и имплантацию протеза АК с помощью специальных устройств доставки по методике Сельдингера.

Антеградный способ транскатетерного протезирования АК предполагает выделение верхушки сердца через миниторакотомию в VI межрёберном промежутке и имплантацию протеза АК с применением специального устройства доставки по методике Сельдингера.

Вне зависимости от доступа при транскатетерном протезировании створки нативного АК не иссекаются, имплантируется только биологический протез АК, протезирование АК выполняется только в связи с его стенозом по причине кальциноза.

Несмотря на активное развитие в последнее десятилетие транскатетерных технологий «золотым» стандартом остаётся открытый способ протезирования АК.

Посредством открытого способа возможно выполнение протезирования АК вне зависимости от его патологии. При этом в позицию АК может быть имплантирован любой из существующих типов протезов АК [8, 35].

1.2.4 Техника открытого протезирования аортального клапана каркасным протезом

Протезирование АК открытым способом осуществляется следующим образом [8].

Выполняется срединная стернотомия. После вскрытия перикарда осуществляется подключение аппарата искусственного кровообращения. После пережатия аорты

осуществляется установка дренажа в полость левого желудочка.

Способы доставки кардиоплегического раствора могут отличаться в зависимости от наличия или отсутствия недостаточности АК. У больных с недостаточностью АК кардиоплегический раствор проливается селективно антеградно, через канюли, установленные в устья коронарных артерий, либо селективно ретроградно, через канюлю, установленную в коронарный синус. При отсутствии недостаточности АК возможно выполнение неселективной антеградной кардиopleгии.

Доступ к АК осуществляется путём продольной, либо поперечной аортотомии.

После ревизии выполняется иссечение створок АК и, при необходимости, декальцинация корня аорты.

Протез АК может быть имплантирован непрерывным обвивным, либо отдельными узловыми швами на прокладках. В зависимости от расположения прокладок – выше или ниже уровня фиброзного «кольца» АК – протез АК располагается супрааннулярно, либо интрааннулярно.

Целостность стенки аорты восстанавливается с использованием полипропиленовой монофиламентной нити одним, либо несколькими непрерывными швами.

1.3. Аорто-ассоциированные осложнения в отдалённом периоде после протезирования аортального клапана

1.3.1 Определение понятия и частота развития «аорто-ассоциированных осложнений»

К аорто-ассоциированным осложнениям, развивающимся в отдалённом периоде после протезирования АК, относят формирование аневризмы аорты, расслоение аорты А типа по Стенфордской классификации, разрыв и прогрессирующую дилатацию аорты [25, 39, 140, 189, 204, 219, 251, 280].

Систематизированных данных о развитии аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК на сегодняшний день не существует.

Более того, результаты изучения осложнений в отдалённом послеоперационном периоде у пациентов, перенесших протезирование АК, отличаются у разных авторов.

По данным литературного обзора, проведённого Yskert von Kodolitsch и соавт. (1999) более 13% пациентов с острым расслоением аорты А типа по Стенфордской классификации в анамнезе перенесли протезирование АК [202].

J. Stewart Collins и соавт. (2004) проводя ретроспективный анализ историй болезни 617 пациентов с острым расслоением аорты А типа по Стенфордской классификации выявили

значимую тенденцию к увеличению госпитальной летальности среди пациентов с предшествующим протезированием АК в противовес пациентам, которым протезирование АК не выполнялось [112].

J. Golledge и соавт. (2008) опубликовали результат анализа литературы, в котором указывают, что по данным международного регистра расслоений аорты острое расслоение А типа у 16% больных развивается после предшествующего хирургического вмешательства (что включает в себя протезирование АК, коронарное шунтирование, реконструкцию митрального клапана, и другие кардиохирургические вмешательства). По данным того же регистра у 4% пациентов с расслоением аорты А типа АК имел двухстворчатое строение [139].

Nicholas R. Teman и соавт. (2013) опубликовали результат анализа данных международного регистра расслоений аорты (International Registry of Acute Aortic Dissection). Согласно приводимым в публикации данным 352 из 2196 пациентов с острым расслоением аорты А типа (16%) в анамнезе перенесли кардиохирургическое вмешательство. Из них 36% пациентов в анамнезе подверглись вмешательству на аортальном или на митральном клапанах [196].

Mackram Eleid и соавт. (2013) в своей работе проанализировали истории болезни пациентов с острым расслоением аорты А типа разбив их на две группы – с ДАК и с трёхстворчатым АК. В работе произведён анализ историй болезни 100 пациентов, из которых 47 имели ДАК, 53 - трёхстворчатый. Исследователи установили, что среди пациентов с ДАК чаще встречался анамнез предшествующего протезирования АК, чем среди пациентов с трёхстворчатым АК – 23% против 6% [264].

Kevin P. Cohoon и соавт. (2013) докладывают о том, что у 22% пациентов (8 из 60) в отдалённом периоде после протезирования ДАК механическим двухстворчатым протезом развилась аневризма восходящего отдела аорты [251].

K. Matsuyama и соавт (2005) изучили естественное течение дилатации восходящего отдела аорты после изолированного протезирования АК. В исследование вошло 35 пациентов. Дилатированной считали аорту имеющую диаметр 40 мм и более. В отдалённом послеоперационном периоде у 5 пациентов развились аорто-ассоциированные осложнения (1 пациент – расслоение аорты, 2 пациента – разрыв аорты, 2 пациента – реоперация по поводу аневризмы аорты) [189].

Lars G. Svensson и соавторы (2011) на большой серии пациентов (1810 пациентов) с ДАК, которым выполнено изолированное его протезирование, либо в сочетании с протезированием восходящего отдела аорты продемонстрировали что свобода от аорто-ассоциированных осложнений была одинакова в обеих группах (95% и 97% соответственно), причём только 0,2% осложнений встретилось среди пациентов с диаметром аорты менее 45 мм

[74].

Girdauskas E. и соавт (2014) произвели изучение отдалённых 15ти летних результатов протезирования АК (как двух- так и трёхстворчатого). Показанием к протезированию АК явился стеноз АК. У всех включённых в исследование пациентов (325 пациентов) показанием к протезированию АК явился стеноз АК. За весь период наблюдения 5 пациентов (3%) из группы ДАК и 9 пациентов (5%) из группы трёхстворчатого АК потребовали повторной операции в связи с аорто-ассоциированными осложнениями. [176]

Pilar Tornos и соавт. (2006), исследуя функцию левого желудочка у пациентов после протезирования АК по поводу изолированной недостаточности АК, выявили летальность в отдалённом периоде связанную с расслоением аорты = 1,8%. [175].

K.Prenger и соавт. (1994), изучая расслоение аорты у пациентов после протезирования АК отметили, что расслоение аорты А типа развивается у 0,6% пациентов после протезирования АК. Однако, среди пациентов со значимой дилатацией восходящего отдела аорты на момент протезирования АК общее количество больных с расслоением аорты А типа в отдалённом периоде после операции увеличивается до 27% [204].

1.3.2 Причины развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования аортального клапана

Вопрос о предикторах развития аневризмы и расслоения восходящего отдела аорты после протезирования АК многогранен. К состояниям, указывающим на возможное развитие аорто-ассоциированных осложнений, относят такие как ДАК, дилатация восходящего отдела аорты, наличие у пациента ГБ, СД, генерализованного атеросклероза и другие. Необходимо отметить, что те же самые состояния описываются как предикторы формирования аневризмы и расслоения восходящего отдела аорты у пациентов без предшествующего кардиохирургического вмешательства [41, 127, 146, 147, 166, 192, 202, 211, 230].

Общим для всех известных на сегодняшний день предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений является наличие патологических изменений в гистологической и биохимической структуре стенки аорты [55, 116, 140, 148, 149, 150, 151, 254, 279].

Само по себе протезирование АК не является этиологическим фактором формирования аневризмы, либо расслоения восходящего отдела аорты. Однако протез АК может выступать в роли катализатора протекающих в стенке восходящей аорты процессов. Связано это с тем, что после имплантации протеза АК в восходящей аорте изменяются гидродинамические характеристики потока крови. [53, 64, 73, 111, 153, 177, 251, 266]

Нормально функционирующий нативный трёхстворчатый АК обеспечивает ламинарный

кровоток в восходящем отделе аорты. При этом стенка восходящего отдела аорты испытывает равномерную нагрузку [111, 113, 244].

После протезирования АК характеристики потока крови в восходящем отделе аорты меняются, поток крови характеризуется как турбулентный, при этом происходит увеличение напряжения на стенке восходящего отдела аорты. Кроме того, в зависимости от типа протеза стенка восходящего отдела аорты испытывает неравномерную нагрузку в различных своих участках [266]. В условиях постоянно испытываемой стенкой восходящего отдела аорты неравномерно распределённой повышенной нагрузки при наличии патологии структуры самой стенки происходит прогрессирование дилатации аорты, формирование её аневризмы, расслоения, разрыва [131, 136].

Сама по себе патология стенки восходящего отдела аорты может быть приобретённой и врождённой. Приобретённая аортопатия формируется вследствие развития таких заболеваний как атеросклероз, СД, ГБ. Врождённая аортопатия является проявлением системной патологии соединительной ткани, как например, при синдроме Марфана [53, 54, 167, 170, 267].

Отдельно следует рассматривать проблему аортопатии при наличии у пациента ДАК.

Термин «двухстворчатый аортальный клапан» применяют для обозначения врожденных пороков развития АК с разнообразными морфологическими фенотипами [101, 160, 224, 234]. Общим для всех вариантов строения ДАК является то, что при раскрытии формируется «I»-образная щель между створками [234].

ДАК является наиболее часто встречающейся врождённой патологией АК. Встречаемость в популяции составляет 1-2% [141].

Частота дилатации корня и/или тубулярного сегмента восходящего отдела аорты у пациентов с ДАК достигает 20%. По данным аутопсийных исследований частота ассоциации расслоения аорты и ДАК достигает 9% [77].

На сегодняшний день имеется множество доказательств того, что ДАК является наследственной патологией. Тем не менее, в вопросе патогенеза патологии стенки аорты при ДАК точка не поставлена [102, 167, 177, 212, 223, 244, 250, 267, 270].

Первой выдвинутой теорией патологии стенки аорты у пациентов с ДАК была гемодинамическая. Существуют данные, подтверждённые, в том числе, и исследованиями последних лет, о том, что даже клинически нормальный ДАК формирует аномальный поток крови в восходящем отделе аорты [53, 73, 111]. При этом стенка аорты испытывает избыточное напряжение, и происходят изменения в гистологическом строении стенки восходящего отдела аорты, формируется его дилатация. Причиной патологической гемодинамики в восходящем отделе аорты является то, что любой ДАК по своей сути является «стенотичным» [6, 63, 64, 73, 75, 99, 111, 146, 177, 212, 215, 222, 250].

Сторонники врождённой патологии стенки аорты указывают на то, что у пациентов с ДАК имеются системные нарушения соединительной ткани в стенках артерий [130, 148, 149, 151, 167, 182, 250, 254, 260]. Наличие гистопатологических изменений в стенке аорты у пациентов с ДАК, а также то, что у пациентов с двухстворчатым и трёхстворчатым клапаном аорты при наличии патологии аорты эти изменения различаются, считается доказанным фактом [130, 151, 260].

Следует отметить, что современные тенденции по хирургическому лечению пациентов с показаниями к протезированию ДАК сводятся к увеличению хирургической агрессии в отношении восходящего отдела аорты и приближаются к рекомендациям по лечению пациентов с синдромом Марфана [39, 103, 167, 203, 226].

В прошлом для характеристики дилатации аорты у пациентов с патологией АК часто применялся термин «пост-стенотическая» [6, 77, 280].

Однако на сегодняшний день этот термин себя изжил. Это связано с тем, у пациентов, как с двухстворчатым, так и с трёхстворчатым АК дилатация аорты не всегда ассоциирована со стенозом. Кроме того, появление и прогрессирование дилатации аорты возникает даже после протезирования АК, что не укладывается в теорию «постстенотической дилатации восходящего отдела аорты» [6, 46, 77, 280].

В современной редакции определения «дилатация» и «аневризма» появились в 1991 году, когда международным обществом сосудистых хирургов был опубликован отчёт, в котором была составлена таблица нормального диаметра аорты на разных её уровнях. Сводная таблица была составлена по данным литературного обзора и включала в себя диаметр не изменённой аорты измеренный с помощью компьютерной томографии и рентгенографии грудной клетки [30, 239].

Дилатацией принято называть локальное расширение артерии менее чем на 50% от нормального её диаметра в данной области [30].

Аневризмой называется постоянное локализованное увеличение диаметра артерии на 50% и более по сравнению с ожидаемым нормальным диаметром артерии в данном месте. Обязательным условием является присутствие трёх слоёв (интима, медиа, адвентиция) в расширенном участке артерии [30].

Многими исследователями было выявлено, что «нормальный диаметр аорты» зависит от множества факторов, среди которых пол, возраст, метод исследования, соотношение роста и веса пациента [30].

На сегодняшний день принято считать, что понятие «нормальный» применительно к диаметру аорты является относительным и всегда должно оцениваться врачом индивидуально для каждого пациента [30]. В качестве примера можно привести больший по отношению к

синусам Вальсальвы диаметр восходящего отдела аорты, укладываемый, однако, в границы «нормы». В данном примере восходящий отдел аорты никак нельзя назвать нормальным, так как для аорты в целом характерно равномерное поступательное уменьшение диаметра от проксимального отдела к дистальному. Таким образом, нарушение конфигурации восходящего отдела аорты так же должно считаться индикатором патологического её состояния [30, 45, 99, 124, 125, 179].

Другим отступлением от понятия «нормальный» применительно к диаметру аорты должен быть диагноз «патология соединительной ткани» (как например, при синдроме Марфана). В данной ситуации диаметр аорты не будет иметь существенного значения.

Для вычисления индивидуальной нормы диаметра аорты на сегодняшний день рекомендуется пользоваться формулой привязанной к площади поверхности тела (Рисунок 1), так как использование этой переменной позволяет нивелировать такие дополнительные факторы как пол и возраст [30, 124, 125].

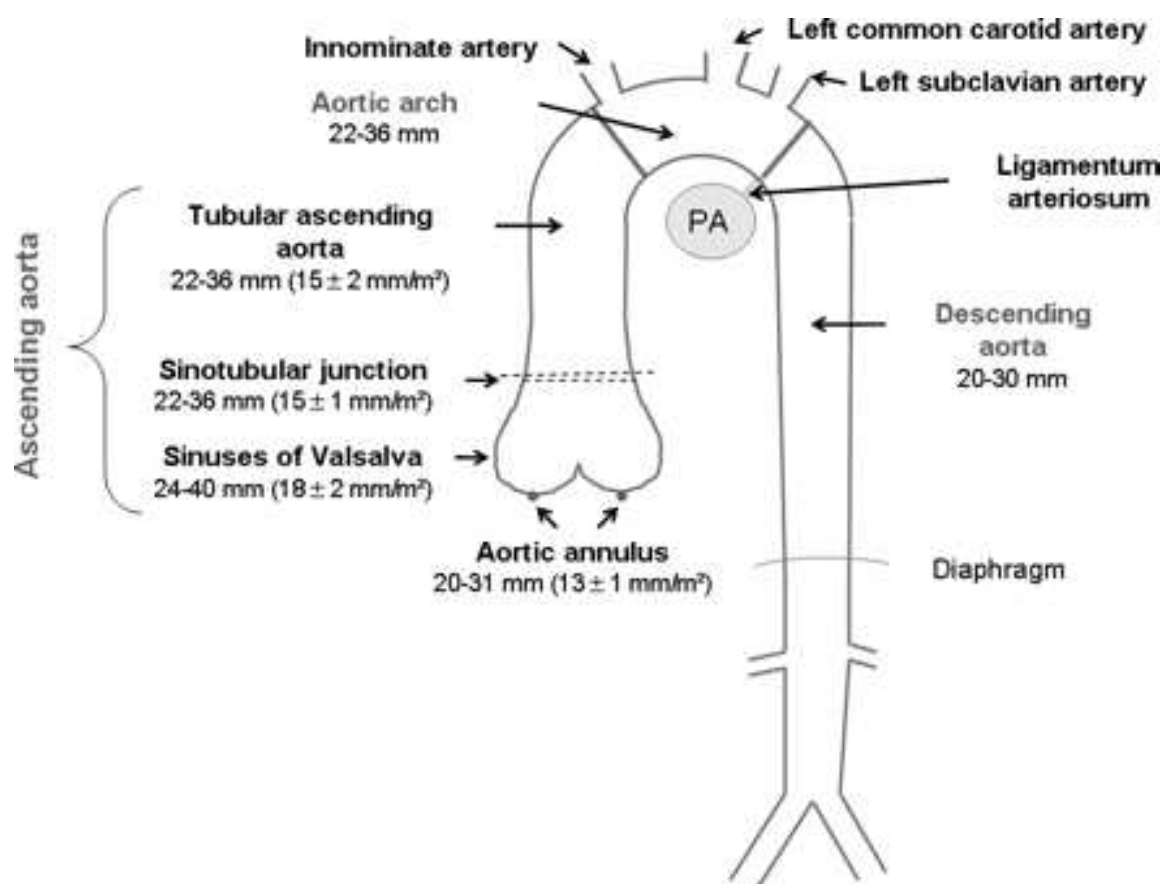


Рисунок 1 – Карта «нормального диаметра» аорты на различных её уровнях [115]

На сегодняшний день существует мнение, что дилатацию восходящего отдела аорты необходимо относить к независимым факторам риска развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК [41, 192].

Ryan R. Davies и соавторы в 2006 году опубликовали работу [192], в которой показали, что:

1) относительный диаметр аорты является более важным параметром, нежели абсолютный при прогнозировании аорто-ассоциированных осложнений

2) выведенный авторами «индекс размера аорты» (отношение диаметра аорты к площади поверхности тела, посчитанной по формуле Дюбуа) позволяет разделить пациентов на три группы и оценить риск аорто-ассоциированных осложнений для этих пациентов.

Согласно разработанной классификации риска развития осложнений авторы выделяют три группы риска:

Низкий риск: Индекс размера аорты = 2.75 cm/m^2 (приблизительно 4% осложнений в год), Средний риск: Индекс размера аорты от 2.75 до 4.24 cm/m^2 (приблизительно 8% осложнений в год)

Высокий риск: Индекс размера аорты более 4.25 cm/m^2 (приблизительно 20% в год).

Linda A. Pare и соавторы в 2007 году опубликовали работу, в которой произвели ретроспективное исследование 591 больного с расслоением аорты А типа. Исследование производилось на базе данных предоставленной международным регистром острых расслоений аорты (International Registry of Acute Aortic Dissection). Авторы выявили, что 40% пациентов на момент расслоения имели диаметр аорты менее 50 мм; 59% пациентов диаметр аорты менее 55мм [41].

Роль атеросклероза в формировании аневризмы восходящего отдела аорты не доказана. Более того, существуют исследования, в которых показано, что при наличии у пациента аневризмы восходящего отдела аорты системные проявления атеросклероза отсутствуют, либо имеют крайне низкую степень выраженности.

Hardean Achneck и соавт. [57] с помощью компьютерной томографии без контрастирования изучали проявления атеросклероза в виде кальцификатов и атеросклеротических бляшек в стенке аорты и коронарных артерий у пациентов с расслоением аорты А типа и аневризмой корня аорты (аннуло-аортальная эктазия). Авторы выяснили, что наличие патологии восходящего отдела аорты обратно пропорционально проявлениям атеросклероза. Был сделан вывод, что возможно существует механизм, при котором одни и те же генетические мутации, предрасполагающие к формированию аневризмы восходящей аорты, оказывают защитное действие против системного атеросклероза.

Yoram Agmon и соавт. [166] изучали связь между клиническими, лабораторными показателями атеросклероза и диаметром различных сегментов грудного отдела аорты измеренных с помощью чреспищеводной ЭХОКГ. В исследовании приняли участие 373 пациента. Авторы выяснили, что факторы риска развития атеросклероза и наличие

атеросклеротических бляшек имеют незначительную связь с увеличенным диаметром различных сегментов грудного отдела аорты.

Вместе с тем на сегодняшний день существует мнение, что атеросклероз – это системное, многофакторное в своём развитии воспалительное заболевание, которое при прогрессировании затрагивает артерии крупного и среднего диаметра. Типичным проявлением этого заболевания является формирование в стенке артерии атеросклеротических бляшек, характеризующихся деградацией сосудистого экстрацеллюлярного матрикса [127].

На сегодняшний день доказано, что при развитии атеросклероза происходит разрушение таких ключевых элементов стенки восходящего отдела аорты как эластин и коллаген [127, 147, 262]. Именно поэтому с развитием атеросклероза меняются такие важнейшие характеристики стенки аорты, в том числе и восходящего её отдела, как эластичность, прочность [262].

Paul T. Albin и соавт. [32], произвели изучение строения стенки восходящего отдела аорты у 68 пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты. Общим для всех пациентов являлось то, что аневризма восходящего отдела аорты носила спорадический характер, то есть у родственников пациента аневризмы восходящего отдела аорты не было. Авторы выяснили, что у 97% пациентов имелись гистологические признаки атеросклероза, такие как уменьшение количества гладкомышечных клеток и эластических волокон, фрагментация эластических волокон и накопление мукополисахаридов. Был сделан вывод о том, что атеросклероз, и вызванные им процессы дегенерации стенки аорты играют значительную роль в формировании спорадических аневризм восходящей аорты.

К состояниям, ассоциированным с прогрессированием дилатации аорты и, в частности, с ускорением развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК, относят ГБ, пол, возраст, СД [30, 45, 55, 56, 105, 116, 120, 150, 158, 160, 166, 190, 191, 192, 211, 279].

С возрастом происходит потеря общей массы коллагена и эластина стенкой аорты, в связи с чем меняются её биомеханические свойства, в частности – увеличивается жёсткость стенки [79, 83]. Вместе с тем взаимоотношение эластина/коллаген с возрастом не изменяются [34]. Интересным является тот факт, что с увеличением возраста происходит уменьшение общей массы коллагена, тогда как его концентрация в стенке аорты увеличивается [40, 83]. У 90 летних людей концентрация коллагена в стенке аорты выше в среднем на 72% по отношению к 14 летним. При этом общее количество коллагена снижается на 80% к 90 годам [83].

ГБ на сегодняшний день принято рассматривать как независимый предиктор развития аневризм восходящего отдела аорты [48, 49, 55, 173, 279, 282]. Это связано с тем, что при хронически существующей артериальной гипертензии повышается напряжение на стенке аорты и магистральных артерий и происходит их ремоделирование [60, 85, 117, 162, 165, 193, 211, 227,

282, 283].

ГБ с течением времени приводит к необратимым изменениям в стенке аорты. Главными особенностями строения стенки аорты у пациентов с длительно существующей хронической артериальной гипертонией является утолщение её стенки и появление структурных повреждений. При длительно существующей и плохо корригируемой артериальной гипертонии усиливается образование соединительной ткани в стенке аорты, что индуцировано усилением синтеза коллагена, и как следствие – увеличение общего его количества [60, 85, 162, 165, 183, 259, 282]. Некоторые исследователи [94, 96, 114] отмечают, что увеличение общего количества коллагена происходит неравномерно. В большей степени происходит усиление синтеза коллагена III типа. По всей видимости, это связано с трансформацией адвентициальных фибробластов в миофибробласты [114]. Так же предполагается, что увеличение общего количества коллагена происходит за счёт уменьшения других компонентов сосудистой стенки, в частности - эластина [96].

Взаимоотношение пола пациента и количества коллагена как в организме в целом, так и в стенке аорты в частности изучалось многими исследователями [28, 126, 135, 137, 156, 164, 230, 231]. Общим выводом является то, что у женщин до менопаузы продукция коллагена снижена относительно мужчин, что имеет эффект в виде большей эластичности стенки аорты.

Все описанные состояния характеризуются одним общим фактом – они указывают на патологию гистологической структуры стенки аорты.

Для обозначения патологических изменений структуры ткани стенки аорты при её разрывах и при аневризме аорты часто пользуются термином «кистозный медианекроз». Однако согласно современным представлениям о гистопатологии стенки аорты термин этот не может считаться правильным. Всё дело в том, что никакого некроза с образованием кист не происходит, а происходит дезорганизация соединительной ткани, разволокнение коллагена, уменьшение количества соединительнотканых и гладкомышечных элементов. Причины, приводящие к этому состоянию, на сегодняшний день изучены не полностью. Очевидно, что эти изменения могут быть следствием как врождённых, генно-обусловленных причин, так и приобретённых, как воспалительного, так и невоспалительного характера [9, 20, 30, 97, 239].

Многими учёными исследовалось гистологическое строение стенки аорты у пациентов, которым производилось протезирование АК [56, 97, 102, 143, 148, 149, 166, 168, 172, 176, 187, 218, 254, 270, 273]. Все исследователи сходятся во мнении, что:

1) У пациентов с ДАК имеются нарушения как гистологической структуры стенки аорты, так и биохимических процессов в ней протекающих;

2) При наличии ДАК патологические изменения структуры стенки аорты встречаются чаще у пациентов с дилатацией аорты, чем без неё;

3) При наличии у пациента дилатации аорты, патология её стенки имеется вне зависимости от количества створок АК. Причём патология эта может быть обусловлена как наследственными заболеваниями, так и приобретёнными [86].

4) СД, ГБ приводят к гистологическим изменениям стенки аорты, результатом которых является снижение прочностных и эластических характеристик стенки аорты [117, 193, 211, 230].

1.3.3 Диагностика патологии восходящего отдела аорты

Аневризмы восходящего отдела аорты протекают, как правило, бессимптомно. [13, 30]

Наиболее частым проявлением аневризмы восходящего отдела аорты является боль в грудной клетке. Данный симптом может быть обусловлен как сдавлением окружающих органов и тканей, так и проявлениями воспаления в стенке аорты и в окружающих тканях. В отсутствие расслоения боль носит тупой характер, провоцируется повышением артериального давления, может иррадиировать в спину и в шею. [13, 30]

При наличии нативного АК аневризма восходящего отдела аорты может сопровождаться симптомами его недостаточности, либо стеноза, в тех случаях, если таковые имеются. [13, 30]

Клиника аневризмы восходящего отдела аорты может быть обусловлена сдавлением окружающих органов и тканей – дисфагия (*dysphagia lusoria*), одышка, синдром сдавления верхней полой вены. Однако чаще подобные жалобы обусловлены наличием дополнительной врождённой патологии, например aberrантная подключичная артерия, дивертикул Kommerell и др. [13, 30]

Расслоение аорты, как правило, проявляется внезапно возникшей болью ангинозного характера с иррадиацией в позвоночник, в верхние конечности. Данный симптом регистрируется более чем у 90% пациентов с острым расслоением аорты. [13, 30]

Инструментальная диагностика включает в себя трансторакальную и чреспищеводную ЭХОКГ, МСКТ в режиме ангиографии, рентгенэндоваскулярную ангиографию, магниторезонансную томографию. [13, 30].

МСКТ позволяет наиболее корректно оценить размеры, синтопию, скелетотопию аорты, выявить расслоение.

Трансторакальная ЭХОКГ является, пожалуй, наиболее доступным методом, пригодным для скринингового обследования. [13, 30].

Применительно к исследованию восходящего отдела аорты ограничением метода трансторакальной ЭХОКГ является невозможность визуализировать восходящий отдел аорты дистальнее ≈ 4 см от уровня базального кольца АК [268].

Диагностическим критерием значимой прогрессирующей дилатации аорты является

прирост диаметра аорты 1 мм/год и более, в зависимости от сопутствующих факторов, измеренный с помощью МСКТ [30].

1.3.4. Показания к реконструкции и протезированию сегментов восходящего отдела аорты

Существуют различные состояния, при выявлении которых во время протезирования АК возникает необходимость выполнения реконструкции и протезирования корня аорты. К таким состояниям относят аневризму корня аорты «узкое» фиброзное кольцо АК, асимметричную дилатацию некоронарного синуса относительно коронарных синусов Вальсальвы, деструкцию синусов Вальсальвы патологическим процессом (кальциноз, атероматоз и т.д.) [8, 11, 13, 25, 26, 30, 238].

При выявлении у пациента «узкого» фиброзного кольца АК во избежание развития в послеоперационном периоде синдрома «несоответствия размера протеза пациенту» требуется выполнение аннуло-расширяющей пластики корня аорты. Существуют различные способы хирургического расширения фиброзного кольца АК. Общим для всех методик является рассечение корня аорты с последующей имплантацией заплаты из синтетического или биологического материала. Выполнение данной манипуляции позволяет имплантировать пациенту протез большего диаметра [11].

Сегодня имеются два основных документа регламентирующих показания к протезированию восходящего отдела аорты. Это руководство по диагностике и лечению заболеваний аорты Европейского общества кардиологов (ESC) 2014 года [26] и руководство по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями грудного отдела аорты американских кардиологических обществ (ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/ STS/SVM) 2010 года [30].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2014 года [26]:

– Вмешательство на восходящем отделе аорты показано пациентам с диаметром корня аорты ≥ 50 мм для пациентов с синдромом Марфана (класс доказательности I, уровень – C)

– Необходимо обсуждение показаний к оперативному лечению пациентов с аневризмой корня аорты и диаметром тубулярного сегмента аорты (класс доказательности IIa, уровень – C)

* ≥ 45 мм для пациентов с синдромом Марфана

* ≥ 50 мм для пациентов с ДАК

* ≥ 55 мм для пациентов без эластопатий

– В меньшей степени вмешательство на восходящем отделе аорты может быть показано пациентам с маленьким ростом (необходимо ориентироваться на площадь поверхности тела) или при быстром увеличении диаметра аорты (>5 мм/год) у пациентов с недостаточностью АК,

у пациентов планирующих беременность и при желании пациента (класс доказательности IIb, уровень – C).

В отношении пациентов с ДАК описываются следующие показания к вмешательству на восходящем отделе аорты (класс доказательности I, уровень – C):

- Диаметр корня аорты или тубулярного сегмента восходящего отдела аорты >55 мм
- Диаметр корня аорты или тубулярного сегмента восходящего отдела аорты >50 мм при наличии дополнительных факторов риска
- Диаметр корня аорты или тубулярного сегмента восходящего отдела аорты >45 мм и имеются показания к протезированию аортального клапана.

Следует подчеркнуть, что несмотря на то, что в рекомендациях к вмешательству на восходящем отделе аорты указаны конкретные цифры диаметра аорты, определять «нормальный» её диаметр рекомендуется исходя из площади поверхности тела каждого конкретного пациента [26, 124, 125].

Американское руководство по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями грудного отдела аорты 2010 года рекомендует хирургическое вмешательство на восходящем отделе аорты при её диаметре ≥ 55 мм, при скорости увеличения диаметра >5 мм/год, а так же при наличии симптомов [30].

Если пациенту требуется выполнение кардиохирургического вмешательства (коронарное шунтирование и/или патология клапанного аппарата), то протезирование восходящего отдела аорты рекомендуется выполнять при её диаметре >45 мм [30].

В отношении пациентов с ДАК рекомендации соответствуют ведению пациентов с синдромом Марфана и другими врождёнными эластопатиями – вмешательство показано при диаметре аорты 44-50 мм и/или при скорости увеличения диаметра >5 мм/год и/или наличием симптомов [30].

Также заслуживает внимания тот факт, что в качестве «дополнительных факторов риска» развития острого расслоения аорты и аневризмы аорты Европейское общество кардиологов указывает: артериальную гипертензию, курение, наследственные эластопатии, существующие заболевания аорты и аортального клапана, предшествующее кардиохирургическое вмешательство, семейную историю патологии аорты, тупую травму грудной клетки (прямой удар), внутривенные наркотики [26].

Американское руководство по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями грудного отдела аорты в качестве факторов риска развития острого расслоения аорты описывает артериальную гипертензию и наследственные эластопатии [30].

Таким образом, в имеющихся сегодня рекомендациях показанием к протезированию восходящего отдела аорты, при наличии у пациента какой-либо кардиальной патологии,

предполагающей выполнение операции, является указание на конкретные цифры диаметра восходящего отдела аорты (45 мм и более). При этом остаются неясными и нерешёнными вопросы о том, как поступать с больными, у которых диаметр аорты явно превышает индивидуальную норму этого пациента и/или у пациента выявлены известные в литературе предикторы аорто-ассоциированных осложнений, но диаметр аорты не достигает 45 мм. Данный вопрос требует уточнения, так как основная группа больных, которым возможно показано протезирование восходящего отдела аорты при любой кардиохирургической операции имеет диаметр аорты меньше 45 мм и имеет определённый набор предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений.

1.4. Хирургическое лечение пациентов с показаниями к протезированию аортального клапана и наличием предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений

1.4.1 Тактика хирургического лечения пациентов с патологией аортального клапана и наличием предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений

На сегодняшний день в мире существует два подхода к определению хирургической тактики в отношении пациентов с сочетанием патологии АК и наличием предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений:

- 1) Пациенту необходимо выполнять изолированное протезирование АК [46, 119]
- 2) Пациентам данной группы требуется расширение объёма оперативного вмешательства с целью реконструкции восходящего отдела аорты [91, 98, 184, 224, 232, 264]

John M. Stulak и соавт. указали, что умеренная дилатация восходящего отдела аорты у пациентов с врождёнными аномалиями конотрункуса не должна являться показанием к протезированию восходящего отдела аорты. По данным авторов у пациентов данной группы отсутствуют расслоения аорты и необходимость в повторной операции в связи с патологией восходящего отдела аорты в отдалённом периоде после операции [119].

Mario Gaudino и соавт. отмечали, что в отсутствие патологии соединительной ткани достаточной операцией является изолированное протезирование АК. По данным их наблюдений у пациентов без патологии соединительной ткани в отдалённом периоде после протезирования АК необходимости в реоперации в связи с развившимися аорто-ассоциированными осложнениями не возникало [46].

Brian Lima и соавт. указывают на то, что профилактическое протезирование восходящего отдела аорты пациентам при операции протезирования АК сопровождается низкими уровнями летальности и осложнений, сопоставимыми с уровнем летальности и осложнений при

изолированном протезировании АК. Авторы отметили, что профилактическое протезирование восходящего отдела аорты выполнять необходимо, так как это позволяет улучшить отдалённые результаты, что проявляется отсутствием аорто-ассоциированных осложнений ввиду отсутствия субстрата [163].

Stephen H. McKellar и соавт. [177] провели ретроспективное исследование историй болезни 1286 пациентов, которым было выполнено изолированное протезирование ДАК. Медиана наблюдения за пациентами в отдалённом послеоперационном периоде составила 12 лет. Авторы выявили расслоение аорты 1% пациентов, необходимость в реоперации в связи со сформировавшейся аневризмой аорты у 0,9% пациентов. В связи с чем был сделан вывод о том, что одномоментное протезирование ДАК и восходящего отдела аорты должно выполняться только у тех больных, у которых риск возможных аорто-ассоциированных осложнений выше риска увеличенного объёма операции.

Ashutosh A. Hardikar и соавт. [144] провели обзор литературы, в который было включено 32 работы, касающиеся аортопатии у пациентов с ДАК. Авторы выяснили, что риск развития аорто-ассоциированных осложнений составил 0,68% после изолированного протезирования АК в течение 15 лет наблюдения. Авторы сделали вывод о том, что одномоментное протезирование восходящего отдела аорты вместе с ДАК необходимо выполнять только тогда, когда риск развития осложнений связанных с операцией меньше риска развития аорто-ассоциированных осложнений после операции.

Lars G. Svensson и соавт. [74] обследовали 1810 пациентов в отдалённом периоде после изолированного протезирования ДАК, либо в сочетании с протезированием восходящего отдела аорты. Авторы установили, что в течение 10-летнего периода наблюдений свобода от аорто-ассоциированных осложнений была низкой в обеих группах (97% против 99% соответственно). Был сделан вывод о том, что одномоментное протезирование восходящего отдела аорты пациентам с диаметром аорты менее 45 мм является необоснованным.

Claudio F Russo и соавт. [39] при обследовании в отдалённом периоде пациентов после изолированного протезирования АК выявили, что у пациентов с ДАК в отдалённом послеоперационном периоде расслоение аорты и внезапная смерть развиваются значительно чаще, чем у пациентов с трёхстворчатым АК. На основании этого авторы рекомендовали выполнение профилактического протезирования аорты пациентам с ДАК при наличии у них даже незначительной дилатации восходящего отдела аорты.

Авторы, настаивающие на расширении показаний к протезированию восходящей аорты одномоментно с АК аргументируют свою точку зрения тем, что при наличии у пациента предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений риск развития таких осложнений после изолированного протезирования АК достигает 27% [202, 204].

По результатам международного регистра острого расслоения аорты (the International Registry of Acute Aortic Dissection), опубликованном в 2013 году Teman и соавт., среди пациентов с острым расслоением аорты А типа по Стенфордской классификации 16% больных в анамнезе перенесли оперативное вмешательство на сердце. Среди них 36% пациентов в анамнезе перенесли вмешательство на аортальном или митральном клапанах [196].

Ju Y. Lim и соавт. [98], сравнивая результаты изолированного протезирования АК и одномоментного протезирования АК и дилатированной восходящей аорты, увидели, что разницы по летальности и заболеваемости раннего послеоперационного периода нет. При этом в группе пациентов с изолированным протезированием АК наблюдалась прогрессирующая дилатация восходящего отдела аорты. Авторы сделали вывод о необходимости одномоментного протезирования восходящего отдела аорты при наличии его дилатации.

Shi-Min Yuan и соавт. [232] проанализировали истории болезни 10 пациентов, которым после первоначального изолированного протезирования АК потребовалась повторная операция в связи со сформировавшейся аневризмой восходящего отдела аорты. Время от первоначальной операции до повторной операции составило 17.1 ± 9.1 лет. Авторы не выявили разницы между пациентами с двухстворчатым и трёхстворчатым АК. Был сделан вывод о том, что у молодых пациентов изолированное протезирование АК не может сдерживать прогрессирующую дилатацию восходящего отдела аорты.

Mackram Eleid и соавт. [264] изучали связь между наличием у пациента ДАК и расслоения аорты А типа по Стенфордской классификации. Авторы пришли к заключению, что пациенты с расслоением аорты и ДАК моложе, реже имеют ГБ, чаще имеют коарктацию аорты, чаще подвергаются протезированию АК по поводу стеноза, чем пациенты с трёхстворчатым АК. Авторы считают, что для предотвращения расслоения аорты в отдалённом послеоперационном периоде необходимо выполнять протезирование восходящего отдела аорты одномоментно с протезированием АК.

Таким образом, следует констатировать, что выбор общего объёма операции у больных с патологией АК и наличием аорто-ассоциированных осложнений остаётся предметом дискуссии и предполагает дальнейшее изучение как вероятных предикторов, так и отдалённых результатов хирургического лечения пациентов с этими предикторами.

1.4.2 Технические варианты одномоментного протезирования аортального клапана и восходящего отдела аорты

Впервые успешное протезирование восходящего отдела аорты в условиях искусственного кровообращения было выполнено Denton A. Cooley и Michael E. De Bakey в

1956 году [214].

Авторы операции выполнили резекцию веретенообразной аневризмы восходящего отдела аорты с замещением её аллографтом.

При этом был полностью сохранён корень аорты – проксимальной границей отсечения аорты являлся синотубулярный гребень. Такой тип протезирования восходящего отдела аорты называется «супракоронарное протезирование».

Раздельное протезирование восходящего отдела аорты и АК предложил Charles Hufnagel в 1962 году. При этом протезирование восходящего отдела аорты выполнялось супракоронарно [118]. Автор предлагал выполнять данную операцию при расслоении аорты А типа по Стенфордской классификации. При этом частичное, либо полное протезирование АК предлагалось выполнять только при отсутствии технической возможности его сохранить.

Myron Wheat в 1964 году опубликовал технологию раздельного протезирования восходящего отдела аорты и АК при поражении корня аорты. При этом устья коронарных артерий автор сохранял «in situ», а ткань корня аорты между устьями иссекалась полностью [277].

Walter G. Wolfe в 1980 году предложил протезирование восходящего отдела аорты и некоронарного синуса Вальсальвы при его патологических изменениях [281]. В своей работе автор указывает как на возможность сохранения АК, так и на выполнение его протезирования в случае необходимости. Как и Myron Wheat, Walter G. Wolfe предлагал сохранять устья коронарных артерий «in situ», однако отличительной особенностью было то, что коронарные синусы корня аорты оставались интактными.

Выбор техники одномоментного протезирования АК и восходящего отдела аорты относится к разряду дискуссионных вопросов современной кардиохирургии. Основным предметом дискуссии является необходимость выбора между сохранением корня аорты, протезированием всего корня аорты и протезированием некоронарного синуса Вальсальвы без вмешательства на коронарных синусах. Причиной дискуссии является возможное развитие аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы, либо всего корня аорты в отдалённом периоде после операции [58, 132, 171, 199, 238, 240, 241].

На сегодняшний день тактический подход к выбору техники одномоментного протезирования восходящего отдела аорты и АК определяется диаметром восходящего отдела аорты на уровне синусов Вальсальвы и их симметричностью. В случае нормального диаметра, либо при незначительной симметричной дилатации аорты на уровне синусов Вальсальвы предлагается выполнять супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты; в случае асимметричной дилатации некоронарного синуса Вальсальвы предлагается вместе с протезированием тубулярного сегмента восходящего отдела аорты выполнять его

протезирование [3, 13, 17, 23, 58, 132, 171, 210, 238, 241].

Таким образом следует констатировать, что в современной литературе отсутствуют чёткие и конкретные рекомендации относительно того какой объём операции следует планировать для больного при наличии явных показаний к протезированию АК и наличии предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений. Очевидным следует признать факт наличия разнообразных предикторов развития этих осложнений. При этом для определения тактики хирургического лечения, направленного на предотвращение развития аорто-ассоциированных осложнений после протезирования АК, требуется дальнейшее изучение степени влияния каждого конкретного предиктора и их сочетания на развитие осложнений.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика пациентов

Исследование проводилось в период с октября 2008 года по ноябрь 2013 года.

Все включенные в исследование пациенты были госпитализированы и прооперированы в двух кардиохирургических отделениях федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации города Пенза.

Критериями включения больных в исследование были:

- наличие патологии АК как основной патологии, в связи с которой пациент был госпитализирован в стационар для хирургического лечения;
- отсутствие общепринятых показаний к реконструкции и/или протезированию какого-либо из сегментов восходящего отдела аорты;
- наличие у больного описанных в литературе предикторов развития в отдалённом послеоперационном периоде аорто-ассоциированных осложнений;
- у них, а так же у их родственников отсутствовали признаки системной патологии соединительной ткани.

Таким образом, из 1061 больного, которым за указанный период была выполнена операция протезирования АК, в исследование было включено 268 больных (25,3%) соответствующих критериям включения.

Из 268 больных, включенных в исследование, мужчин было 198 (74%), женщин 70 (26%). Средний возраст на момент операции составил $55,7 \pm 9,6$ лет.

Показанием к протезированию АК являлась следующая патология:

1. Дегенеративное¹ поражение АК - 236 пациентов (88%), из них
 - стеноз² АК 3 степени – 155 пациентов (58%),
 - недостаточность² АК 3 степени – 81 пациент (30%);
2. Инфекционный эндокардит – 32 пациента (12%).

Степень стеноза и недостаточности аортального клапана классифицировалась согласно национальным рекомендациям по кардиологии [12].

¹ В контексте данной работы понятие «дегенеративное поражение» является собирательным. Оно включает в себя как ревматические, так и неревматические (за исключением подтверждённого эндокардита) заболевания аортального клапана, исходом которых является дегенерация его створок.

² Стеноз и недостаточность – два состояния сопровождающие друг друга у подавляющего большинства пациентов. В контексте данной работы речь идёт о преобладании того или иного состояния.

При проведении дооперационного обследования особое внимание обращалось на наличие у пациента такой сопутствующей некардиальной патологии как ГБ и СД. Выявленная сопутствующая некардиальная патология представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Некардиальная патология у пациентов, включенных в исследование (N=268)

Сопутствующая некардиальная патология	Количество пациентов
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	54 (20%)
Хронические заболевания вен нижних конечностей	19 (7%)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	25 (9%)
Хроническая почечная недостаточность	10 (4%)
Ожирение 1 степени	62 (23%)
Ожирение 2 степени	21 (8%)
Ожирение 3 степени	6 (2%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	68 (25%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	24 (9%)
СД	23 (9%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	23 (9%)
ГБ I степени	3 (1%)
ГБ II степени	30 (11%)
ГБ III степени	129 (48%)

Следует отметить, что всего пациентов с выявленной сопутствующей некардиальной патологией было 235 человек, что составило 88% от всех больных, вошедших в исследование. При этом различное сочетание некардиальной патологии встречалось у всех этих больных.

Кроме некардиальной патологии до операции каждый больной обследовался на наличие сопутствующей кардиальной патологии.

Структура выявленной кардиальной патологии явившейся показанием к выполнению сочетанной кардиохирургической операции представлена в таблице 4.

Следует отметить, что всего сопутствующая кардиальная патология была выявлена у 132 пациентов, что составило 49%.

Таблица 4 – Сопутствующая кардиальная патология у пациентов, включенных в исследование (N=268)

Сопутствующая кардиальная патология	Количество пациентов
Атеросклероз коронарных артерий	56 (21%)
Постинфарктная аневризма левого желудочка	3 (1%)
Стеноз митрального клапана	41 (15%)
Недостаточность митрального клапана	42 (16%)
Недостаточность трикуспидального клапана	50 (19%)
Хроническая фибрилляция предсердий	34 (13%)

На основании данных, полученных в результате сбора анамнеза и в результате инструментальных методов диагностики, формировалось заключение относительно наличия или отсутствия предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после операции протезирования АК у каждого конкретного больного.

Выявленные в предоперационном периоде предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений выявленные в предоперационном периоде у пациентов, включенных в исследование (N=268)

Предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений	Количество пациентов
ДАК	99 (39%)
ГБ III степени	129 (48%)
СД II типа	24 (9%)
Дилатация восходящего отдела аорты	203 (76%)
Нарушение конфигурации восходящего отдела аорты	145 (54%)

Следует отметить, что всего пациентов с одним предиктором развития аорто-ассоциированных осложнений оказалось 109 человек, что составило 41% от всех пациентов, вошедших в исследование. Пациентов с двумя и более предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений оказалось 159 человек, что составило 59%

У всех больных СД был II типа.

В данной работе качестве предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений была взята ГБ III степени тяжести согласно классификации ВОЗ 1999 года. Это связано с тем, что характерное для данной степени ГБ повышение артериального давления наиболее агрессивно воздействует на стенку аорты.

Отдельно следует подчеркнуть, что у всех пациентов, включенных в исследование, отсутствовали признаки «несоответствия размера протеза - пациенту». Средний градиент на протезе аортального клапана составил $6,3 \pm 1,9$ мм.рт.ст. Аннулорасширяющая пластика корня аорты не была выполнена ни одному пациенту.

2.2 Методы исследования

Все вошедшие в исследование 268 больных были направлены в федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации города Пенза с целью решения вопроса о необходимости протезирования АК.

В условиях стационара для принятия решения о выполнении хирургического вмешательства производился тщательный сбор анамнеза и дополнительное инструментальное обследование. Особое внимание при этом уделялось выяснению наследственного анамнеза, и таким сопутствующим заболеваниям как СД I или II типов с анамнезом его течения, ГБ с анамнезом её лекарственной терапии и резистентности к ней.

Кроме общеклинических методов обследования больные проходили специализированное обследование, которое включало такие методы исследования как ангиография коронарных артерий, МСКТ в режиме ангиографии, трансторакальная ЭХОКГ, чреспищеводная ЭХОКГ.

Ангиография коронарных артерий выполнялась на ангиографическом комплексе Siemens Axiom Artis (Siemens, Germany). Все необходимые измерения выполнялись с использованием штатных прикладных программ Siemens Axiom Artis.

Ангиография коронарных артерий выполнялась в предоперационном периоде для исключения сопутствующей патологии коронарных артерий.

Исследование МСКТ в режиме ангиографии с 3D реконструкцией грудного отдела аорты выполнялось на 64-срезовом спиральном компьютерном томографе Somatom Sensation (Siemens, Germany). Всем пациентам МСКТ-ангиография выполнялась в режиме синхронизации с электрокардиографией. Обработка полученных данных выполнялась на рабочей станции Syngo MultiModality Workplace (Ver.VE31A).

МСКТ в режиме ангиографии в предоперационном периоде выполнялась для оценки диаметра восходящего отдела аорты на различных уровнях, для оценки конфигурации восходящего отдела аорты, для оценки симметричности строения корня аорты. В послеоперационном периоде данный вид исследования выполнялся для исключения/подтверждения развития аорто-ассоциированных осложнений и осложнений, связанных с протезированием восходящего отдела аорты.

Трансторакальная и чреспищеводная ЭХОКГ выполнялась на аппаратах general electrics vivid 7, general electrics vivid 9.

При выполнении в предоперационном периоде трансторакальной и чреспищеводной ЭХОКГ оценивались такие параметры как структура и функция АК, диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, на уровне синотубулярного гребня, на уровне тубулярного сегмента восходящего отдела аорты, симметричность строения корня аорты, конфигурация восходящего отдела аорты.

Вычисление нормы диаметра аорты на различных уровнях производилось для каждого пациента индивидуально, согласно рекомендациям Европейского общества эхокардиографии 2010 года с коррекцией 2011 года. В основе этого расчёта заложена площадь поверхности тела каждого конкретного пациента [124, 125].

При этом:

- максимально допустимый диаметр корня аорты = $20(\text{мм}) \cdot \text{BSA}(\text{м}^2)$,
 - максимально допустимый диаметр восходящего отдела аорты = $17(\text{мм}) \cdot \text{BSA}(\text{м}^2)$,
- где BSA (Body Surface Area, англ.) – площадь поверхности тела.

Расчёт площади поверхности тела (BSA) выполнялся по формуле Дюбуа [122]:

$$\text{BSA} (\text{м}^2) = 0,007184 \times \text{вес} (\text{кг})^{0,425} \times \text{рост} (\text{см})^{0,725}.$$

Заключение о наличии дилатации восходящего отдела аорты производили на основании данных сравнения рассчитанной индивидуальной верхней границы нормы диаметра аорты и диаметра, измеренного с помощью ЭХОКГ.

Данные о диаметре аорты на различных уровнях, полученные в результате трансторакальной ЭХОКГ выполненной в предоперационном периоде, и расчётные показатели должного диаметра аорты на различных уровнях представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты измерения диаметра аорты по данным трансторакальной ЭХОКГ и расчётные показатели должного диаметра аорты

	Результат обследования	Расчётный показатель верхней границы нормы
Диаметр корня аорты, мм*	37±6	38±4
Диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты, мм	38±6	32±3

Оценка конфигурации восходящего отдела аорты производилась, исходя из положения о том, что нормальным считается такое строение аорты, при котором максимальный диаметр

имеет корень аорты, и затем аорта постепенно равномерно сужается, достигая минимального диаметра на уровне бифуркации [30, 124, 125, 239].

В отдалённом послеоперационном периоде (длительность наблюдения от 12 до 66 месяцев) производился вызов пациентов в федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации города Пенза, с целью проведения комплексного обследования. При наличии у пациента возможности, обследование проводилось по месту жительства с последующим направлением результатов обследования в ФГБУ «ФЦССХ» МЗ РФ для анализа специалистами. Пациенты, с которыми по каким-либо причинам не удавалось связаться по телефону, анкетировались с помощью писем. Все пациенты, анкетирование которых производилось с помощью писем, в ответном письме присылали копию заключения ЭХОКГ либо копию заключения компьютерной томографии.

2.3 Этапы выполненного исследования

2.3.1 Ретроспективный этап исследования

Исследование состояло из двух этапов - ретроспективного и проспективного.

На первом, ретроспективном этапе, была произведена оценка отдалённых результатов операции протезирования АК у больных с выявленными до операции предикторами развития орто-ассоциированных осложнений – расслоением аорты А типа по Стенфордской классификации, формированием аневризмы восходящего отдела аорты, прогрессирующей дилатацией аорты.

Всего в ретроспективный этап исследования вошло 216 пациентов (80,6%) прооперированных в период с октября 2008 года по октябрь 2012 года. Эти больные составили первую группу исследования.

Общим для всех больных, вошедших в группу I, было то, что ни одному из них вмешательство на корне и/или тубулярном сегменте восходящего отдела аорты не выполнялось.

Основной задачей данного этапа исследования было установление влияния выявленных до операции различных предикторов развития орто-ассоциированных осложнений и их общего количества на развитие этих осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК.

Для этого были взяты наиболее изученные и общепризнанные на сегодняшний день предикторы развития орто-ассоциированных осложнений: ДАК; ГБ III степени; СД; дилатация восходящего отдела аорты относительно верхней границы индивидуально рассчитанной нормы;

нарушение конфигурации восходящего отдела аорты.

Все пациенты ретроспективного этапа исследования (группа I) были разделены на две подгруппы.

Первую подгруппу составили 109 пациентов (подгруппа А группы I), у которых был выявлен один предиктор развития аорто-ассоциированных осложнений.

Вторую подгруппу составили 107 пациентов (подгруппа В группы I), у которых на дооперационном этапе обследования было выявлено два и более предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений.

Сопоставление пациентов подгрупп А и В по клинико-анатомическим характеристикам представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Клинико-анатомическая характеристика пациентов группы I (N=216)

Показатель	Подгруппа А* (N=109)		Подгруппа В** (N=107)		p
	Среднее значение	95% ДИ	Среднее значение	95% ДИ	
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9±5,8	26,8 – 29,0	28,2±5,1	27,2 – 29,2	0,7
Площадь поверхности тела, м ²	1,9±0,2	1,86 – 1,94	1,9±0,2	1,86 – 1,94	0,1
Диаметр корня аорты (ЭХОКГ), мм	36,1±4,4	35,3 – 36,9	35,8±5,3	34,8 – 36,8	0,7
Верхняя граница нормы диаметра корня аорты (расчётная), мм	38,5±4,4	37,7 – 39,3	37,5±3,8	36,8 – 38,2	0,08
Диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (ЭХОКГ), мм	33,9±4,5	33,0 – 34,8	39,1±5,1	38,1 – 40,1	<0,001
Верхняя граница нормы диаметра тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (расчётная), мм	32,7±3,7	32,0 – 33,4	31,9±3,2	31,3 – 32,5	0,09

*Подгруппа А – пациенты с одним предиктором развития аорто-ассоциированных осложнений

**Подгруппа В – пациенты с сочетанием двух и более предикторов

Средний возраст больных подгруппы А группы I составил $55,0 \pm 7,3$ лет. Мужчин было 83 (76%), женщин – 26 (24%).

Средний возраст больных подгруппы В группы I составил $56,6 \pm 9,4$ лет. Мужчин было 73 (68%), женщин – 34 (32%).

Структура показаний к протезированию АК у пациентов группы I представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Показания к протезированию аортального клапана у больных группы I (N=216)

Показание	Подгруппа А* (N=109)	Подгруппа В** (N=107)	Р
Тяжёлый стеноз АК	64 (59%)	63 (59%)	0,98
Тяжёлая недостаточность АК	29 (27%)	32 (30%)	0,59
Инфекционный эндокардит	16 (15%)	12 (11%)	0,45

*Подгруппа А – пациенты с одним предиктором развития орто-ассоциированных осложнений

**Подгруппа В – пациенты с сочетанием двух и более предикторов

Таким образом, подгруппы А и В группы I оказались сопоставимы по такой характеристике, как «показание к протезированию АК» ($p > 0,05$).

В таблице 9 представлены данные о количестве выявленных предикторов развития орто-ассоциированных осложнений у пациентов группы I.

Таблица 9 – Предикторы развития орто-ассоциированных осложнений у пациентов группы I (N=216)

Предиктор	Подгруппа А* (N=109)	Подгруппа В** (N=107)	Р
ДАК	21 (19,3%)	48 (44,9%)	<0,001
ГБ III степени	27 (24,8%)	68 (63,6%)	<0,001
СД	6 (5,5%)	13 (12,1%)	0,08
Дилатация восходящего отдела аорты	48 (44,0%)	104 (97,2%)	<0,001
Нарушение конфигурации восходящего отдела аорты	7 (6,4%)	95 (88,8%)	<0,001

*Подгруппа А – пациенты с одним предиктором развития орто-ассоциированных осложнений

**Подгруппа В – пациенты с сочетанием двух и более предикторов

Таким образом, среди пациентов подгруппы В группы I все предикторы развития орто-ассоциированных осложнений кроме сахарного диабета ($p = 0,08$) встречались статистически

значимо чаще.

На ретроспективном этапе исследования помимо предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений принимались во внимание такие сведения о пациентах, как наличие сопутствующей некардиальной (таблица 10) и наличие сопутствующей кардиальной (таблица 11) патологии.

Таблица 10 – Сопутствующая некардиальная патология у пациентов группы I (N=216)

Сопутствующая некардиальная патология	Подгруппа А* (N=109)	Подгруппа В** (N=107)	Р
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	18 (16,5%)	24 (22,4%)	0,3
Хронические заболевания вен нижних конечностей	7 (6,4%)	9 (8,4%)	0,6
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	12 (11,0%)	11 (10,3%)	0,9
Хроническая почечная недостаточность	4 (3,7%)	6 (5,6%)	0,5
Ожирение 1 степени	23 (21,1%)	26 (24,3%)	0,9
Ожирение 2 степени	12 (11,0%)	5 (4,7%)	0,1
Ожирение 3 степени	3 (2,8%)	3 (2,8%)	0,98
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	21 (19,3%)	35 (32,7%)	0,33
Атеросклероз артерий нижних конечностей	7 (6,4%)	10 (9,3%)	0,4
СД	6 (5,5%)	13 (12,1%)	0,09
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	9 (8,3%)	9 (8,4%)	0,97
ГБ	63 (57,8%)	75 (10,1%)	0,06
Всего пациентов с выявленной сопутствующей некардиальной патологией	91 (83,5%)	94 (87,9%)	0,4

*Подгруппа А – пациенты с одним предиктором развития аорто-ассоциированных осложнений

**Подгруппа В – пациенты с сочетанием двух и более предикторов

Таблица 11 – Сопутствующая кардиальная патология у пациентов группы I (N=216)

Сопутствующая кардиальная патология	Подгруппа А* (N=109)	Подгруппа В** (N=107)	Р
Атеросклероз коронарных артерий	19 (17,4%)	20 (18,7%)	0,8
Постинфарктная аневризма левого желудочка	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0,98
Стеноз митрального клапана	16 (14,7%)	24 (22,4%)	0,14
Недостаточность митрального клапана	13 (11,9%)	12 (11,2%)	0,9
Недостаточность трикуспидального клапана	18 (16,5%)	26 (24,3%)	0,2
Хроническая фибрилляция предсердий	10 (9,2%)	16 (15,0%)	0,2
Всего пациентов с выявленной сопутствующей кардиальной патологией	47 (43,1%)	55 (51,4%)	0,2

*Подгруппа А – пациенты с одним предиктором развития аорто-ассоциированных осложнений

**Подгруппа В – пациенты с сочетанием двух и более предикторов

Таким образом, подгруппы А и В оказались сопоставимы по количеству диагностированных некардиальных и кардиальных заболеваний.

Для изучения отдалённых результатов операции протезирования АК всем больным группы I было выполнено ЭХОКГ обследование в период от 12 до 66 месяцев после операции. Посредством этого метода исследования проводили либо исключение, либо подтверждение развития у пациента аорто-ассоциированных осложнений. При возникновении подозрения на развитие осложнения пациенту выполнялась компьютерная томография в режиме ангиографии с трёхмерной реконструкцией корня, тубулярного сегмента восходящего отдела и дуги аорты.

2.3.2 Промежуточные результаты ретроспективного этапа исследования

В отдалённом периоде после протезирования АК были обследованы все 216 пациентов (100%) ретроспективного этапа исследования. Длительность наблюдения составила от 12 до 66 месяцев. Целью обследования пациентов в отдалённом послеоперационном периоде было выявление или исключение наступления клинически значимых событий.

Клинически значимыми событиями считали развитие аорто-ассоциированных

осложнений – расслоения аорты А типа по Стенфордской классификации, формирования аневризмы или прогрессирующей дилатации какого-либо из сегментов восходящего отдела аорты, разрыва аорты.

В зависимости от показаний к выполнению срочного/экстренного повторного оперативного вмешательства все выявленные аорто-ассоциированные осложнения были разделены на «критичные» и «некритичные».

К «критичным» аорто-ассоциированным осложнениям отнесли те, при выявлении которых пациенту устанавливали показания к срочному/экстренному повторному оперативному вмешательству. Это были такие осложнения как развитие расслоения аорты А типа по Стенфордской классификации, формирование аневризмы восходящего отдела аорты.

К «некритичным» аорто-ассоциированным осложнениям отнесли те, при выявлении которых показаний к повторной операции на момент обследования не было, но выявленная патология предполагала возникновение необходимости в организации динамического наблюдения за пациентами посредством инструментальных методов исследования (ЭХОКГ, МСКТ). К осложнениям данной категории была отнесена прогрессирующая с течением времени дилатация восходящего отдела аорты со скоростью меньше 5 мм в год.

Обоснованием необходимости в динамическом наблюдении за пациентами с «некритичными» аорто-ассоциированными осложнениями служило то, что с течением времени выявляемые изменения состояния восходящего отдела аорты у данных больных могут перейти в категорию «критичных».

Всего аорто-ассоциированные осложнения развились у 31 пациента (14,4%) группы I (ретроспективный этап исследования).

При изучении историй болезни пациентов с развившимися аорто-ассоциированными осложнениями обратил на себя внимание тот факт, что у подавляющего большинства больных с развившимися осложнениями до операции было выявлено два и более предиктора развития этих осложнений. Была выдвинута гипотеза о том, что именно общее количество выявленных до операции предикторов оказывает влияние на развитие в отдалённом послеоперационном периоде аорто-ассоциированных осложнений.

Данная гипотеза была проверена и подтверждена методом логистического регрессионного анализа. При анализе взаимосвязи между общим количеством предикторов и развившимися осложнениями именно одномоментное наличие двух и более предикторов показало свою значимость ($p < 0,001$; ОШ=2,06; ДИ95%: 1,45-2,93).

В связи с этим из группы I была выделена подгруппа А (N=109), в которую вошли пациенты с одним предиктором развития аорто-ассоциированных осложнений, и подгруппа В (N=107), в которую вошли пациенты с двумя и более предикторами развития аорто-

ассоциированных осложнений.

При сравнительном изучении пациентов подгрупп А и В группы I по такому признаку как развившиеся в отдалённом послеоперационном периоде аорто-ассоциированные осложнения, было выявлено, что 87,1% осложнений (у 27 из 31 человек осложнениями) развились у больных подгруппы В группы I. Кроме того, у пациентов подгруппы А группы I развития «критичных» осложнений на момент обследования не произошло ни у одного больного (Таблица 12).

Таблица 12 – Аорто-ассоциированные осложнения отдалённого послеоперационного периода у пациентов группы I (N=216)

Критичность осложнений	Вид осложнения	Подгруппа А* (N=109)	Подгруппа В** (N=107)
«Критичные» осложнения	Расслоение аорты, тип А	0	4 (3,7%)
	Формирование аневризмы восходящего отдела аорты	0	7 (6,5%)
«Некритичные» осложнения	Прогрессирующая дилатация восходящего отдела аорты (менее 5 мм в год)	4 (3,7%)	16 (15%)
ИТОГО		4 (3,7%)	27 (25,2%)

*Подгруппа А – пациенты с одним предиктором развития аорто-ассоциированных осложнений

**Подгруппа В – пациенты с сочетанием двух и более предикторов

Расслоение аорты у всех пациентов произошло в период до 13 месяцев после операции (11,0±2,7 мес.).

Длительность наблюдения за пациентами прооперированными в связи со сформировавшейся аневризмой восходящего отдела аорты составила 47,7±15,1 месяцев (от 25 до 66 месяцев).

Длительность наблюдения за пациентами с прогрессирующей дилатацией аорты составила 32,0±8,8 месяцев (от 24 до 45 месяцев).

Таким образом, выявление у пациента с показаниями к протезированию АК до операции двух и более предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений статистически значимо влияет на развитие этих осложнений в отдалённом послеоперационном периоде (p<0,001; ОШ=2,06; ДИ95%: 1,45-2,93).

Именно поэтому группа сравнения была целиком сформирована из пациентов

подгруппы В группы I ретроспективного этапа исследования – тех больных, у которых до операции протезирования АК было выявлено два и более предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений.

2.3.3 Проспективный этап исследования

На втором, проспективном этапе исследования, всем без исключения больным, госпитализированным в федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Пенза) с показаниями к протезированию АК при выявлении у них до операции двух и более предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений, помимо собственно протезирования АК в обязательном порядке выполнялось протезирование восходящего отдела аорты.

Все без исключения пациенты проспективного этапа исследования были включены во вторую группу исследования.

На данном этапе работы проводилось изучение непосредственных (длительность наблюдения – 30 суток) и отдалённых (длительность наблюдения $25,0 \pm 4,1$ месяца) результатов хирургического лечения этих больных.

Все больные, вошедшие в проспективный этап исследования, были прооперированы в период с января 2012 года по ноябрь 2013 года.

Всего одномоментное протезирование АК и восходящего отдела аорты за указанный период было выполнено 52 пациентам, которые и составили вторую группу исследования.

Средний возраст пациентов второй группы составил $54,1 \pm 11,2$ лет. Мужчин было 42 (81%), женщин – 10 (19%).

Общим для всех пациентов, вошедших в проспективный этап исследования, было наличие показаний к протезированию АК и наличие выявленных до операции двух и более предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК.

Клинико-анатомическая характеристика пациентов группы II представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Клинико-анатомическая характеристика пациентов группы II (N=52)

Показатель	Среднее значение	95%ДИ
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0±4,1	26,9 – 29,1
Площадь поверхности тела, м ²	1,9±0,2	1,8 – 2,0
Диаметр корня аорты (ЭХОКГ), мм	39,9±7,3	37,9 – 41,9
Верхняя граница нормы диаметра корня аорты (расчётная), мм	38,4±3,0	37,6 – 39,2
Диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (ЭХОКГ), мм	44,7±5,1	43,3 – 46,1
Верхняя граница нормы диаметра тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (расчётная), мм	32,6±2,6	31,9 – 33,3

Структура показаний к протезированию АК у пациентов группы II представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Показания к протезированию аортального клапана у пациентов группы II (N=52)

Показание	Количество пациентов
Тяжёлый стеноз АК	28 (54%)
Тяжёлая недостаточность АК	20 (38%)
Инфекционный эндокардит	4 (8%)
ИТОГО	52 (100%)

Для выявления сопутствующей некардиальной патологии и сопутствующей кардиальной патологии, а так же предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений, у всех пациентов группы II производился сбор анамнеза, и проводилось дополнительное инструментальное обследование, аналогичное обследованию больных группы сравнения.

Выявленная у пациентов группы II исследования сопутствующая некардиальная патология представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Некардиальная патология у пациентов группы II (N=52)

Сопутствующая некардиальная патология	Количество пациентов
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	12 (23%)
Хронические заболевания вен нижних конечностей	3 (6%)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2 (4%)
Хроническая почечная недостаточность	0 (0%)
Ожирение 1 степени	13 (25%)
Ожирение 2 степени	4 (8%)
Ожирение 3 степени	0 (0%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	12 (23%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	7 (13%)
СД	5 (10%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	5 (10%)
ГБ	42 (81%)

Всего пациентов с выявленной сопутствующей некардиальной патологией в группе II оказалось 50 человек (96%). При этом различное сочетание некардиальной патологии встречалось у всех этих 50 больных.

Структура выявленной сопутствующей кардиальной патологии у больных группы II приведена в таблице 16.

Таблица 16 – Сопутствующая кардиальная патология у больных группы II (N=52)

Сопутствующая кардиальная патология	Количество пациентов
Атеросклероз коронарных артерий	17 (33%)
Постинфарктная аневризма левого желудочка	1 (2%)
Стеноз митрального клапана	1 (2%)
Недостаточность митрального клапана	17 (33%)
Недостаточность трикуспидального клапана	6 (12%)
Хроническая фибрилляция предсердий	8 (15%)

Всего сопутствующая кардиальная патология выявлена у 30 человек, что составило 58% от всех пациентов группы II исследования.

Выявленные у пациентов группы II предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений у пациентов группы II (N=52)

Предиктор	Количество пациентов
ДАК	32 (62%)
ГБ III степени	34 (65%)
СД	5 (10%)
Дилатация восходящего отдела аорты	51 (98%)
Нарушение конфигурации восходящего отдела аорты	43 (83%)

При изучении непосредственных результатов хирургического лечения больных была произведена оценка таких показателей как длительность искусственного кровообращения, длительность ишемии миокарда, объём интраоперационной кровопотери, длительность пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии непосредственно после операции. Кроме того, были изучены осложнения первых 30 суток после операции, к которым отнесли развитие острого нарушения мозгового кровообращения, эмболии в периферическое артериальное русло и развитие кровотечения связанного с зоной реконструкции аорты и зоной доступа к АК.

При изучении отдалённых результатов оценивалось развитие «критичных» и «некритичных» аорто-ассоциированных осложнений, а так же осложнений специфичных для операции протезирования восходящего отдела аорты - формирование ложной аневризмы анастомоза сосудистого протеза с аортой и инфицирование протеза аорты.

В отдалённом периоде всем пациентам было выполнено ЭХОКГ. МСКТ в режиме ангиографии выполнялась при возникновении подозрений на развитие аорто-ассоциированных осложнений и тогда, когда достоверную оценку состояния восходящего отдела аорты с помощью ЭХОКГ выполнить не представлялось возможным.

2.3.4 Деление пациентов на группы

Сравнительному анализу подверглись два различных варианта тактического подхода к хирургическому лечению пациентов с показаниями к протезированию АК при наличии у них

двух и более предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений:

- 1) Выполнение изолированного протезирования АК, без вмешательства на восходящем отделе аорты;
- 2) Одномоментное протезирование АК и восходящего отдела аорты.

Два и более предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом послеоперационном периоде были выявлены у больных подгруппы В группы I и у больных группы II. При этом пациентам подгруппы В группы I (ретроспективный этап исследования) было выполнено изолированное протезирование АК, а пациентам группы II (проспективный этап исследования) – одномоментное протезирование АК и восходящего отдела аорты.

Подгруппа А группы I (ретроспективный этап исследования) была из дальнейшего исследования исключена в связи с тем, что у вошедших в неё больных до операции было выявлено не более одного предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений.

Таким образом, пациенты подгруппы В ретроспективного этапа исследования (N=107) составили группу сравнения. Основную группу составили пациенты проспективного этапа исследования (N=52).

Общим для больных группы сравнения и больных основной группы было то, что при поступлении в стационар у них были установлены показания к операции протезирования АК и у них до операции были выявлены два и более предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений. Общим было и то, что на момент выполнения операции протезирования АК у всех этих больных отсутствовали общепринятые показания к какому-либо вмешательству на восходящем отделе аорты, в том числе к протезированию, аннулорасширяющей пластике корня аорты и т.д.

Пациенты группы сравнения (N=107) были прооперированы в период с сентября 2008 года по август 2012 года.

Средний возраст больных группы сравнения составил $56,6 \pm 9,4$ лет, мужчин было 73 (68%) пациента, женщин – 34 (32%).

Пациенты основной группы (N=52) были прооперированы в период с января 2012 года по ноябрь 2013 года.

Средний возраст пациентов основной группы составил $54,1 \pm 11,2$ лет, мужчин было 42 (81%) пациента, женщин – 10 (19%).

Также как и пациенты группы сравнения, пациенты основной группы характеризовались:

- наличием показаний к протезированию АК;
- им выполнялась операция протезирования АК, как коррекция основной патологии, с которой они поступали для хирургического лечения;

– у них отсутствовали какие-либо общепринятые показания к вмешательству на корне и тубулярном сегменте восходящего отдела аорты;

– у каждого из них до операции было выявлено два и более предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после операции протезирования АК;

– у них, а так же у их родственников отсутствовали признаки системной патологии соединительной ткани

С тактической точки зрения единственной отличительной особенностью пациентов основной группы было то, что всем им одновременно с протезированием АК было выполнено протезирование восходящего отдела аорты.

Сравнительная характеристика клинико-анатомических показателей пациентов группы сравнения и пациентов основной группы представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Клинико-анатомическая характеристика пациентов группы сравнения и пациентов основной группы

Показатель	Группа сравнения (N=107)		Основная группа (N=52)		p
	Среднее значение	95% ДИ	Среднее значение	95% ДИ	
Индекс массы тела, кг/м ²	28,2±5,1	27,2 – 29,2	28,0±4,1	26,9 – 29,1	0,8
Площадь поверхности тела, м ²	1,9±0,2	1,86 – 1,94	1,9±0,2	1,8 – 2,0	1
Диаметр корня аорты (ЭХОКГ), мм	35,8±5,3	34,8 – 36,8	39,9±7,3	37,9 – 41,9	<0,001
Верхняя граница нормы диаметра корня аорты (расчётная), мм	37,5±3,8	36,7 – 38,2	38,4±3,0	37,6 – 39,2	0,1
Диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (ЭХОКГ), мм	39,1±5,1	38,1 – 40,1	44,7±5,0	43,3 – 46,1	<0,001
Верхняя граница нормы диаметра тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (расчётная), мм	31,9±3,2	31,3 – 32,5	32,6±2,6	31,9 – 33,3	0,2

Пациенты группы сравнения и пациенты основной группы различались только по таким параметрам, как диаметр корня аорты ($t_{157}=4,0269$; $p<0,001$) и диаметр тубулярного сегмента

восходящего отдела аорты ($t_{157}=6,5369$; $p<0,001$). У пациентов основной группы была более выраженной дилатация корня аорты (средний диаметр составил $39,9\pm 7,3$ мм) и дилатация тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (средний диаметр составил $44,7\pm 5,0$ мм). Однако, несмотря на больший диаметр, ни одному из пациентов основной группы не мог быть поставлен диагноз «аневризма аорты», так как диаметр корня аорты (95% ДИ: 37,9 – 41,9 мм) и диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (95% ДИ: 43,3 – 46,1 мм) согласно современным представлениям были определены как «дилатация аорты».

Показания к протезированию АК у пациентов группы сравнения и пациентов основной группы представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Показания к протезированию аортального клапана у пациентов группы сравнения и у пациентов основной группы

Показание	Группа сравнения (N=107)	Основная группа (N=52)	p
Тяжёлый стеноз АК	63 (59%)	28 (54%)	0,5
Тяжёлая недостаточность АК	32 (30%)	20 (38%)	0,3
Инфекционный эндокардит	12 (11%)	4 (8%)	0,5

Выявленная у пациентов группы сравнения и у пациентов основной группы в результате предоперационного обследования сопутствующая некардиальная патология представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Некардиальная патология у пациентов группы сравнения и у пациентов основной группы

Сопутствующая некардиальная патология	Группа сравнения (N=107)	Основная группа (N=52)	p
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	24 (22%)	12 (23%)	0,7
Хронические заболевания вен нижних конечностей	9 (8%)	3 (6%)	0,6
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	11 (10%)	2 (4%)	0,2
Хроническая почечная недостаточность	6 (6%)	0 (0%)	0,08
Ожирение 1 степени	26 (24%)	13 (25%)	0,9
Ожирение 2 степени	5 (5%)	4 (8%)	0,4
Ожирение 3 степени	3 (3%)	0 (0%)	0,2

Продолжение таблицы 20

Атеросклероз брахиоцефальных артерий	35 (33%)	12 (23%)	0,2
Атеросклероз артерий нижних конечностей	10 (9%)	7 (13%)	0,4
СД	13 (12%)	5 (10%)	0,6
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	9 (8%)	5 (10%)	0,8
ГБ	75 (70%)	42 (81%)	0,15
Всего пациентов с выявленной сопутствующей некардиальной патологией	94 (88%)	50 (96%)	0,09

Таким образом, статистически значимые отличия по структуре выявленной некардиальной патологии между пациентами группы сравнения и пациентами основной группы отсутствовали.

Помимо некардиальной патологии, у пациентов группы сравнения и у пациентов основной группы в процессе предоперационного обследования была выявлена сопутствующая кардиальная патология (таблица 21).

Таблица 21 – Сопутствующая кардиальная патология у пациентов группы сравнения и у пациентов основной группы

Сопутствующая кардиальная патология	Группа сравнения (N=107)	Основная группа (N=52)	p
Атеросклероз коронарных артерий	20 (19%)	17 (33%)	0,05
Постинфарктная аневризма левого желудочка	1 (1%)	1 (2%)	0,6
Стеноз митрального клапана	24 (22%)	1 (2%)	<0,001
Недостаточность митрального клапана	12 (11%)	17 (33%)	0,001
Патология митрального клапана	36 (34%)	18 (35%)	0,9
Недостаточность трикуспидального клапана	26 (24%)	6 (12%)	0,06
Хроническая фибрилляция предсердий	16 (15%)	8 (15%)	0,9
Всего пациентов с сопутствующей кардиальной патологией	55 (51%)	30 (58%)	0,5

Несмотря на то, что пациенты группы сравнения отличались от пациентов основной группы по такой сопутствующей кардиальной патологии, как патология митрального клапана ($p < 0,001$), общее количество пациентов с выявленным заболеванием митрального клапана в обеих группах не различалось ($\chi^2 = 0,015$; $p = 0,9$).

Выявленные у пациентов основной группы и у пациентов группы сравнения предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений у пациентов группы сравнения и у пациентов основной группы

Предиктор	Группа сравнения (N=107)	Основная группа (N=52)	p
ДАК	48 (45%)	32 (62%)	0,06
ГБ III степени	68 (64%)	34 (65%)	0,8
СД	13 (12%)	5 (10%)	0,6
Дилатация восходящего отдела аорты	104 (97%)	51 (98%)	0,7
Нарушение конфигурации восходящего отдела аорты	95 (89%)	43 (83%)	0,3

Таким образом, по такому основному изучаемому параметру, как предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после операции протезирования АК, основная группа и группа сравнения не отличались ($p > 0,05$).

2.3.5 Выделение пациентов «чистой линии» из группы сравнения и из основной группы

Для исключения влияния расширенного объёма операции связанного с необходимостью коррекции сопутствующей кардиальной патологии на течение ближайшего и отдалённого послеоперационного периода из группы сравнения и из основной группы были исключены пациенты с сопутствующей кардиальной патологией.

Пациенты без сопутствующей кардиальной патологии были отнесены к категории «чистая линия».

В группе сравнения таких пациентов оказалось 54 человека (51%) (средний возраст $54,6 \pm 10$ лет, мужчин – 34 (63%)); в основной группе – 28 человек (54%) (средний возраст $52,5 \pm 11,6$ лет, мужчин – 22 (79%)).

Клинико-анатомическая характеристика пациентов «Чистой линии» приведена в таблице 23.

Таблица 23 – Клинико-анатомическая характеристика пациентов «чистой линии»

	«Чистая линия» группы сравнения (N=54)		«Чистая линия» основной группы (N=28)		p
	Среднее значение	95% ДИ	Среднее значение	95% ДИ	
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3±5,6	26,8 - 29,8	28,5±4,1	26,9 - 30,1	0,9
Площадь поверхности тела, м ²	1,89±0,2	1,84 - 1,94	1,94±0,14	1,88 - 1,99	1
Диаметр корня аорты (ЭХОКГ), мм	35,9±5,1	34,5 - 37,3	39,8±6,5	37,3 - 42,3	0,004
Верхняя граница нормы диаметра корня аорты (расчётная), мм	37,8±4,1	36,7 - 38,9	38,9±2,4	38,0 - 39,8	0,2
Диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (ЭХОКГ), мм	39,4±5,1	38,0 - 40,8	44,9±5,1	42,9 - 46,9	<0,001
Верхняя граница нормы диаметра тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (расчётная), мм	32,2±3,4	31,3 - 33,1	33,0±2,4	32,1 - 33,9	0,3

Пациенты «чистой линии» группы сравнения и основной группы различались по таким параметрам, как диаметр корня аорты ($t_{80}=2,9843$; $p=0,004$) и диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты ($t_{80}=4,6309$; $p<0,001$). У пациентов «чистой линии» основной группы была более выраженной дилатация корня аорты (средний диаметр составил $39,8\pm 6,5$ мм) и дилатация тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (средний диаметр составил $44,9\pm 5,1$ мм). Однако, несмотря на больший диаметр, ни одному из пациентов не мог быть поставлен диагноз «аневризма аорты», так как диаметр корня аорты (95% ДИ: 37,3 - 42,3 мм) и диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты (95% ДИ: 42,9 - 46,9 мм) согласно современным представлениям были определены как «дилатация аорты».

Структура показаний к протезированию АК у пациентов «чистой линии» представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Показания к протезированию аортального клапана у пациентов «чистой линии»

Показание	«Чистая линия» группы сравнения (N=54)	«Чистая линия» основной группы (N=28)	p
Тяжёлый стеноз АК	32 (59%)	16 (57%)	0,9
Тяжёлая недостаточность АК	15 (28%)	10 (36%)	0,5
Инфекционный эндокардит	7 (13%)	2 (7%)	0,4

Таким образом, по структуре показаний к протезированию АК пациенты «чистой линии» группы сравнения и пациенты «чистой линии» основной группы оказались сопоставимы.

Данные о выявленной у пациентов «чистой линии» сопутствующей некардиальной патологии приведены в таблице 25.

Таблица 25 – Сопутствующая некардиальная патология у пациентов «чистой линии»

Сопутствующая некардиальная патология	«Чистая линия» группы сравнения (N=54)	«Чистая линия» основной группы (N=28)	p
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	8 (15%)	6 (21%)	0,5
Хронические заболевания вен нижних конечностей	3 (6%)	1 (4%)	0,7
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	5 (9%)	2 (7%)	0,8
Хроническая почечная недостаточность	5 (9%)	0 (0%)	0,1
Ожирение 1 степени	10 (19%)	8 (29%)	0,3
Ожирение 2 степени	3 (6%)	2 (7%)	0,8
Ожирение 3 степени	2 (4%)	0 (0%)	0,3
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	15 (28%)	7 (25%)	0,8
Атеросклероз артерий нижних конечностей	4 (7%)	3 (11%)	0,6
СД I и II типа	5 (9%)	1 (4%)	0,4
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	4 (7%)	4 (14%)	0,3
ГБ	45 (83%)	24 (86%)	0,8
Всего пациентов с выявленной сопутствующей некардиальной патологией	43 (80%)	26 (93%)	0,1

Таким образом, по структуре некардиальной патологии пациенты «чистой линии» группы сравнения и пациенты «чистой линии» основной группы оказались сопоставимы.

Выявленные у пациентов «чистой линии» предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом послеоперационном периоде представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений у пациентов «чистой линии»

Предиктор	«Чистая линия» группы сравнения (N=54)	«Чистая линия» основной группы (N=28)	p
ДАК	31	19	0,4
ГБ III степени	31	11	0,1
СД	5	1	0,4
Дилатация восходящего отдела аорты	52	27	1
Нарушение конфигурации восходящего отдела аорты	51	23	0,08

Таким образом, по структуре предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений пациенты «чистой линии» группы сравнения и пациенты «чистой линии» основной группы оказались сопоставимы.

2.4 Методы лечения

Всем пациентам хирургическое вмешательство выполнялось в условиях нормотермического искусственного кровообращения и кристаллоидной кардиopleгии. Способ доставки кардиopleгического раствора выбирался в зависимости от состояния АК. При отсутствии недостаточности АК кардиopleгический раствор доставлялся в коронарные артерии неселективно, через канюлю установленную в восходящий отдел аорты. У больных с недостаточностью АК после пережатия аорты и установки дренажа в левые отделы сердца производилась поперечная аортотомия над уровнем синотубулярного гребня и доставка кардиopleгического раствора осуществлялась посредством селективно установленных в коронарные артерии канюль.

Протезирование АК выполнено всем 268 больным, вошедшим в исследование.

Из них пациентам ретроспективного этапа исследования (N=216; 81%) (группа I) протезирование АК выполнялось без вмешательства на восходящем отделе аорты.

Пациентам проспективного этапа исследования (N=52; 19%) (группа II) помимо протезирования АК выполнялось протезирование восходящего отдела аорты.

Протез АК имплантировался интрааннулярно отдельными П-образными швами на прокладках после предварительной оценки состояния его створок и их иссечения. Целостность стенки аорты восстанавливалась непрерывным обвивным швом.

Выбор техники протезирования восходящего отдела аорты больным группы II определялся на основании данных предоперационного обследования (МСКТ в режиме ангиографии и ЭХОКГ) и на основании интраоперационной визуальной оценки состояния сегментов восходящего отдела аорты.

Всего для одномоментного протезирования восходящего отдела аорты и АК больным группы II было применено три технических варианта выполнения операции. Структура хирургических вмешательств на АК и восходящем отделе аорты представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Характер выполненных операций на аортальном клапане и восходящем отделе аорты пациентам группы II (N=52)

Операция	Количество пациентов
Протезирование АК + Супракоронарное протезирование аорты	28 (54%)
Протезирование АК + Протезирование некоронарного синуса Вальсальвы + Супракоронарное протезирование аорты	17 (33%)
Протезирование АК + Пластика некоронарного синуса Вальсальвы собственной створкой АК + Супракоронарное протезирование аорты	7 (13%)
ИТОГО	52 (100%)

Операция раздельного протезирования АК и супракоронарного сегмента восходящего отдела аорты с полным сохранением корня аорты была выполнена 28 пациентам группы II.

Такая операция выполнялась пациентам с дилатацией тубулярного сегмента восходящего отдела аорты, при условии наличия симметричного корня аорты, имеющего диаметр меньший, чем диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты.

В процессе выполнения данной операции протезирование АК дополнялось супракоронарным иссечением тубулярного сегмента восходящего отдела аорты с последующей имплантацией в его позицию линейного синтетического сосудистого протеза. Иссечение стенки

аорты выполнялось после имплантации протеза АК.

Проксимальной линией отсечения аорты был синотубулярный гребень, дистальной – виртуальная граница между восходящим отделом аорты и дугой аорты, тотчас перед устьем брахиоцефального ствола. Имплантация протеза восходящего отдела аорты производилась путём формирования проксимального и дистального анастомозов непрерывным обвивным швом с применением полипропиленовой нити 5/0 на игле №12 или №13 (Рисунок 2).

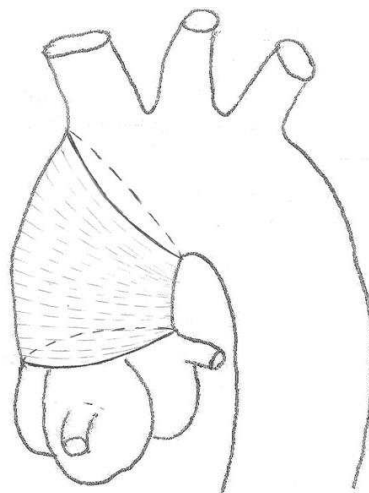


Рисунок 2 – Общая схема окончательного вида операции одномоментного протезирования аортального клапана и супракоронарного протезирования восходящего отдела аорты

Клинический пример №1

Пациент В., 67 лет, поступил в стационар 07.08.2012 в плановом порядке. Площадь поверхности тела – 1,78 м². Индекс массы тела – 23,8.

Диагноз при поступлении: дегенеративный порок АК. Стеноз АК, фиброз створок, недостаточность АК 3 степени. Дилатация левых камер сердца. Легочная гипертензия 1-2 степени. Хроническая сердечная недостаточность II А стадии, функциональный класс III. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, ремиссия.

При поступлении выполнено дополнительное обследование.

По данным ЭХОКГ: диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы 33 мм, на уровне синотубулярного гребня – 30 мм, на уровне тубулярного сегмента восходящего отдела – 43 мм. Умеренный стеноз АК (диаметр фиброзного кольца 21 мм, средний градиент 29,0 мм.рт.ст., максимальный градиент 55,5 мм.рт.ст.), выраженный кальциноз АК (3-4 степень), регургитация

1 степени. АК трёхстворчатый (три комиссуры, три синуса Вальсальвы).

По данным МСКТ в режиме ангиографии: диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы 33 мм, на уровне синотубулярного гребня – 29 мм, на уровне тубулярного сегмента восходящего отдела – 41 мм (Рисунок 3).

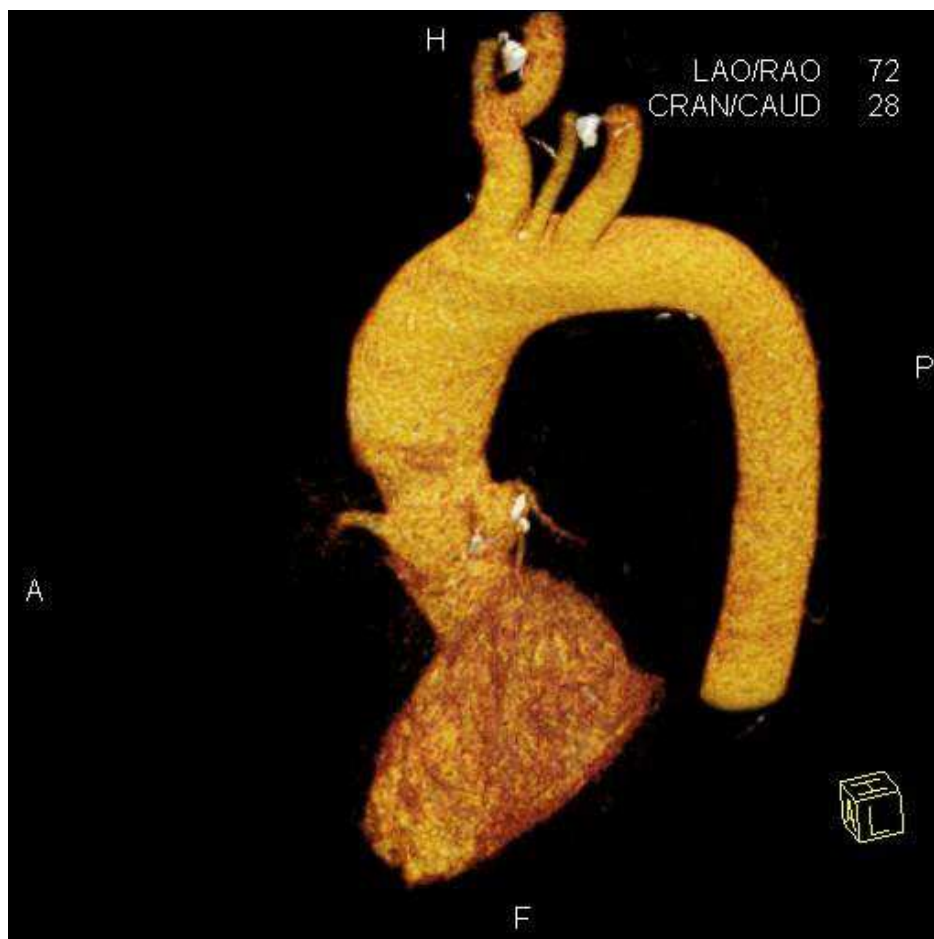


Рисунок 3 – Мультиспиральная компьютерная томография в режиме ангиографии до операции. Пациент В., 67 лет.

Расчётная индивидуальная верхняя граница нормы диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы – 36 мм, на уровне синотубулярного гребня – 29 мм, на уровне тубулярного сегмента восходящего отдела – 30 мм.

Предоперационный диагноз: Дегенеративный порок АК. Кальциноз АК 3 степени. Стеноз АК 2 степени, недостаточность АК 1 степени. Дилатация восходящего отдела аорты. Дилатация левых камер сердца. Легочная гипертензия 1-2 степени. Хроническая сердечная недостаточность II A стадии, функциональный класс III. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, ремиссия.

24.08.2012 выполнена операция: супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты линейным синтетическим протезом Интергард №28. Протезирование АК биологическим

протезом Медтроник №23.

Время искусственного кровообращения составило 73 минуты, время ишемии миокарда составило 54 минуты.

Послеоперационный период протекал без особенностей.

Пациент обследован через 25 месяцев после операции.

Выполнена ЭХОКГ и МСКТ в режиме ангиографии. По данным проведённого обследования диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы сохранился на прежнем уровне – 33 мм. Патологии зоны оперативного вмешательства не выявлено (Рисунок 4).

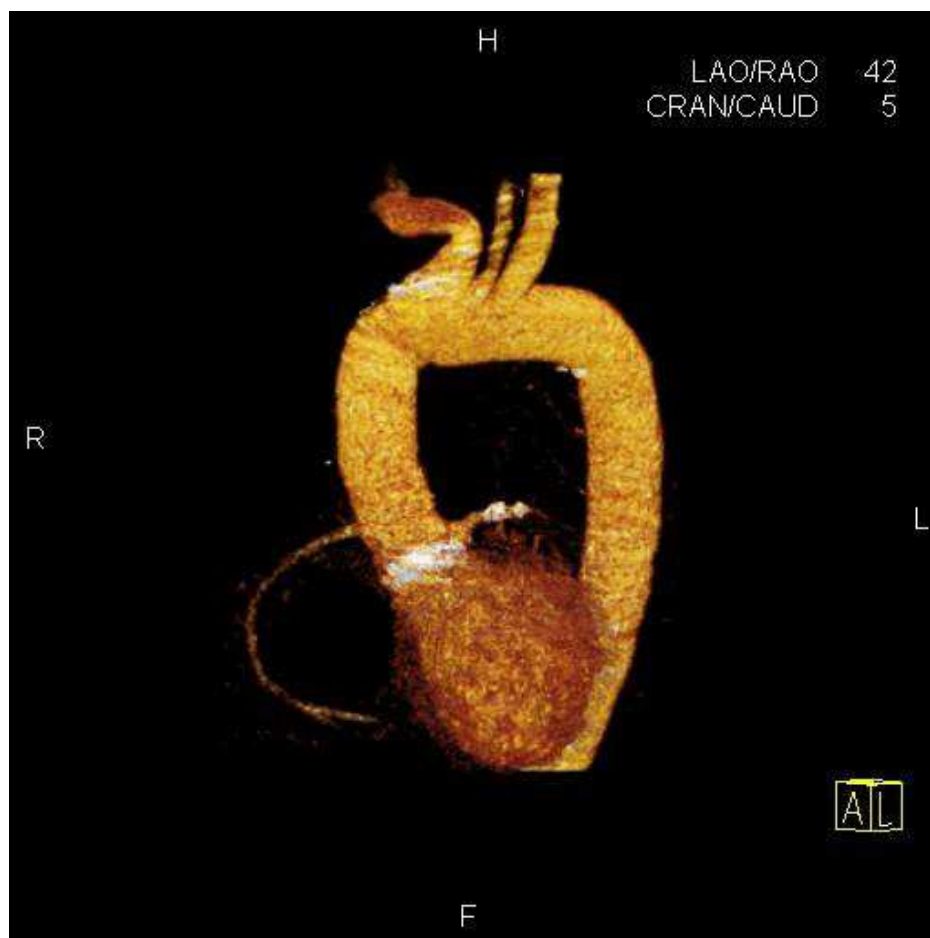


Рисунок 4 – Мультиспиральная компьютерная томография в режиме ангиографии после операции. Пациент В, 67 лет.

У 24 пациентов группы II в процессе предоперационного обследования была выявлена асимметричная, за счёт некоронарного синуса, дилатация корня аорты. Интраоперационно у всех этих пациентов были обнаружены изменения корня аорты в виде изолированной дилатации и выраженного истончения стенки некоронарного синуса Вальсальвы.

17 из этих пациентов было выполнено одномоментное протезирование АК, некоронарного синуса Вальсальвы и тубулярного сегмента восходящего отдела аорты.

Данная операция отличалась тем, что после имплантации протеза АК вместе с иссечением тубулярного сегмента восходящего отдела аорты производилось иссечение ткани некоронарного синуса Вальсальвы. В проекции коронарных синусов проксимальной линией отсечения аорты был синотубулярный гребень. Дистальной линией отсечения аорты была виртуальная граница между восходящим отделом аорты и дугой аорты, тотчас перед устьем брахиоцефального ствола. Таким образом, коронарные синусы Вальсальвы оставались интактными. Затем производилась имплантация заранее подготовленного линейного протеза аорты с выкроенным лепестком - протезом некоронарного синуса. Имплантация протеза аорты производилась путём формирования проксимального и дистального анастомозов с применением полипропиленовой нити 5/0 на игле № 12 или № 13 (Рисунок 5).

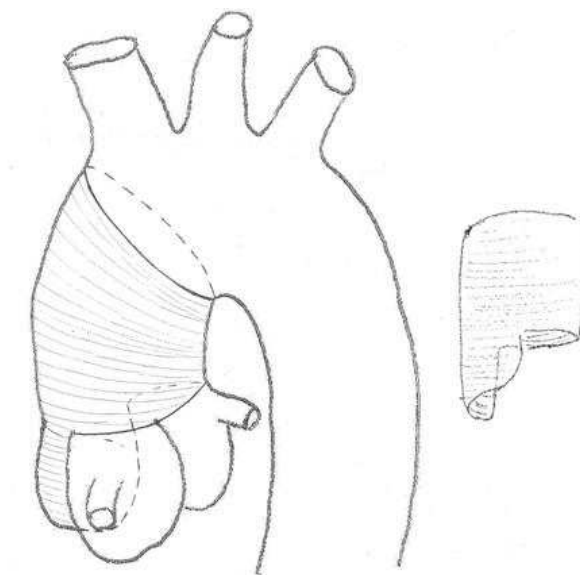


Рисунок 5 – Общая схема окончательного вида операции одномоментного протезирования некоронарного синуса Вальсальвы, восходящего отдела аорты и аортального клапана

Клинический пример №2

Пациент П., 56 лет, поступил в стационар 02.11.2012 в плановом порядке. Площадь поверхности тела – 2,28 м². Индекс массы тела – 35,7.

Диагноз при поступлении: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (Q-инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка от 2002 и 2011г.). Недостаточность АК 2-3 ст. Дилатация корня и восходящего отделов аорты. Хроническая сердечная недостаточность II А стадии, функциональный класс III. Гипертоническая болезнь III степени; риск IV. Ожирение 2 степени.

При поступлении выполнено дополнительное обследование.

По данным ЭХОКГ: корень аорты асимметричен за счёт некоронарного синуса

Вальсальвы. Максимальный диаметр корня аорты составляет 53 мм. Диаметр аорты на уровне синотубулярного гребня – 44 мм, на уровне тубулярного сегмента восходящего отдела – 47 мм. АК двухстворчатый. Имеется краевое утолщение створок, регургитация 1-2 ст.

По данным МСКТ в режиме ангиографии: Корень аорты асимметричен за счёт некоронарного синуса Вальсальвы. Максимальный диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы 53 мм, на уровне тубулярного сегмента восходящего отдела – 47 мм (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Мультиспиральная компьютерная томография в режиме ангиографии до операции. Трёхмерная реконструкция грудной аорты. Пациент П., 56 лет.

Расчётная индивидуальная верхняя граница нормы диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы – 45,5 мм, на уровне тубулярного сегмента восходящего отдела – 38,7 мм.

Предоперационный диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (Q-инфаркт миокарда задней стенки

левого желудочка от 2002 и 2011г.). Недостаточность АК 2-3 ст. Хроническая сердечная недостаточность II A стадии, функциональный класс III. Гипертоническая болезнь III степени; риск IV. Ожирение 2 степени.

06.11.2012 пациенту выполнена операция – протезирование АК механическим протезом МедИнж №25, протезирование некоронарного синуса Вальсальвы и супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты; коронарное шунтирование.

Время искусственного кровообращения составило 146 минут, время ишемии миокарда составило 120 минут.

Послеоперационный период протекал без особенностей.

Пациент обследован через 21 месяц после операции.

Выполнена ЭХОКГ, МСКТ в режиме ангиографии. По данным проведённого обследования прогрессии дилатации коронарных синусов Вальсальвы не происходит. Патологии зоны оперативного вмешательства не выявлено (Рисунок 7).

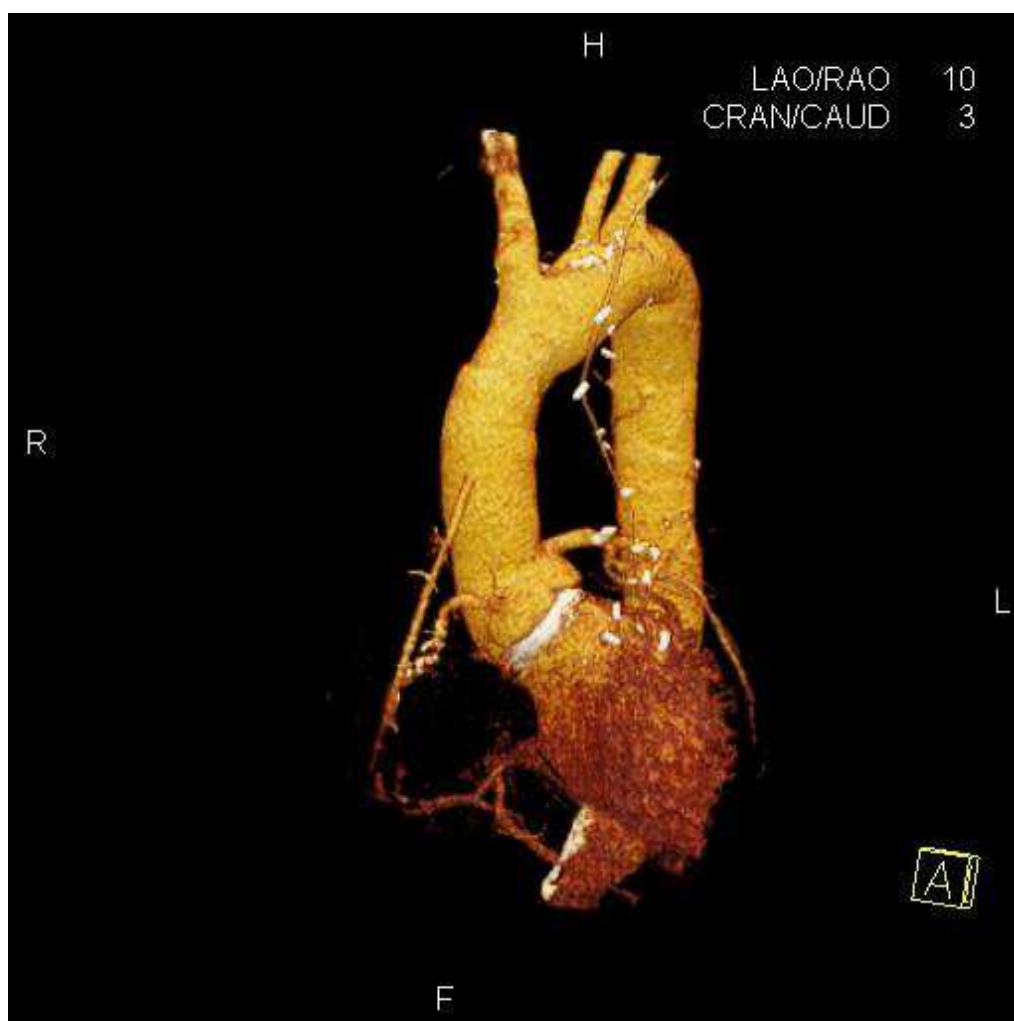


Рисунок 7 – Мультиспиральная компьютерная томография в режиме ангиографии после операции. Трёхмерная реконструкция грудной аорты. Пациент П., 56 лет.

Семи из тех пациентов, у кого до операции была выявлена асимметричная дилатация корня аорты за счёт некоронарного синуса Вальсальвы, одномоментно с протезированием АК и восходящего отдела аорты выполнено укрепление некоронарного синуса Вальсальвы собственной некоронарной створкой АК. На данную технику операции получен Патент РФ № 2511457 от 07 февраля 2014 года «Способ укрепления стенки синусов Вальсальвы и имплантации протеза аортального клапана при выполнении операции Wheat».

Суть предлагаемой технологии заключается в том, что посредством неё возможно осуществить укрепление стенки некоронарного синуса Вальсальвы за счёт использования собственных тканей. При этом корень аорты в целом, и устья коронарных артерий в частности, остаются интактными, благодаря чему минимизируется риск коронарогенных осложнений. Целью данной операции является предотвращение развития аневризмы, разрыва и расслоения аорты в некоронарном синусе Вальсальвы и минимизации риска развития осложнений связанных с протезированием некоронарного синуса Вальсальвы синтетическим протезом.

Данная операция выполнялась пациентам, у которых при наличии показаний к протезированию АК и наличии дилатации некоронарного синуса Вальсальвы отсутствовали признаки эндокардита АК, и отсутствовал кальциноз некоронарной створки АК.

При выполнении данной операции был использован способ селективной доставки кардиоплегии в коронарные артерии. После поперечной аортотомии по линии синотубулярного гребня и резекции тубулярного сегмента восходящего отдела аорты осуществляли ревизию АК. Обращали внимание на состояние створок, их количество, наличие вегетаций и кальцинатов. При наличии сохранной некоронарной створки, либо при наличии незначительных фиброзных её изменений и отсутствии анатомической возможности выполнить клапан-сохраняющую операцию (например вследствие кальциноза коронарных створок, либо фиброзного сморщивания коронарных створок) принимали решение о протезировании АК и укреплении некоронарной створкой некоронарного синуса Вальсальвы.

Первым этапом, что необходимо для последующей имплантации протеза АК, в синусах Вальсальвы формируются П-образные швы на прокладках. При этом прокладка П-образного шва остаётся со стороны синусов Вальсальвы. Три П-образных шва на прокладке формируются в подкомиссуральных треугольниках (Рисунок 8).

Затем производится имплантация протеза АК и завязывание П-образных швов (Рисунок 9).

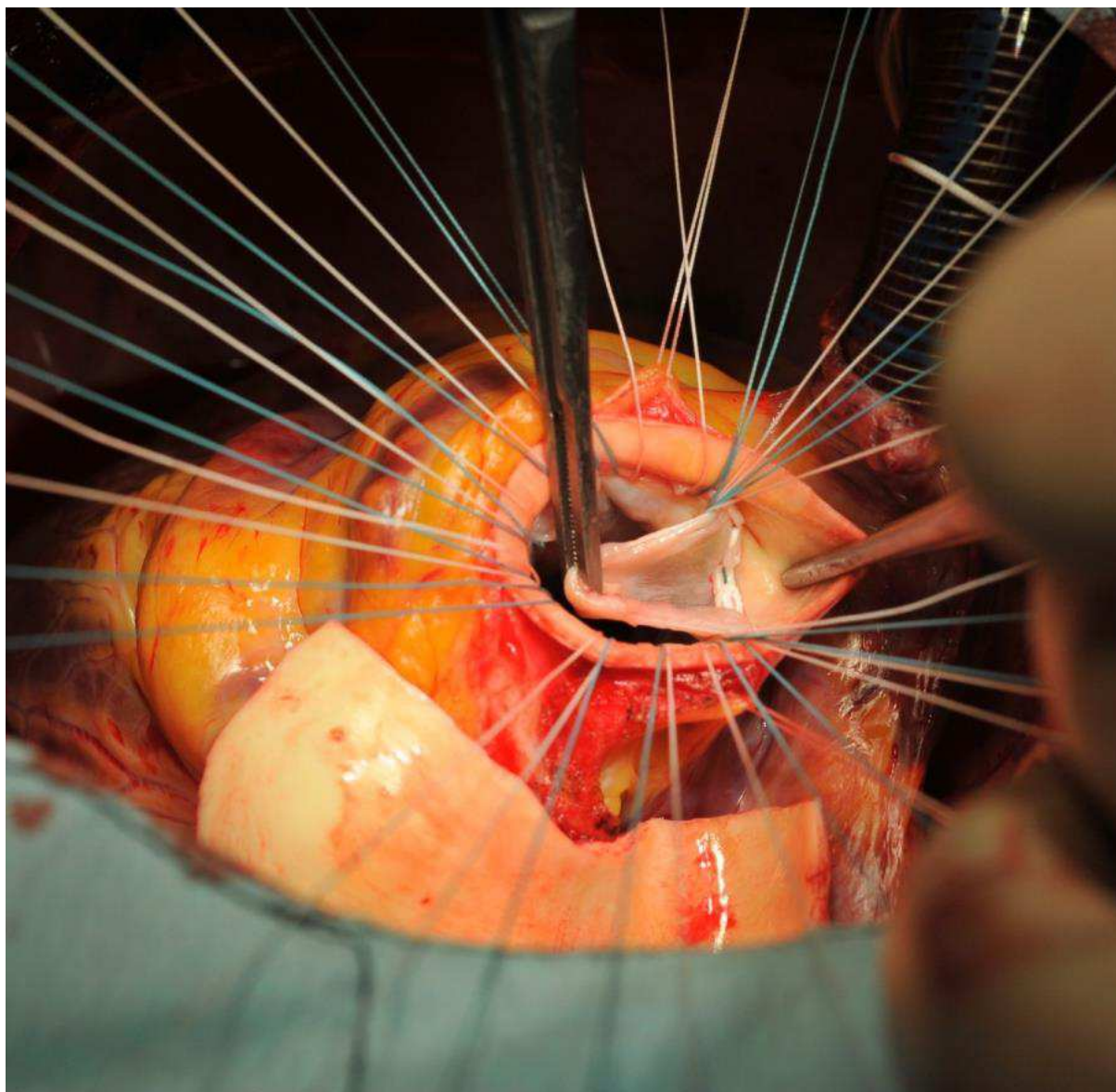


Рисунок 8 – Интраоперационная фотография. П-образные швы на прокладках для последующей фиксации протеза аортального клапана прошиты таким образом, что прокладки швов уложены между основанием створки АК и стенкой синуса Вальсальвы.

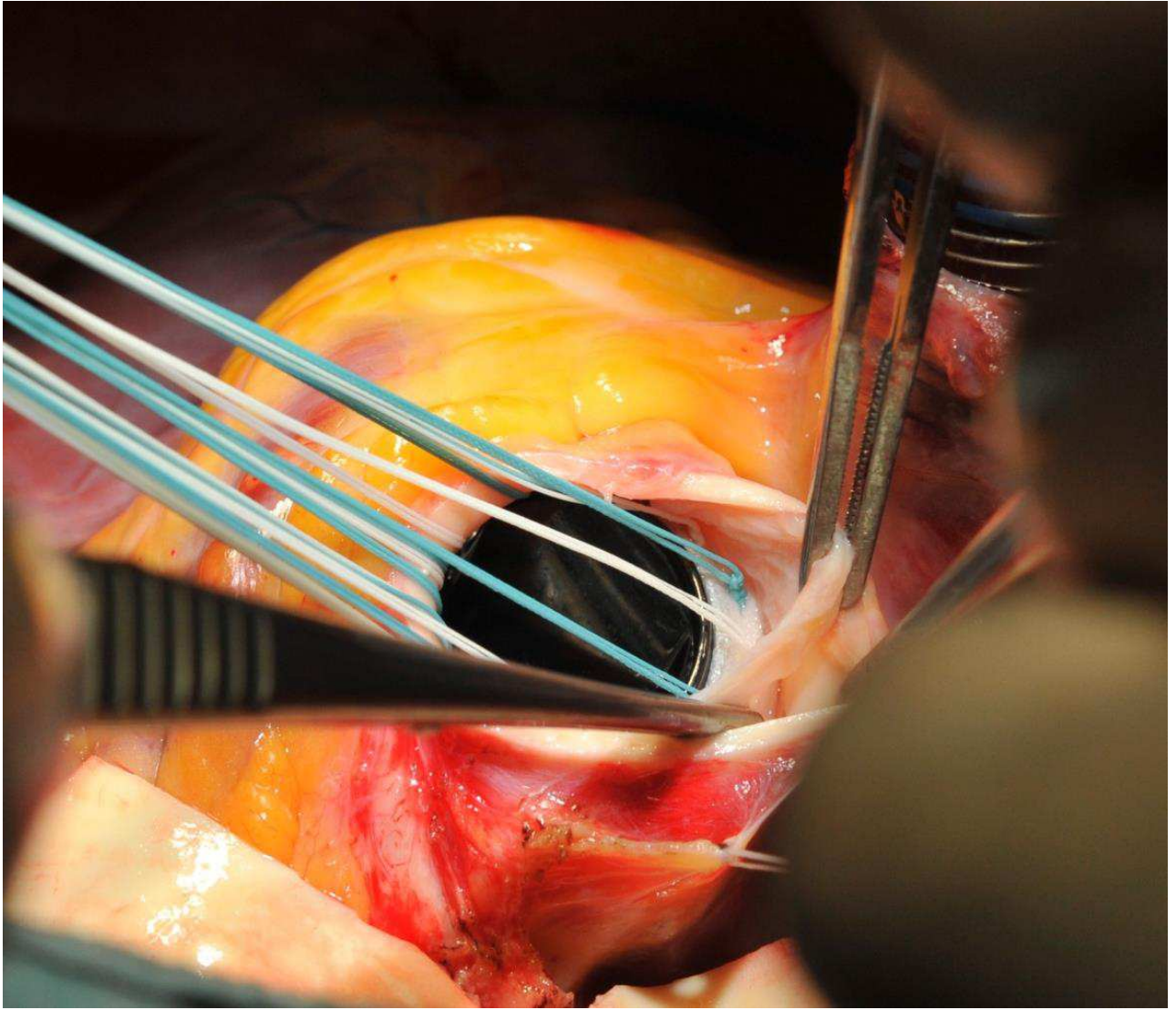


Рисунок 9 – Интраоперационная фотография. Имплантация протеза аортального клапана. Некоронарная створка АК сохранена, удерживается пинцетами.

Следующим этапом некоронарная створка АК пришивается к стенке некоронарного синуса Вальсальвы, для чего край створки фиксируется непрерывным обвивным швом полипропиленовой монофиламентной нитью 5/0 или 6/0 к линии синотубулярного гребня. Далее, для исключения формирования остаточной полости между стенкой некоронарного синуса Вальсальвы и пришитой к ней створкой АК, центр некоронарной створки фиксируют П-образными швами к подлежащей стенке синуса Вальсальвы (Рисунок 10).

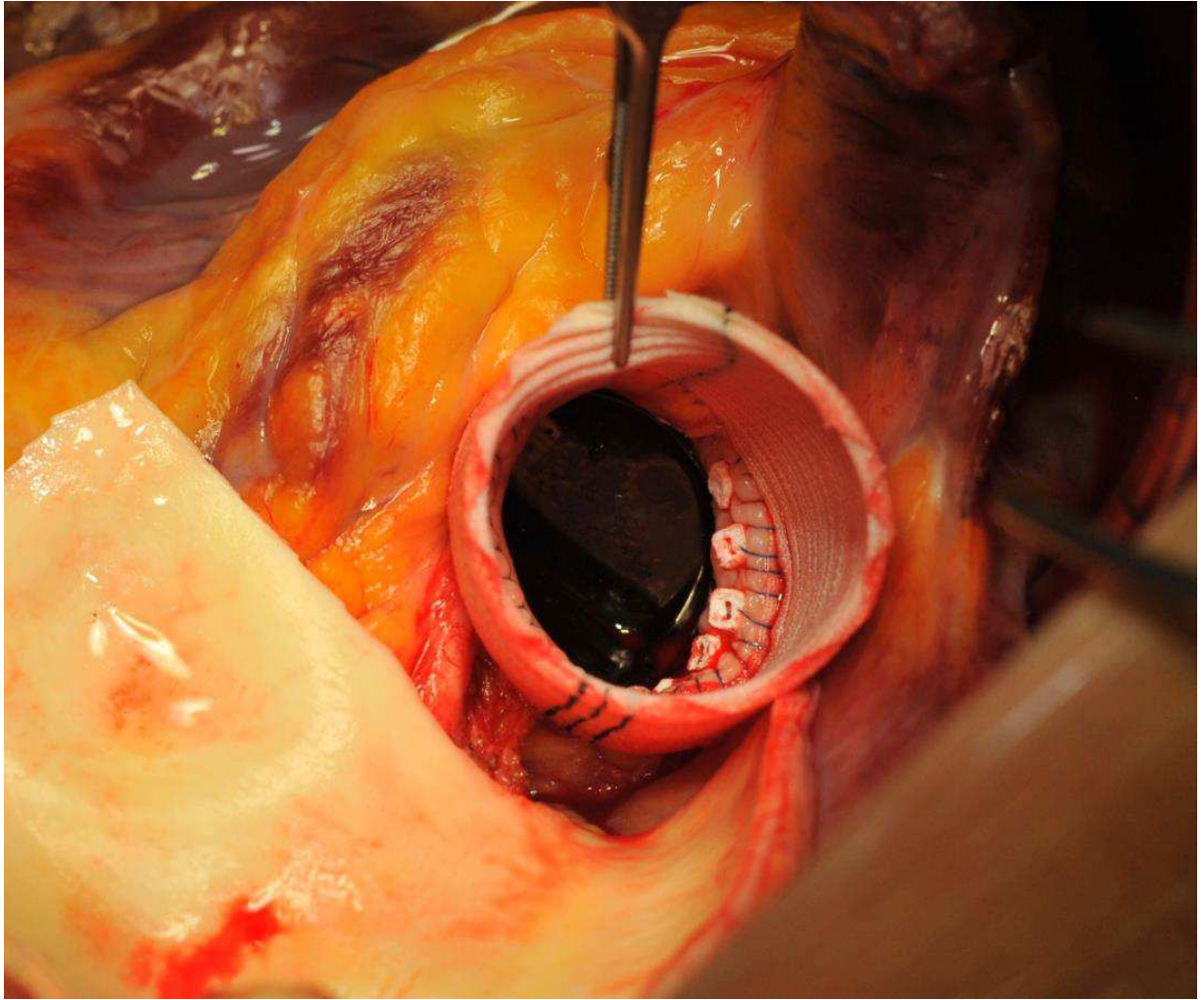


Рисунок 10 – Интраоперационная фотография. Окончательный вид операции. Имплантированный протез аортального клапана, фиксированный край некоронарной створки к линии синотубулярного гребня, швы, фиксирующие створку по плоскости, протез восходящего отдела аорты.

Общая схема операции укрепления некоронарного синуса Вальсальвы некоронарной створкой АК при протезировании АК представлена на рисунке 11.

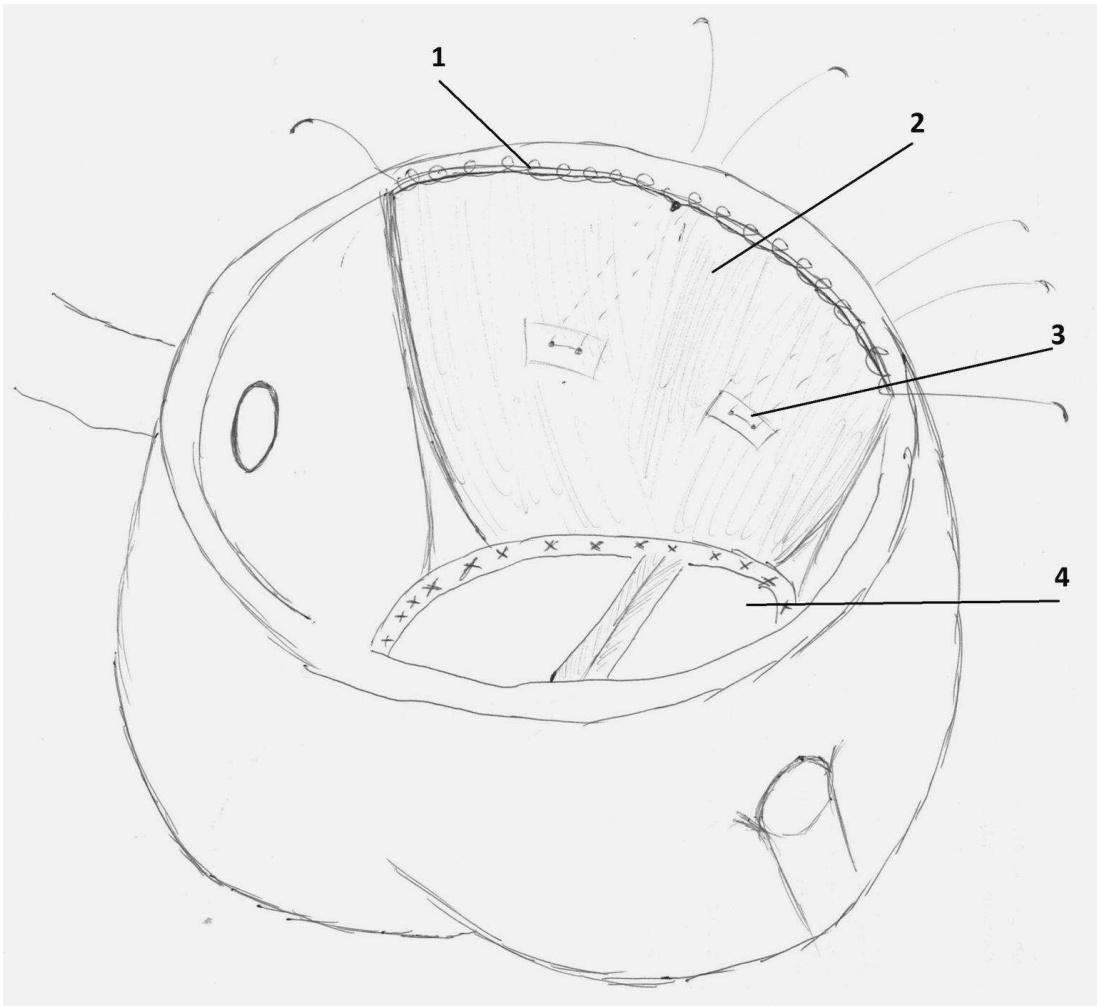


Рисунок 11 – Общая схема операции укрепления некоронарного синуса Вальсальвы некоронарной створкой аортального клапана.

1 – край некоронарной створки аортального клапана фиксированный непрерывным обвивным швом по линии синотубулярного гребня;

2 – некоронарная створка аортального клапана

3 – П-образный шов на прокладке фиксирующий некоронарную створку аортального клапана к стенке некоронарного синуса Вальсальвы по плоскости

4 – протез аортального клапана

Помимо протезирования АК пациентам группы I (ретроспективный этап исследования) при выявлении сопутствующей кардиальной патологии выполнялась одномоментная её коррекция. Всего коррекция сопутствующей кардиальной патологии выполнена 102 пациентам (47,2%) группы I.

Структура выполненных операций больным группы I (ретроспективный этап исследования) приведена в таблице 28.

Таблица 28 – Структура выполненных операций пациентам группы I (ретроспективный этап исследования) (N=216)

Название манипуляции		Подгруппа А* (N=109)	Подгруппа В** (N=107)	Р
Изолированное протезирование АК		61 (55%)	54 (50,5%)	0,4
Протезирование АК в сочетании с коррекцией сопутствующей кардиальной патологии		48 (45%)	53 (49,5%)	0,4
Из них	Пластика митрального клапана	12	9	0,5
	Пластика трикуспидального клапана	15	25	0,07
	Протезирование митрального клапана	18	24	0,3
	Коронарное шунтирование	20	19	0,9
	Реконструкция левого желудочка	1	0	0,3
	Операция Cox-Maze IV	12	15	0,5

*Подгруппа А – пациенты с одним предиктором развития аорто-ассоциированных осложнений

**Подгруппа В – пациенты с сочетанием двух и более предикторов

Таким образом, пациенты подгруппы А и пациенты подгруппы В группы I сравнимы по такой характеристике как структура выполненных операций.

Структура выполненных хирургических операций больным группы II (проспективный этап исследования) приведена в таблице 29.

Таблица 29 – Структура выполненных операций пациентам группы II (проспективный этап исследования) (N=52)

Название манипуляции		Количество пациентов
Изолированное протезирование АК и протезирование восходящего отдела аорты		28 (54%)
Протезирование АК + протезирование восходящего отдела аорты в сочетании с коррекцией сопутствующей кардиальной патологии		24 (46%)
Из них	Пластика митрального клапана	10
	Пластика трикуспидального клапана	5
	Протезирование митрального клапана	1
	Коронарное шунтирование	16
	Реконструкция левого желудочка	1
	Операция Maze IV	2

Тем пациентам группы I и группы II, у которых было выявлено сочетание двух и более сопутствующих кардиальных заболеваний, коррекция их патологии осуществлялась сочетанно.

Для достижения цели, поставленной в данной работе, из группы ретроспективного этапа исследования и из группы проспективного этапа исследования были выделены пациенты, составившие группу сравнения и основную группу исследования.

Группу сравнения составили пациенты подгруппы В ретроспективного этапа исследования (N=107).

Основную группу составили все пациенты (N=52) проспективного этапа исследования.

Общим для всех пациентов группы сравнения и пациентов основной группы было то, что всем им выполнено протезирование АК. Однако пациентам основной группы общий объём операции был дополнен протезированием восходящего отдела аорты, в то время как пациентам группы сравнения было выполнено только протезирование АК.

Всем пациентам группы сравнения и всем пациентам основной группы с выявленной до операции кардиальной патологией при наличии показаний выполнялась её коррекция.

Структура выполненных хирургических манипуляций приведена в таблице 30.

Таблица 30 – Структура общего объёма хирургических операций, выполненных пациентам группы сравнения и основной группы

Название манипуляции	Группа сравнения (N=107)	Основная группа (N=52)
Изолированное протезирование АК	54 (50,5%)	0 (0%)
Протезирование АК и протезирование восходящего отдела аорты	0 (0%)	28 (54%)
Сочетанное кардиохирургическое вмешательство	53 (49,5%)	24 (46%)

Для исключения влияния расширенного объёма операции связанного с необходимостью коррекции сопутствующей кардиальной патологии на течение ближайшего и отдалённого послеоперационного периода из группы сравнения и из основной группы были исключены пациенты с сопутствующей кардиальной патологией.

Пациенты без сопутствующей кардиальной патологии были отнесены к категории «чистая линия».

В группе сравнения таких пациентов оказалось 54 человека (50,5%) (средний возраст 54,6±10 лет, мужчин 34 (63,0%)); в основной группе – 28 человек (53,8%) (средний возраст

52,5±11,6 лет, мужчин 22 (78,6%). Эти пациенты составили «чистую линию».

Всем пациентам «чистой линии» основной группы выполнена операция одномоментного протезирования АК и восходящего отдела аорты без коррекции какой-либо сопутствующей патологии.

2.5 Статистическая обработка полученного материала

Современный этап развития медицинской науки – этап доказательности. Понятие «доказательная медицина» предполагает такой подход к медицинской практике, при котором решения о внедрении в повседневную практику профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности (Evidence Based Medicine Working Group, 1993).

В основе принципа доказательной медицины лежит необходимость математического и статистического обоснования методов применяемых для диагностики и лечения пациентов.

В данной работе, преследуя основной принцип «доказательной медицины», были использованы одномерные и многомерные методы статистического анализа.

Сбор данных производился в ручном и в автоматическом режимах с помощью медицинской информационной системы Медиалог версии 7.10 (Post Modern Technology). Данные, полученные в автоматическом режиме, перепроверялись путём ручного анализа историй болезни пациентов.

Определение закона распределения количественных данных производилось с помощью критерия (λ) Колмогорова-Смирнова.

Статистика критерия Колмогорова-Смирнова имеет вид (1):

$$\lambda' = \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}} \cdot \max |F_{n_1}(x) - F_{n_2}(x)|, \quad (1)$$

где $F_{n_1}(x)$ и F_{n_2} – эмпирические функции распределения, построенные по двум выборкам с объёмами n_1 и n_2

Качественные данные представлены в виде общего количества наблюдений каждой конкретной категории (N). Для наглядности сопоставления двух групп использованы проценты (%).

Количественные данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, описывались с помощью расчёта среднего арифметического (M) и расчёта стандартного

отклонения (SD). Данные представлялись в виде $M \pm SD$.

Среднее арифметическое рассчитывалось по формуле (2):

$$M = (x_1 + x_2 + \dots + x_n) / n \quad (2)$$

где x - значение признака переменной, n - количество переменных.

Стандартное отклонение рассчитывалось по формуле (3):

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{(n-1)}} \quad (3)$$

где x - значение признака, \bar{x} - среднее значение всех значений признака, n - размер выборки.

Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, в данной работе отсутствовали.

Для того чтобы узнать, какова истинная частота встречаемости оцениваемого признака в генеральной совокупности, был использован 95% доверительный интервал.

95% доверительный интервал рассчитывался по методу Wilson.

В общем виде 95% доверительный интервал по формуле Wilson выглядит следующим образом (4) (5):

$$\text{От} \quad \frac{p + \frac{z^2_{1-\alpha/2}}{2N} - z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{N} + \frac{z^2_{1-\alpha/2}}{4N^2}}}{1 + \frac{z^2_{1-\alpha/2}}{N}} \quad (4)$$

$$\text{До} \quad \frac{p + \frac{z^2_{1-\alpha/2}}{2N} + z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{N} + \frac{z^2_{1-\alpha/2}}{4N^2}}}{1 + \frac{z^2_{1-\alpha/2}}{N}} \quad (5)$$

где $z_{1-\alpha/2}$ принимает значение 1,96 при расчете 95% доверительного интервала, N - количество наблюдений, а p - частота встречаемости признака в выборке.

В работе производилось одновременное сравнение друг с другом данных двух групп.

Оценка различий между группами выполнялась с помощью параметрических критериев.

Сравнение средних значений нормально распределённых количественных признаков в двух независимых группах производилось с помощью одновыборочного t-критерия Стьюдента.

Алгоритм расчёта одновыборочного критерия Стьюдента (6):

$$t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{s} \cdot \sqrt{n}, \quad (6)$$

где \bar{x} - среднее значение, μ_0 - эталонная величина, s – стандартное отклонение, n – число наблюдений.

Далее по таблице t-распределения с учётом количества степеней свободы ($df=n-1$) сравнивалось значение эмпирического уровня значимости с критическим значением.

Данные представлены в виде ($t_{df}; p$). Критический уровень значимости α был взят за 0,05.

Сравнение двух независимых групп по качественному признаку производилось с помощью таблиц сопряженности – критерий Хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Значение Хи-квадрат (χ^2) вычислялось по формуле (7):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (7)$$

где i – номер ряда (строки, от 1 до r), j – номер столбца (от 1 до c) O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij , E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Данные представлены в виде ($p; \chi^2$). Критический уровень значимости α был взят за 0,05.

Для анализа взаимосвязи между изучаемыми предикторами и развитием клинически значимых событий применялся метод многофакторного логистического регрессионного анализа с пошаговым исключением переменных из формулы.

В качестве клинически значимого события мы считали развитие аорто-ассоциированных осложнений.

Определение свободы от развития клинически значимого события производилось с помощью метода Каплана-Майера.

Анализ взаимосвязи между предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений производился методом корреляции с использованием меры подобия Рассела и Рао (8).

$$RR = \frac{a}{a + b + c + d} \quad (8)$$

где a , b , c и d соответствующие значения 4х-польной таблицы 2х2.

Данные представлены в виде (r).

Статистически значимым считали результат, при котором $p=0,05$.

Глава 3. Полученные результаты

3.1 Аорто-ассоциированные осложнения после протезирования аортального клапана

Изучение взаимосвязи между предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений и развитием этих осложнений в отдалённом периоде после операции протезирования АК производилось посредством оценки отдалённых результатов операций у больных ретроспективного этапа исследования с последующей статистической обработкой полученных данных.

Всего в ретроспективный этап исследования вошло 216 пациентов.

Отдалённые результаты ретроспективного этапа исследования оценивались в сроки от 12 месяцев до 66 месяцев. В среднем длительность наблюдения за пациентами составила $39,8 \pm 14,6$ месяцев.

Целью контрольного обследования пациентов в отдалённом периоде после операции протезирования АК было выявление больных с наступившим клинически значимым событием.

Клинически значимым событием считалось появление патологических изменений в восходящем отделе аорты. У пациентов ретроспективного этапа исследования (группа I) такими изменениями оказались расслоение аорты А типа по Стенфордской классификации, формирование аневризмы и прогрессирующая дилатация восходящего отдела аорты.

Для определения тактики ведения пациентов с выявленными в отдалённом периоде после протезирования АК аорто-ассоциированными осложнениями, все диагностированные патологические изменения со стороны восходящего отдела аорты были условно разделены на «критичные» и «некритичные».

К «критичным» аорто-ассоциированным осложнениям были отнесены те, при выявлении которых пациенту была показана повторная операция. Это такие осложнения как:

1. Развившееся расслоение аорты А типа по Стенфордской классификации;
2. Сформировавшаяся аневризма восходящего отдела аорты.

К «некритичным» аорто-ассоциированным осложнениям была отнесена прогрессирующая дилатация какого-либо из сегментов восходящего отдела аорты. При этом диаметр аорты постоянно увеличивался с течением времени после операции, однако на момент контрольного обследования не достигал таких значений, при которых пациенту необходимо ставить диагноз «аневризма аорты» и предлагать оперативное лечение. Кроме того, скорость прогрессивного увеличения диаметра аорты составляла менее 5 миллиметров в год, что согласно современным рекомендациям [26] не является показанием к оперативному лечению.

Отличительной особенностью пациентов с «некритичными» аорто-ассоциированными

осложнениями было то, что на момент контрольного обследования эти больные нуждались в постоянном динамическом наблюдении, поскольку в связи с постоянным увеличением диаметра аорты с течением времени у них могут развиваться “критичные” аорто-ассоциированные осложнения.

Всего аорто-ассоциированные осложнения были выявлены у 31 больного первой группы (ретроспективный этап исследования) что составило 14,4% (таблица 33).

Таблица 33 – Аорто-ассоциированные осложнения отдалённого послеоперационного периода у больных группы I (ретроспективный этап исследования)

Осложнения	Вид осложнения	Количество пациентов (N=216)	Длительность наблюдения, мес
Критичные осложнения	Расслоение аорты, тип А по Стенфордской классификации	4 (1,9%)	11,0±2,7
	Формирование аневризмы корня и/или тубулярного сегмента восходящего отдела аорты	7 (3,2%)	47,7±15,1
Некритичные осложнения	Прогрессирующая дилатация восходящего отдела аорты*	20 (9,3%)	32,0±8,8
Итого		31 (14,4%)	

* Скорость дилатации аорты рассчитывалась как отношение разности между диаметром аорты после операции и диаметром до операции к разности времени между интраоперационным обследованием и послеоперационным обследованием.

При этом у 27 пациентов (87%) с развившимися осложнениями, до операции было выявлено два и более предиктора развития этих осложнений.

В связи с этим из всей группы I (ретроспективный этап исследования) были выделены 2 подгруппы. Подгруппа А (N=109), в которую были включены больные с выявленным до операции одним предиктором развития аорто-ассоциированных осложнений. Подгруппа В (N=107), в которую были включены больные с выявленными до операции двумя и более предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений.

Раздельное изучение отдалённых результатов хирургического лечения пациентов подгрупп А и В группы I показало, что в подгруппе А «критичных» аорто-ассоциированных осложнений не развилось ни у одного пациента (длительность наблюдения $40,3 \pm 12,3$ мес.). «Некритичные» аорто-ассоциированные осложнения развились у 4 пациентов (3,7%). Средняя скорость увеличения диаметра восходящего отдела аорты среди пациентов подгруппы А с «некритичными» аорто-ассоциированными осложнениями составила $2,3 \pm 0,2$ мм/год (длительность наблюдения - $40,5 \pm 3,0$ мес.). Средняя скорость увеличения диаметра восходящего отдела аорты среди пациентов подгруппы В с «некритичными» аорто-ассоциированными осложнениями составила $2,7 \pm 0,4$ мм/год (длительность наблюдения - $33,8 \pm 12,4$ мес.). Семь пациентов (6,5%) подгруппы В группы I были оперированы повторно в связи с развившейся в отдалённом периоде после протезирования АК аневризмой восходящего отдела аорты.

Сравнительная характеристика данных о выявленных аорто-ассоциированных осложнениях у больных подгрупп А и В первой группы представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Сравнительная характеристика количества выявленных аорто-ассоциированных осложнений отдалённого послеоперационного периода у пациентов ретроспективного этапа исследования

Критичность осложнений	Вид осложнения	Подгруппа А* (N=109)		Подгруппа В** (N=107)	
		Количество пациентов	Длительность наблюдения, мес.	Количество пациентов	Длительность наблюдения, мес.
Критичные осложнения	Расслоение аорты, тип А по Стенфордской классификации	0	$40,3 \pm 12,3$	4 (3,7%)	$11,0 \pm 2,7$
	Формирование аневризмы корня и/или тубулярного сегмента восходящего отдела аорты	0	$40,3 \pm 12,3$	7 (6,5%)	$47,7 \pm 15,1$
Некритичные осложнения	Прогрессирующая дилатация восходящего отдела аорты	4 (3,7%)	$40,5 \pm 3,0$	16 (15%)	$33,8 \pm 12,4$
Итого		4 пациента (3,7%)		27 пациентов (25,2%)	

*Подгруппа А – пациенты с одним предиктором аорто-ассоциированных осложнений

**Подгруппа В – пациенты с сочетанием двух и более предикторов

Пациенты подгруппы А и пациенты подгруппы В статистически значимо отличались по количеству развившихся аорто-ассоциированных осложнений всех видов ($p < 0,05$).

Данные о свободе от аорто-ассоциированных осложнений при длительности наблюдения от 12 месяцев до 66 месяцев в подгруппах IА и IВ ретроспективного этапа исследования представлены на рисунке 12.

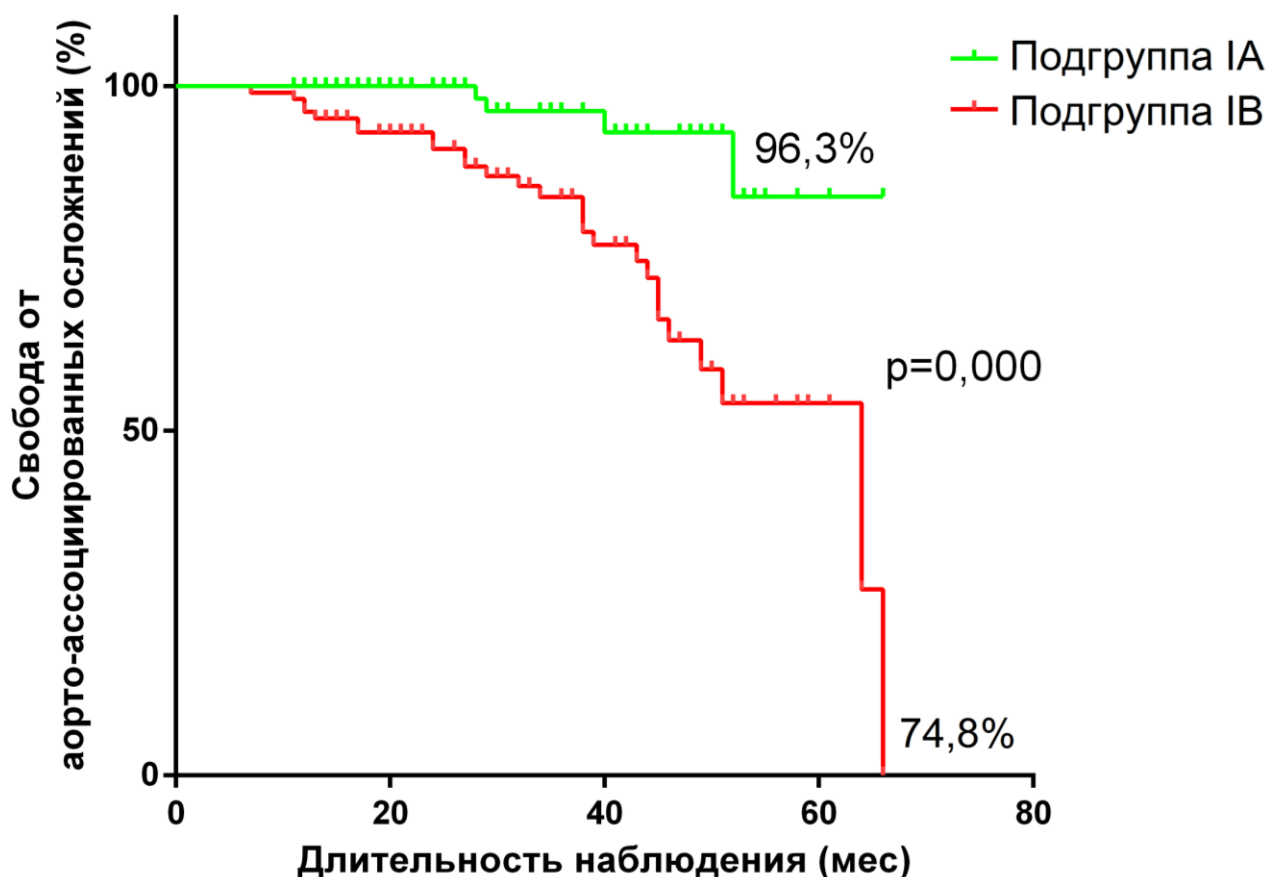


Рисунок 12 – Анализ аорто-ассоциированных осложнений после протезирования аортального клапана в период до 66 месяцев в подгруппах I А и I В ретроспективного этапа исследования методом Kaplan – Meier.

Таким образом, количество выявленных осложнений в отдалённом периоде после операции протезирования АК оказалось больше в подгруппе В первой группы. Различие оказалось статистически значимым ($p < 0,001$; $\chi^2 = 20,4$).

Принципиально все анализируемые в данной работе предикторы аорто-ассоциированных осложнений могут быть разделены на две категории: предиктор-причина и предиктор-последствие.

К предикторам-причинам были отнесены такие предикторы, как ГБ III степени, СД и ДАК.

К предикторам-последствиям были отнесены такие предикторы, как нарушение конфигурации восходящего отдела аорты и дилатация восходящего отдела аорты.

Такое деление связано с тем, что сами по себе дилатация и нарушенная конфигурация восходящего отдела аорты являются проявлениями нарушения структуры стенки аорты, что в свою очередь происходит под влиянием какого-либо патологического процесса. ГБ, СД и ДАК – это разные по природе патологические состояния, но их естественное течение со временем может приводить к изменению конфигурации и увеличению диаметра аорты [30, 38, 48, 49, 133, 212, 263].

Для выяснения того, как наличие тех или иных предикторов аорто-ассоциированных осложнений влияет на развитие этих осложнений в послеоперационном периоде операции протезирования АК, был произведён анализ причинно-следственных взаимоотношений между предикторами и развившимися осложнениями. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Причинно-следственные взаимоотношения между предикторами и развившимися осложнениями

	Дилатация аорты <5 мм/год	Расслоение аорты	Аневризма аорты	Дилатация аорты <5 мм/год
Предиктор-причина	4	-	-	1
Предиктор-последствие	-	-	1	4
Сочетание двух категорий предикторов	-	4	6	11

Таким образом было установлено, что у пациентов подгруппы А группы I все предикторы относились к категории предикторов-причин.

У 10 из 11 пациентов подгруппы В группы I с развившимися критическими аорто-ассоциированными осложнениями в обязательном порядке присутствовали как предикторы-причины, так и предикторы-последствия. У одного – только предикторы-последствия, что может свидетельствовать о недообследованности больного.

У 5 из 16 пациентов подгруппы В группы I с некритическими аорто-ассоциированными

осложнениями были обнаружены только предикторы-последствия.

У 1 из 16 пациентов подгруппы В группы I с некритичными аорто-ассоциированными осложнениями были обнаружены только предикторы-причины.

Анализ взаимосвязи методом корреляции (с использованием меры подобия Рассела и Рао) между группой предикторов-причин и группой предикторов-следствий у пациентов группы I показал наличие слабой корреляционной связи ($r > 0,4$).

«Слабость» корреляционной связи обусловлена тем, что у 6 из 27 пациентов при наличии предикторов одной категории отсутствовали предикторы другой категории.

В связи с этим можно сделать заключение о том, что:

1) Нарушенная конфигурация восходящего отдела аорты и дилатация аорты (предикторы-последствия) являются проявлениями таких заболеваний как ГБ III степени, СД и ДАК (предикторы-причины);

2) Предикторы-причины и предикторы-последствия являются взаимно зависимыми факторами ($r > 0,4$);

3) При выявлении у пациента предикторов относящихся к обеим категориям следует предположить, что естественное течение ГБ, СД, а так же патологии артерий характерной для пациентов с ДАК достигло такой стадии, когда становятся видимыми макроскопические проявления этих заболеваний – дилатация аорты и нарушения конфигурации восходящего отдела аорты;

4) При наличии у пациента состояний относящихся к категории предикторов-причин и отсутствии предикторов относящихся к категории «последствий», следует предположить, что заболевание, приводящее к дилатации аорты, и нарушению конфигурации восходящего отдела аорты, диагностировано у пациента на ранних стадиях;

5) Развитие у пациентов с выявленными до операции ГБ III степени, СД и ДАК в отдалённом послеоперационном периоде некритичных осложнений, по всей видимости, необходимо рассматривать как прогрессирование заболеваний относящихся к категории предикторов-причин;

6) Выявление у пациента только дилатации аорты и нарушения конфигурации восходящего отдела аорты, по всей видимости, требует дообследования пациента с целью выявления причины этих состояний.

Для определения степени важности того или иного предиктора мы условно приняли гипотезу о том, что все предикторы являются независимыми факторами и выполнили логистический регрессионный анализ. Его результаты приведены в таблице 36.

Таблица 36 – Взаимосвязь между предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений после протезирования аортального клапана и развитием этих осложнений у пациентов группы I (ретроспективный этап исследования)

Предиктор		ОШ	ДИ 95%	p
Предиктор-причина	ДАК	0,874	0,322-2,374	0,8
	СД	0,401	0,11-1,464	0,2
	ГБ III степени	0,882	0,331-2,348	0,8
Предиктор-последствие	Дилатация восходящего отдела аорты	1,342	0,214-8,422	0,8
	Нарушение конфигурации восходящего отдела аорты	10,204	2,266-45,950	0,002

ОШ – отношение шансов

ДИ – доверительный интервал

Статистическая значимость модели с учётом всех коэффициентов по методу «хи-квадрат» составила $p < 0,001$. Полученная модель предсказывает 88,4% реальных наблюдений.

Таким образом, такой предиктор, как «нарушение конфигурации восходящего отдела аорты», при его анализе в связке с остальными изучаемыми в данной работе предикторами, оказывал статистически значимое влияние на развитие аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК у пациентов группы I (ретроспективный этап исследования) ($p=0,002$; ОШ=10,204; ДИ95%: 2,266-45,950).

Другими словами, наибольшее влияние оказывал предиктор, относящийся к категории «последствие» при условии наличия у пациента других предикторов. Следовательно, можно сделать предположение о том, что риск развития аорто-ассоциированных осложнений наиболее высок у тех пациентов, у которых естественное течение ГБ, СД и патологии артерий, характерной для ДАК уже привело к нарушению конфигурации восходящего отдела аорты.

Для проверки этого предположения было изучено влияние предиктора «нарушенная конфигурация восходящего отдела аорты» на развитие аорто-ассоциированных осложнений вне связи с другими предикторами, то есть изолированно.

Было установлено, что в качестве изолированного (вне связи с остальными) предиктор «нарушенная конфигурация восходящего отдела аорты» влияния на развитие аорто-ассоциированных осложнений не оказывает: $p=0,2$; ОШ=1,665; ДИ95% 0,771-3,595.

Таким образом:

- 1) Гипотеза об отсутствии связи между предикторами-причинами и предикторами-последствиями была отвергнута;
- 2) Риск развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после

протезирования АК закономерно выше среди пациентов, у которых имеются предикторы, относящиеся к обеим категориям.

На основании полученных данных было сделано заключение, что:

1) Пациенты с показаниями к протезированию АК при наличии у них двух и более предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК, должны быть отнесены к группе повышенного риска развития этих осложнений ($p < 0,001$; $\chi^2 = 20,426$).

2) У пациентов с двумя и более факторами риска развития аорто-ассоциированных осложнений преобладающее значение имеет такой предиктор как «Нарушение конфигурации восходящего отдела аорты» ($p = 0,002$; ОШ=10,204; ДИ95%: 2,266-45,950). Это связано с тем, что данный предиктор является исходом естественного течения заболеваний, относящихся к категории предикторов-причин.

3) Каждый из предикторов, будучи изучен изолированно, влияния на развитие аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК не оказывает ($p > 0,05$). Это связано с тем, что все анализируемые предикторы по своей сути являются зависимыми ($r > 0,4$) и относятся либо к категории «причина» (ГБ III степени, СД и ДАК), либо к категории «последствие» (дилатация аорты, нарушение конфигурации восходящего отдела аорты).

Таким образом, можно сделать промежуточный вывод о том, что при выявлении у пациента до операции двух и более предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК, целесообразно выполнять одномоментную операцию протезирования АК и восходящего отдела аорты с целью предотвращения развития этих осложнений.

Клинический пример №3

Пациентка Р., 61 год, поступила в стационар 31.05.2012 в плановом порядке. Площадь поверхности тела – 1,93 м². Индекс массы тела – 30,8.

Диагноз при поступлении: Расслоение аорты 1 тип по Де-Бейки. Врождённый порок сердца. Двустворчатый АК. Состояние после протезирования АК механическим протезом МедИнж №23 (от 07.04.2011). Хроническая сердечная недостаточность 2А стадии. Функциональный класс 3. Гипертоническая болезнь III степени, риск 4. Хронический бронхит, ремиссия. Ожирение 1 ст.

При изучении анамнеза заболевания было установлено, что 07.04.2011 пациентке было выполнено протезирование АК механическим протезом МедИнж №23. При инструментальном обследовании перед первой операцией по данным ЭХОКГ диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы составлял 45 мм, диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты – 45 мм.

Нативный АК имел двухстворчатое строение. Была диагностирована недостаточность АК 3 степени.

Регулярное повышение артериального давления регистрируется у больной более 15 лет. Артериальное давление ежедневно повышается до 180/100 мм.рт.ст. Согласно выписке пациентке назначена комбинация из трёх антигипертензивных препаратов. Однако больная принимает их нерегулярно, что объясняет тем, что они ей не приносят облегчения в виде снижения артериального давления.

При поступлении выполнено дополнительное обследование.

По данным МСКТ в режиме ангиографии: аневризма восходящего отдела аорты с фенестрацией стенки на расстоянии 5,5см от протеза аортального клапана. На уровне дистальной фенестрации видна ложная аневризма восходящего отдела аорты размером 11,0см*6,4см*10,7см (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Мультиспиральная компьютерная томография в режиме ангиографии в отдалённом периоде после протезирования АК (13 месяцев). Формирование аневризмы восходящего отдела аорты. Разрыв задней стенки восходящего отдела аорты с формированием ложной аневризмы. Пациентка Р., 61 год.

Расчётная индивидуальная верхняя граница нормы диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы – 39 мм, на уровне тубулярного сегмента восходящего отдела – 33 мм.

Предоперационный диагноз: Расслоение аорты 1 тип по Де-Бейки. Врождённый порок сердца. Двустворчатый АК. Состояние после протезирования АК механическим протезом МедИнж №23 (от 07.04.2011). Хроническая сердечная недостаточность 2А стадии. Функциональный класс 3. Гипертоническая болезнь III степени, риск 4. Хронический бронхит, ремиссия. Ожирение 1 ст.

06.06.2011 выполнена операция: супракоронарное протезирование восходящей аорты линейным сосудистым протезом № 30.

Время искусственного кровообращения составило 235 минут, время ишемии миокарда составило 120 минут. Остановка кровообращения – 18 минут при температуре 22°С.

Объём интраоперационной кровопотери 2500 мл.

Длительность пребывания в ОРИТ составила 5 суток.

На рисунке 14 представлены результат выполненной операции по данным МСКТ в режиме ангиографии на момент выписки.



Рисунок 14 – Мультиспиральная компьютерная томография в режиме ангиографии после операции. Пациентка Р., 61 год.

Клинический пример № 4

Пациентка И., 44 года, поступила в стационар 18.10.2013 года в плановом порядке. Площадь поверхности тела – 1,64 м². Индекс массы тела – 24,2.

Диагноз при поступлении: врождённый порок сердца. Двухстворчатый АК. Состояние после операции от 2009 г.: Протезирование АК механическим протезом МедИнж № 21. Аневризма синусов Вальсальвы (60 мм), восходящего отдела Ао (45 мм). Гипертоническая болезнь III степени; риск IV.

При изучении анамнеза заболевания было установлено, что при выполнении инструментального обследования перед первой операцией по данным ЭХОКГ диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы 40 мм, диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты 40 мм. АК имел двухстворчатое строение. Недостаточность АК 3 степени.

Повышение артериального давления беспокоит пациентку более 10 лет. Артериальное давление поднимается до 190/60 мм.рт.ст. 3-4 раза в неделю. Согласно выписке пациентке назначена комбинация из трёх антигипертензивных препаратов. Однако больная принимает их нерегулярно.

При поступлении выполнено дополнительное обследование.

По данным МСКТ в режиме ангиографии у пациентки сформировалась аневризма синусов Вальсальвы и восходящего отдела аорты (Рисунок 15).

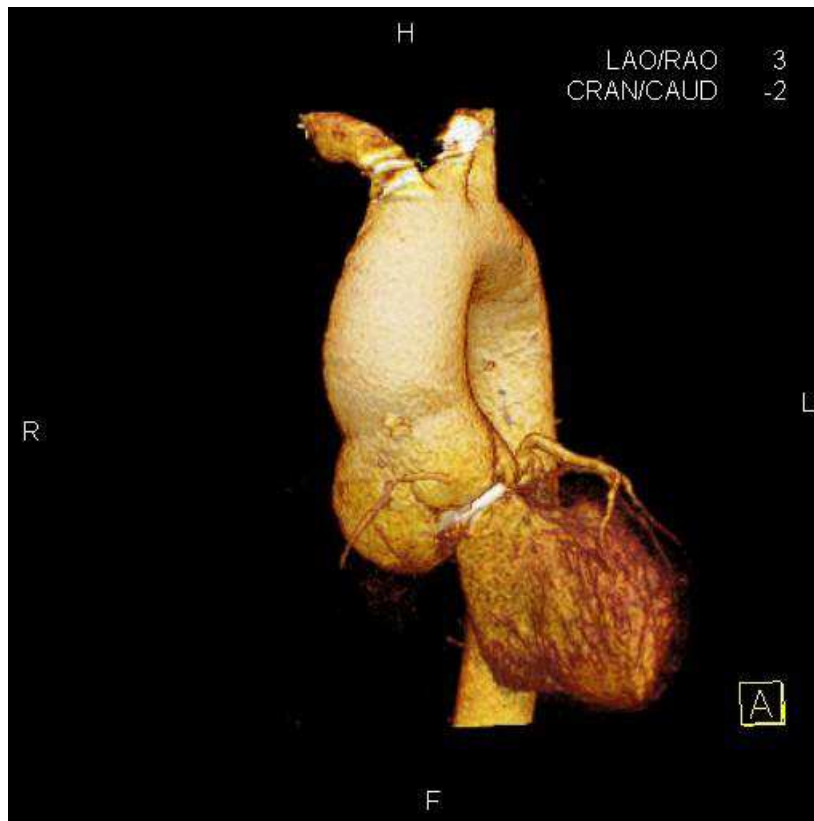


Рисунок 15 – МСКТ в отдалённом периоде после ПАК. Пациентка И., 44 года.

Расчётная индивидуальная верхняя граница нормы диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы – 33 мм, на уровне тубулярного сегмента восходящего отдела – 28 мм.

Предоперационный диагноз: врождённый порок сердца. Двустворчатый АК. Состояние после операции от 2009 г.: Протезирование АК механическим протезом МедИнж № 21. Аневризма синусов Вальсальвы (60 мм), восходящего отдела Ао (45 мм). Гипертоническая болезнь III степени; риск IV.

30.10.2013 пациентке выполнена операция: протезирование некоронарного синуса Вальсальвы синтетическим протезом Интервакулар. Супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты (протез восходящей аорты Интергард №28).

Время искусственного кровообращения составило 130 минут. Время ишемии миокарда 90 минут.

Общая кровопотеря за время операции составила 800 мл.

Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составила 6 суток. Послеоперационный период протекал без особенностей.

На рисунке 16 представлены результат выполненной операции по данным МСКТ в режиме ангиографии на момент выписки.

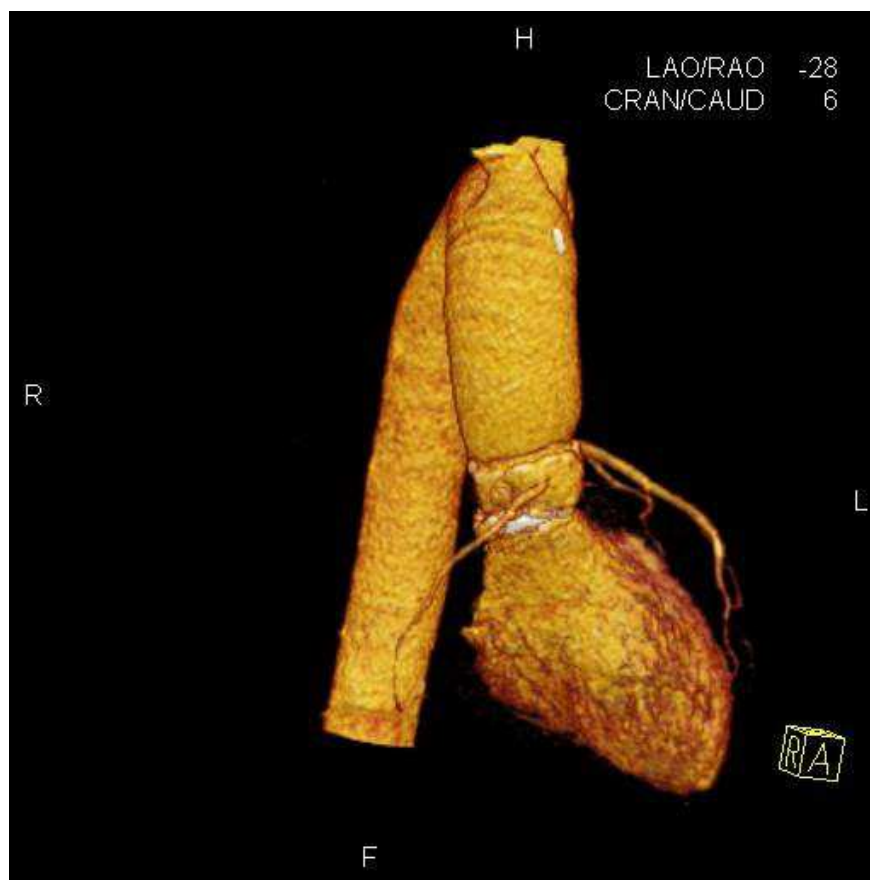


Рисунок 16 – МСКТ в режиме ангиографии после выполнения повторной операции. Пациентка И., 44 года.

3.2 Результаты оперативного лечения больных группы сравнения и основной группы

Опираясь на промежуточные выводы, сделанные в результате анализа результатов обследования и лечения пациентов ретроспективного этапа исследования, было принято решение о расширении общего объёма оперативного вмешательства пациентам, у которых при наличии показаний к протезированию АК до операции было диагностировано наличие двух и более предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений.

Расширение общего объёма оперативного вмешательства заключалось в одномоментном протезировании тубулярного сегмента восходящего отдела аорты при протезировании АК. При наличии показаний одномоментно с протезированием тубулярного сегмента восходящего отдела аорты выполнялось протезирование некоронарного синуса Вальсальвы.

Всего операция одномоментного протезирования АК и восходящего отдела аорты была выполнена 52 пациентам проспективного этапа исследования (группа II). Все пациенты II группы были прооперированы в период с января 2012 года по ноябрь 2013 года.

Сравнению подверглись результаты оперативного лечения пациентов группы IV, которые составили группу сравнения, и пациентов группы II, которые составили основную группу.

Общим для пациентов основной группы и группы сравнения было наличие двух и более выявленных до операции предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений.

У больных обеих групп было произведено сравнительное изучение периоперационного периода, непосредственных результатов (до 30 дней) и отдалённых результатов оперативного лечения.

При изучении периоперационного периода была произведена оценка таких показателей как длительность искусственного кровообращения, длительность ишемии миокарда, объём интраоперационной кровопотери.

При изучении непосредственных результатов оперативного лечения (до 30 суток) была произведена оценка длительности пребывания пациента в отделении реанимации непосредственно после операции. Кроме того, были изучены осложнения связанные с протезированием АК и протезированием восходящего отдела аорты. К таким осложнениям были отнесены развитие острого нарушения мозгового кровообращения, эмболия в периферическое артериальное русло и развитие кровотечения связанного с зоной реконструкции аорты и зоной доступа к АК.

С целью изучения отдалённых результатов оперативного лечения пациентов группы сравнения и пациентов основной группы был произведён их вызов на контрольное обследование.

При изучении отдалённых результатов оценивалось развитие «критичных» и «некритичных» орто-ассоциированных осложнений, а так же осложнений специфичных для операции протезирования восходящего отдела аорты - формирование ложной аневризмы анастомоза и инфицирование протеза аорты.

Результаты сравнительного анализа хирургического лечения больных группы сравнения и основной группы исследования представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения пациентов группы сравнения и пациентов основной группы

Показатель	Группа сравнения (N=107)		Основная группа (N=52)		p
	Среднее значение	95% ДИ	Среднее значение	95% ДИ	
Длительность искусственного кровообращения, мин	125±48	116 - 134	120±36	110 – 130	0,5
Длительность ишемии миокарда, мин	90±37	83 – 97	93±29	85 – 101	0,6
Объём интраоперационной кровопотери, мл	363±137	336 – 389	397±125	362 – 432	0,1
Длительность пребывания пациента в отделении реанимации непосредственно после операции, сут.	1,9±0,5	1,8 – 2	1,9±0,5	1,8 – 2	1

Таким образом, отсутствовали статистически значимые отличия между пациентами группы сравнения и пациентами основной группы по всем изучаемым характеристикам течения операции и раннего послеоперационного периода.

В течение первых суток после операции повторное оперативное вмешательство в связи с кровотечением связанным с зоной хирургических манипуляций на аорте а АК не потребовалось ни одному пациенту.

Развития острого нарушения мозгового кровообращения и эмболии в периферическое артериальное русло в течение первых 30 суток после операции не произошло ни у одного пациента. Летальность отсутствовала в обеих группах.

Статистически значимых различий в характеристиках течения собственно оперативного вмешательства и раннего послеоперационного периода у пациентов группы сравнения и у

пациентов основной группы не выявлено. Однако следует принять во внимание тот факт, что дополнительное влияние на течение раннего послеоперационного периода может оказывать наличие или отсутствие манипуляций выполняемых с целью коррекции сопутствующей кардиальной патологии.

Для того, что бы исключить влияние одномоментно выполняемой коррекции сопутствующей кардиальной патологии на течение пери- и послеоперационного периода у пациентов группы сравнения и основной группы, дополнительно произведено выделение «чистой линии».

Пациенты «чистой линии» отличались тем, что у них отсутствовали показания к одномоментной коррекции сопутствующей кардиальной патологии.

В группе сравнения оказалось 54 пациента «чистой линии», в основной группе – 28.

Виды выполненных оперативных вмешательств пациентам «чистой линии» представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Виды оперативных вмешательств у пациентов «чистой линии»

	«Чистая линия» группы сравнения (N=54)	«Чистая линия» основной группы (N=28)
Изолированное протезирование АК	54	0
Протезирование АК + супракоронарное протезирование аорты	0	12
Протезирование АК + Протезирование некоронарного синуса Вальсальвы + супракоронарное протезирование аорты	0	12
Протезирование АК + Пластика некоронарного синуса Вальсальвы собственной створкой АК +супракоронарное протезирование аорты	0	4
ИТОГО	54 (100%)	28 (100%)

Результаты сравнительного анализа непосредственных результатов оперативного лечения пациентов «чистой линии» представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения пациентов «чистой линии»

Показатель	«Чистая линия» группы сравнения (N=54)		«Чистая линия» основной группы (N=28)		p
	Среднее значение	95% ДИ	Среднее значение	95% ДИ	
Длительность искусственного кровообращения, мин	76±12	73 – 79	84±15	78 – 90	0,01
Длительность ишемии миокарда, мин	58±11	55 – 61	64±12	59 – 69	0,02
Длительность пребывания пациента в отделении реанимации непосредственно после операции, сут.	2,1±0,3	2,0 – 2,2	2,1±0,2	2,0 – 2,2	1
Объём интраоперационной кровопотери, мл	314±52	300 – 328	310±46	292 – 328	0,7

Статистически значимые различия выявлены по таким параметрам как длительность искусственного кровообращения ($t_{80}=2,6244$; $p=0,01$) и длительность ишемии миокарда ($t_{80}=2,2705$; $p=0,02$). Это связано с тем, что пациентам основной группы выполнялось протезирование восходящего отдела аорты, что требует дополнительного времени работы в период пережатия аорты и, соответственно, в период искусственного кровообращения в целом.

При этом по таким важным характеристикам как объём интраоперационной кровопотери ($t_{80}=0,3431$; $p=0,7$) длительность пребывания пациента в отделении реанимации ($t_{80}=0$; $p=1$), статистически значимых различий выявлено не было.

Таким образом, при анализе непосредственных результатов хирургического лечения пациентов «чистой линии» становится очевидно, что увеличение объёма оперативного вмешательства в пользу протезирования восходящего отдела аорты при протезировании АК не приводит к ухудшению показателей характеризующих непосредственный послеоперационный период.

При изучении отдалённых результатов хирургического вмешательства у пациентов основной группы аорто-ассоциированных осложнений не выявлено, как не выявлено и осложнений связанных с протезированием восходящего отдела аорты (формирование ложной аневризмы анастомоза, инфицирование протеза), в то время как среди пациентов «чистой

линии» группы сравнения аорто-ассоциированные осложнения развились у 11 пациентов (20,4%), из них критичные – у 5 (9,3%).

Таким образом, расширение общего объёма оперативного вмешательства при протезировании АК в пользу протезирования восходящего отдела аорты у пациентов с двумя и более предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом послеоперационном периоде не приводит к осложнениям в раннем послеоперационном периоде. В то же время анализ отдалённых результатов оперативного лечения пациентов с исследуемыми предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений позволяет сделать промежуточный вывод о целесообразности одномоментного протезирования АК и восходящего отдела аорты этим больным.

3.3 Результаты применения технологии укрепления стенки некоронарного синуса Вальсальвы некоронарной створкой аортального клапана

Протезирование некоронарного синуса Вальсальвы одномоментно с протезированием АК и протезированием восходящего отдела аорты выполняют с целью предупреждения развития его аневризмы и расслоения.

Технология протезирования некоронарного синуса Вальсальвы заключается в его иссечении с сохранением бортика нативной аорты высотой 2-3 мм с последующим подшиванием к этому бортику синтетического протеза.

Одной из особенностей данной операции является необходимость выделения некоронарного синуса Вальсальвы из окружающих тканей. Выделение необходимо осуществлять до основания корня аорты. Выполнение этого этапа операции сопряжено с опасностью травматизации крыши левого предсердия и развитием трудноконтролируемого кровотечения после снятия зажима с аорты.

Второй немаловажной особенностью операции протезирования некоронарного синуса Вальсальвы является труднодоступность линии анастомоза протеза с аортой после снятия зажима с аорты.

Имеются сообщения о развитии аневризмы аорты в области сохранённого бортика аорты. Это может быть связано как с дефектом линии анастомоза (ложная аневризма), так и с недостаточным объёмом резекции ткани некоронарного синуса [58, 171, 241].

В ходе данного исследования была предложена модификация операции протезирования синусов Вальсальвы, которая лишена вышеперечисленных недостатков (патент РФ №RU2511457 от 10.04.2014).

Суть предлагаемой методики заключается в том, что производится укрепление стенки

некоронарного синусов Вальсальвы путём подшивания к ним створок АК. Таким образом, создаётся дубликатура стенки синусов Вальсальвы.

Данная операция может быть выполнена тем пациентам, у которых отсутствует возможность выполнения клапан-сохраняющей операции и имеется относительно интактная, без признаков эндокардита и кальциноза, некоронарная створка АК.

В исследование были включены только те пациенты, которым выполнялось укрепление только некоронарного синуса Вальсальвы. Данная операция была выполнена 7 пациентам группы II.

Трём пациентам одновременно выполнялась коррекция сопутствующей кардиальной патологии.

Объём интраоперационной кровопотери составил 321 ± 111 мл. Длительность ИК составила 104 ± 23 мин, длительность ИМ составила 80 ± 16 мин. Длительность пребывания в реанимации – 2 дня. Объём кровопотери в течение первых суток после операции составил 267 ± 78 мл. Повторных операций связанных с кровотечением в раннем послеоперационном периоде не было.

Длительность наблюдения за пациентами в отдалённом послеоперационном составила 25 ± 4 месяцев. Всем пациентам в послеоперационном периоде выполнялось МСКТ в режиме ангиографии.

По данным контрольного обследования увеличения диаметра корня аорты не произошло ни у одного пациента, равно как не произошло и специфических осложнений в зоне оперативного вмешательства.

Клинический пример №5

Пациент Ч., 46 лет, поступил в стационар 22.03.2012 в плановом порядке. Площадь поверхности тела – $2,02 \text{ м}^2$. Индекс массы тела – 26,5.

Диагноз при поступлении: Врожденный порок сердца. Врожденный порок АК. Состояние после комиссуротомии (1979г). Недостаточность АК 3 степени. Стеноз АК 2 степени. Остеохондроз шейного отдела позвоночника. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Стеноз левой подключичной артерии 40-50%. Хронический бронхит, ремиссия.

При поступлении выполнено дополнительное обследование.

По данным ЭХОКГ: Корень аорты асимметричен за счёт некоронарного синуса Вальсальвы. Максимальный диаметр корня аорты составляет 34 мм. Диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты – 55 мм. АК двухстворчатый. Умеренный стеноз (средний градиент 21 мм.рт.ст. , максимальный градиент 39 мм.рт.ст.), регургитация 3 ст.

По данным МСКТ в режиме ангиографии: Максимальный диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы 43 мм, на уровне синотубулярного гребня – 36 мм, на уровне тубулярного

сегмента восходящего отдела – 50 мм (Рисунок 17).

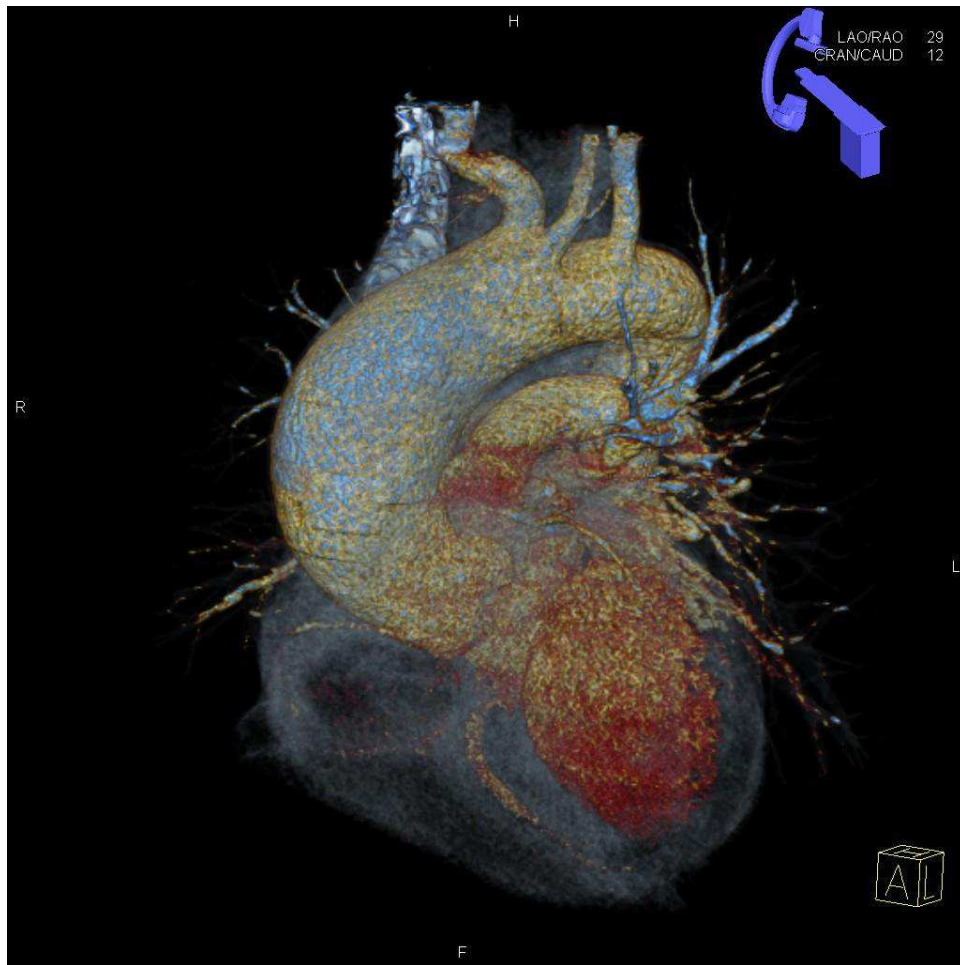


Рисунок 17 – Мультиспиральная компьютерная томография в режиме ангиографии до операции. Пациент Ч., 46 лет.

Расчётная индивидуальная верхняя граница нормы диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы – 40 мм, на уровне синотубулярного гребня – 32 мм, на уровне тубулярного сегмента восходящего отдела – 34 мм.

Предоперационный диагноз: Врожденный порок сердца. Врождённый порок АК. Состояние после комиссуротомии (1979г). Недостаточность АК 3 степени. Стеноз АК 2 степени. Дилатация корня и восходящего отдела аорты. Остеохондроз шейного отдела позвоночника. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Стеноз левой подключичной артерии 40-50%. Хронический бронхит, ремиссия.

27.03.2012 г. Выполнена операция: протезирование АК механическим протезом "МедИнж" № 25, пластика некоронарного синуса Вальсальвы некоронарной створкой АК, протезирование восходящего отдела аорты сосудистым протезом "Vascutek" №26.

Время искусственного кровообращения составило 77 минут, время ишемии миокарда

составило 58 минут.

Послеоперационный период протекал без особенностей.

При выписке выполнена ЭХОКГ – диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы 32 мм.

Пациент обследован через 28 месяцев после операции.

Выполнена ЭХОКГ, компьютерная томография. По данным ЭХОКГ, диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы 32 мм. Патологии не выявлено.

По данным МСКТ в режиме ангиографии диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы составлял 34 мм. Патологии зоны оперативного вмешательства не выявлено (Рисунок 18).

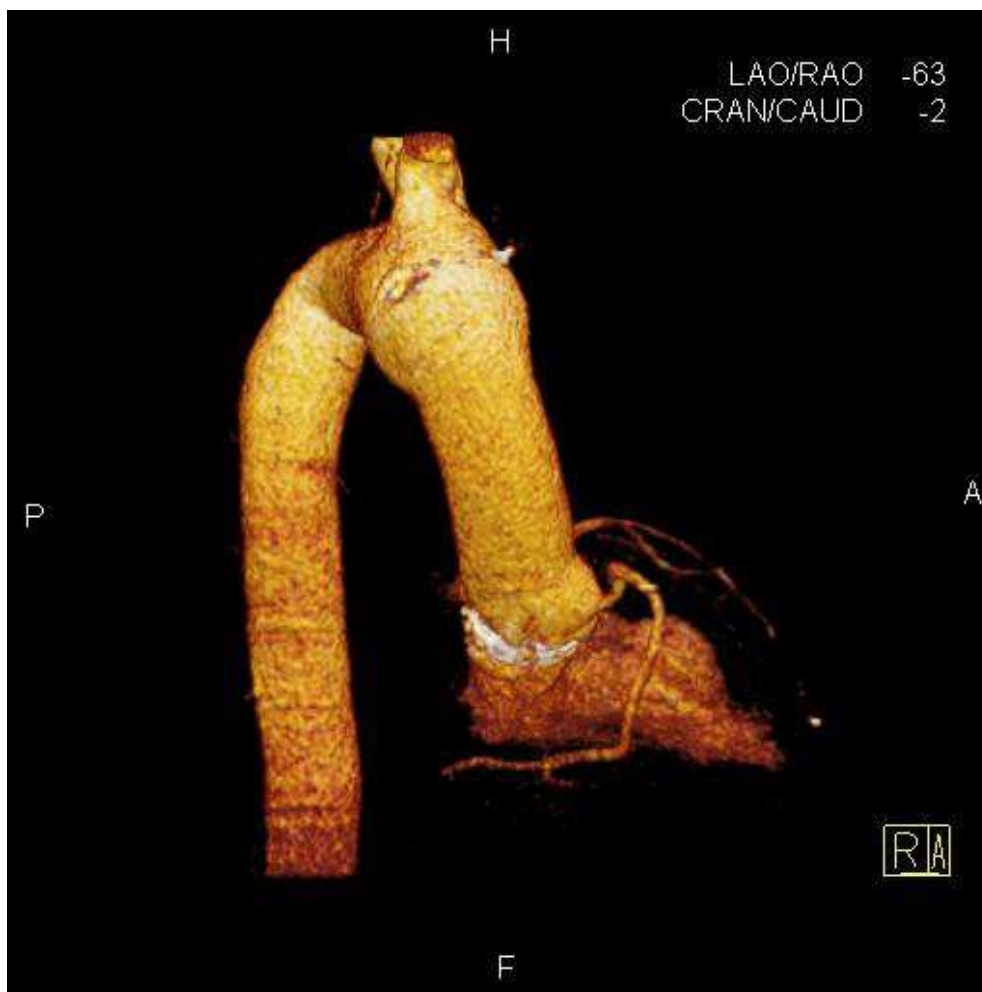


Рисунок 18 – Мультиспиральная компьютерная томография в режиме ангиографии после операции. Пациент Ч., 46 лет.

Глава 4. Обсуждение

4.1 Значимость различных предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений

На современном этапе развития кардиохирургии к аорто-ассоциированным осложнениям, формирующимся в отдалённом периоде после протезирования АК, относят расслоение аорты А типа по Стенфордской классификации, разрыв аорты, формирование аневризмы и прогрессирующую дилатацию восходящего отдела аорты [25, 39, 204, 219]. Дискуссии о частоте встречаемости данных осложнений, о способах их прогнозирования и предотвращения тесным образом связаны с обсуждением вопроса о предикторах развития аорто-ассоциированных осложнений. Причём когда речь заходит о предикторах, то внимания заслуживают два основных вопроса – 1) значимость каждого конкретного предиктора в развитии аорто-ассоциированных осложнений и 2) взаимосвязь между различными предикторами.

При анализе мировой литературы обращает на себя внимание тот факт, что сегодня на роль предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений выдвинуто множество различных патологических состояний как самой аорты, так и различных системных заболеваний. В выполненной работе были изучены только те предикторы, которые не связаны с генетически-детерминированными эластопатиями, могут быть оценены в любом кардиологическом стационаре и, учитывая современное развитие технологий, могут быть максимально объективизированы. К таким предикторам были отнесены ГБ III степени, СД, ДАК, дилатация восходящего отдела аорты, нарушение конфигурации восходящего отдела аорты.

Такой предиктор как ДАК является, пожалуй, наиболее обсуждаемым в последние 5 лет [39, 42, 52, 53, 56, 59, 63, 72, 77 и др.]. Несмотря на то, что это состояние является врождённым и у ряда пациентов ассоциировано с наличием патологии стенки аорты и крупных артерий, генетическая детерминированность эластопатии при ДАК окончательно не доказана [53, 63, 64, 73, 111 и др.]. Тем не менее, связь между наличием у пациента патологии ДАК, являющейся показанием к его протезированию, и развитием в отдалённом послеоперационном периоде аорто-ассоциированных осложнений отмечена многими учёными, в том числе С.Ф. Russo [39], F.X. Schmid [56], L.G. Svensson [74]. Более того, в руководстве американских кардиологических и кардиохирургических обществ (2010), касающихся лечения пациентов с патологией аорты, рекомендации в отношении хирургических вмешательств на восходящем отделе аорты у пациентов с ДАК по своей агрессивности совпадают с рекомендациями для пациентов с синдромом Марфана [30].

Такой предиктор, как ГБ, считается хорошо изученным. Связь между ним и формированием аорто-ассоциированных осложнений установлена и уже не обсуждается, о чём свидетельствует включение данного состояния в качестве предиктора развития патологии аорты в европейские и американские рекомендации по лечению патологии аорты [26, 30, 110].

Несмотря на то, что среди пациентов с расслоением аорты и аневризмой аорты СД встречается реже ГБ, всё же по данным различных исследований данное заболевание также является независимым фактором риска развития аорто-ассоциированных осложнений, что связано с патологическими изменениями структуры стенки аорты при естественном течении СД [88, 138, 159, 161].

К числу обсуждаемых предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений после операции протезирования АК относятся дилатация восходящего отдела аорты и нарушение конфигурации восходящего отдела аорты. Роль этих состояний в развитии расслоения аорты А типа по Стенфордской классификации и формировании аневризмы восходящего отдела аорты на сегодняшний день окончательно не установлена. Дилатация восходящего отдела аорты изучается как в качестве изолированного фактора риска, так и в сочетании с другими факторами риска. Существуют публикации, авторы которых отрицают «дилатацию восходящего отдела аорты» в качестве предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений [65, 178]. Тем не менее, результаты большого числа исследований последних пяти лет указывают на то, что наличие дилатации восходящего отдела аорты у пациента с показаниями к протезированию АК является предиктором развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК [42, 74, 200, 219, 271]. Вопрос относительно конфигурации восходящего отдела аорты, как правило, рассматривается вместе с вопросом о дилатации аорты и патологией АК. На сегодняшний день принято считать постулатом утверждение, что нормальным должно считаться такое строение аорты, при котором диаметр на уровне синусов Вальсальвы максимален, а затем аорта постепенно равномерно сужается. При некоторых состояниях, например при наличии у пациента ДАК, или стеноза АК вне зависимости от его строения, конфигурация аорты изменяется, и диаметр тубулярного сегмента восходящего отдела аорты может оказаться равным, либо превышающим диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы. При наличии показаний к протезированию АК некоторые авторы призывают расценивать нарушение конфигурации восходящего отдела аорты в качестве предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после операции [99, 179, 280].

Принимая во внимание все существующие мнения относительно факторов риска развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК, в выполненном исследовании было произведено изучение влияния как отдельных предикторов,

так и их сочетания на развитие аорто-ассоциированных осложнений. Было установлено, что у пациентов, которым при наличии предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений выполнялось только протезирование аортального клапана, без вмешательства на восходящем отделе аорты, каждый из анализируемых предикторов в отдельности не может считаться фактором риска развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после протезирования АК ($p > 0,05$). Это связано с тем, что все анализируемые предикторы по своей сути оказались зависимыми ($r > 0,4$), и были отнесены либо к категории «причина» (ГБ III степени, СД и ДАК), либо к категории «последствие» (дилатация аорты, нарушение конфигурации восходящего отдела аорты).

Наличие у пациента с показаниями к протезированию АК двух и более предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений позволяет отнести такого больного к группе повышенного риска развития этих осложнений ($p < 0,001$; ОШ=2,06; ДИ 95%:1,45–2,93).

При этом было установлено, что у пациентов с двумя и более предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений наиболее значимым оказался такой предиктор, как «нарушение конфигурации восходящего отдела аорты» ($p = 0,002$; ОШ=10,204; ДИ95%:2,266–45,950).

В то же время было установлено, что сам по себе предиктор «нарушение конфигурации восходящего отдела аорты», оцененный вне связи с остальными анализируемыми предикторами, фактором риска считаться не может ($p = 0,2$; ОШ=1,665; ДИ95% 0,771–3,595). Вероятнее всего это связано с тем, что данный предиктор является исходом естественного течения заболеваний, относящихся к категории предикторов-причин (ГБ III степени, СД и ДАК). Таким образом, в выполненном исследовании была подчеркнута значимость такого предиктора как «нарушение конфигурации аорты», изучение которого проводилось такими исследователями, как M.Gaudino [46], M.Bauer [99], C.R.Mart [179] E.Wilton [280].

Всего сочетание двух и более предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом послеоперационном периоде среди пациентов ретроспективного этапа исследования было выявлено у 107 человек (49,5%). Таким образом, результаты проведённого исследования позволяют опровергнуть мнение таких исследователей, как Claudio F. Russo, O.Wald, M.Gaudino, R.W.Clifford, M.Bauer, N. Abdulkareem и др., которые анализируя в своих работах развитие аорто-ассоциированных осложнений изучали значимость какого либо одного предиктора в развитии этих осложнений. Выполненное исследование продемонстрировало, что ни один из изученных предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений, взятый изолированно, не оказывает значимого влияния на развитие этих осложнений в отдалённом периоде после операции протезирования АК.

Сам по себе факт развития таких осложнений после протезирования АК на сегодняшний день не вызывает сомнений, однако частота их возникновения остаётся предметом дискуссии. Так, E.Girdauskas и соавт. [176] проанализировали отдалённые результаты хирургического лечения пациентов со стенозом АК в сочетании с дилатацией аорты. Диагноз «дилатация аорты» ставился пациентам с диаметром аорты 40-50 мм. В течение 15 лет после операции повторное хирургическое вмешательство в связи с патологией восходящего отдела аорты потребовалось 3% пациентов с двухстворчатым АК и 5% пациентов с трёхстворчатым АК.

По данным Behranwala и соавт. [66] у 10% пациентов, перенесших протезирование АК, в отдалённом послеоперационном периоде развилось расслоение аорты А типа по Стенфордской классификации. В то же время Andrea Picchi и соавт. [44] обнаружили, что лишь у 0,6% пациентов перенесших протезирование АК развилось расслоение аорты А типа по Стенфордской классификации.

Nicholas R. Teman и соавт. (2013) опубликовали результат анализа данных международного регистра расслоений аорты (International Registry of Acute Aortic Dissection). Согласно результатам проведённого анализа, 16% больных с расслоением аорты А типа в анамнезе перенесли кардиохирургическое вмешательство. Из них 36% в анамнезе перенесли вмешательство на аортальном или митральном клапанах [196].

Kevin P. Sohoon и соавт. (2013) установили, что у 22% пациентов в отдалённом периоде после протезирования ДАК механическим двухстворчатым протезом, развилась аневризма восходящего отдела аорты [251].

K.Pregner и соавт. установили, что у 27% пациентов перенесших протезирование АК, с выявленной до операции дилатацией аорты, впоследствии развилось расслоение аорты. В то же время, при изучении отдалённых результатов всех операций протезирования АК, без выделения какой-либо специфической группы пациентов, расслоение аорты А типа развилось лишь у 0,6% пациентов [204].

Таким образом, можно констатировать, что столь большой разброс литературных данных о частоте развития аорто-ассоциированных осложнений после протезирования АК вероятнее всего связан с тем, что разными авторами производился анализ отдалённых результатов хирургического лечения разнородных групп пациентов.

В проведённом исследовании из 1061 больного, которым была выполнена операция протезирования АК, была изучена группа тех пациентов, у которых при наличии показаний к протезированию АК до операции были диагностированы различные предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений. Таких больных оказалось 268, и именно они и были включены в исследование.

Изучение частоты развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде после операции протезирования аортального клапана производилось на ретроспективном этапе исследования. В ретроспективный этап исследования вошло 216 больных, которым было выполнено только протезирование АК, без вмешательства на восходящем отделе аорты. Проведённый ретроспективный анализ показал, что в отдалённом периоде из 216 больных у 31 (14,4%) развились аорто-ассоциированные осложнения. Данный факт полностью подтверждает мнение таких авторов как N.R.Teman [196], K.Pregner [204], K.P.Cohoon [251], которые выявляли значительное количество аорто-ассоциированных осложнений развившихся после протезирования АК у больных с предикторами развития этих осложнений.

В выполненном исследовании был сделан ещё один шаг к изучению частоты развития аорто-ассоциированных осложнений в отдалённом периоде операции протезирования АК. Так при детальном анализе отдалённых результатов хирургического лечения больных ретроспективной группы было установлено, что все критичные осложнения развились только в подгруппе В – больные с двумя и более предикторами аорто-ассоциированных осложнений. Общее же количество аорто-ассоциированных осложнений у больных подгруппы В ретроспективного этапа оказалось 25,2%.

Данный факт полностью подтверждает мнение таких авторов как K.Tsutsumi [119] и Y. von Kodolitsch [202], которые в своих исследованиях при прогнозировании развития в отдалённом послеоперационном периоде аорто-ассоциированных осложнений опирались на комплексную оценку различных предикторов.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные позволяют сделать заключение о том, что всех пациентов с показаниями к протезированию АК в предоперационном периоде необходимо обследовать на наличие предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений. При этом важнейшее значение при прогнозировании развития аорто-ассоциированных осложнений имеет как общее количество предикторов этих осложнений, так и их структура – если один из множества выявленных предикторов относится к категории «предикторов-последствий», значит заболевание, относящееся к категории «предиктор-причина» в своём развитии достигло определенной критической точки в виде клинических проявлений аортопатии. Согласно полученным результатам наиболее важным «предиктором-последствием» является «нарушение конфигурации восходящего отдела аорты».

4.2 Обоснованность и техника выполнения одномоментного протезирования аортального клапана и восходящего отдела аорты

Несмотря на существующие разногласия относительно частоты развития аорто-ассоциированных осложнений и значимости предикторов их развития после предшествующего протезирования АК, общим является мнение относительно тяжести состояния пациентов, которым требуется повторное хирургическое вмешательство в случае развития острого расслоения аорты А типа по Стенфордской классификации или аневризмы восходящего отдела аорты.

Так, по данным Bartosz Rylski и соавт. [209], пациенты с острым расслоением аорты перенесшие в анамнезе кардиохирургическое вмешательство, имели худшие показатели госпитальной летальности (25%) по сравнению с пациентами без каких-либо кардиохирургических вмешательств в анамнезе (12%). Аналогичную тенденцию демонстрирует исследование Charles T. Klodell и соавт. [195]. По данным авторов, среди пациентов с острым расслоением аорты госпитальная летальность была выше в группе больных перенесших в анамнезе кардиохирургическое вмешательство (38,7% против 9,7%). Таким образом, следует признать, что вопрос превентивного протезирования восходящего отдела аорты пациентам с показаниями к протезированию аортального клапана является актуальным.

Ju Y. Lim и соавт. проанализировали истории болезни 134 пациентов со стенозом АК и дилатацией восходящего отдела аорты (≥ 40 мм). 92 пациентам было выполнено изолированное протезирование АК, 42 – протезирование АК и восходящего отдела аорты. У пациентов перенесших изолированное протезирование АК в течение $3,5 \pm 3$ лет наблюдалось постоянное увеличение диаметра со скоростью 0,18 мм/год. Непосредственные результаты хирургического лечения пациентов обеих групп не отличались. Авторы сделали вывод, что так как прогрессивное увеличение диаметра аорты несёт в себе риск развития аневризмы аорты и расслоения аорты А типа, необходимо выполнять превентивное протезирование восходящего отдела аорты [98]. Brian Lima и соавт. указывают на то, что профилактическое протезирование восходящего отдела аорты пациентам при операции протезирования АК сопровождается низкими уровнями летальности и осложнений, сопоставимыми с уровнем летальности и осложнений при изолированном протезировании АК. Авторы отметили, что профилактическое протезирование восходящего отдела аорты выполнять необходимо, так как это позволяет улучшить отдалённые результаты, что проявляется отсутствием аорто-ассоциированных осложнений ввиду отсутствия субстрата [163].

Результаты выполненного исследования полностью согласуются с мнением Ju Y. Lim и Brian Lima. В работе было установлено что, у больных с двумя и более предикторами развития

аорто-ассоциированных осложнений, которым одновременно с протезированием АК было выполнено протезирование восходящего отдела аорты, указанных осложнений в отдалённом послеоперационном периоде не развилось. В то же время у 25,2% больных с выявленными до операции двумя и более предикторами развития аорто-ассоциированных осложнений, которым было выполнено изолированное протезирование аортального клапана, развились аорто-ассоциированные осложнения.

Вопрос о выборе объёма протезирования восходящего отдела аорты при протезировании АК требует отдельного обсуждения. Существует несколько технических вариантов одномоментного протезирования АК и протезирования восходящего отдела аорты. Все эти варианты отличаются друг от друга прежде всего объёмом вмешательства на тканях корня аорты. Наиболее часто в сочетании с протезированием АК применяются: супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты с сохранением всего корня аорты [118], супракоронарное протезирование аорты в сочетании с протезированием некоронарного синуса Вальсальвы [281], протезирование восходящего отдела аорты и синусов Вальсальвы с сохранением устьев коронарных артерий «in situ» [277].

Первым результатом раздельного протезирования восходящего отдела аорты и АК опубликовал Charles Hufnagel в 1962 году [118]. Протезирование восходящего отдела аорты выполнялось супракоронарно. Автор предлагал выполнять данную операцию при расслоении аорты А типа по Стенфордской классификации. При этом частичное, либо полное протезирование АК предлагалось выполнять только при отсутствии технической возможности его сохранить. Сегодня определено, что данная операция показана тем пациентам, у которых отсутствуют изменения корня аорты. Подобной тактики придерживаются С.F.Russo [39], В. Lima [163], S.H.Lee [178], С.F.Russo [224], М.А.Borger [233] и др. В выполненном исследовании применялся такой же подход к объёму операции протезирования восходящего отдела аорты, если не была изменена структура корня аорты.

При наличии у пациента дилатации некоронарного синуса Вальсальвы необходимо выполнять его протезирование. Такая хирургическая тактика обусловлена возможным развитием его расслоения и разрыва в отдалённом послеоперационном периоде. При этом проксимальная фенестрация сформируется именно в асимметрично дилатированном участке корня аорты. Подобной тактики придерживаются F.Santini [58], С.В.Park [132], М.Ugur [171] и др. Впервые протезирование некоронарного синуса Вальсальвы, восходящего отдела аорты и АК предложил W.G.Wolfe [281]. Протезирование некоронарного синуса Вальсальвы и восходящего отдела аорты выполнялось единым блоком, для чего особым образом выкраивался протез аорты. В последствие были разработаны модификации операции Wolfe заключающиеся в протезировании некоронарного синуса отдельно выкроенной заплатой, эндопротезировании

некоронарного синуса Вальсальвы без иссечения его тканей [58, 210]. Myron Wheat предложил выполнять раздельное протезирование восходящего отдела аорты и АК с частичным иссечением и протезированием тканей корня аорты [277]. При этом устья коронарных артерий автор сохранял «in situ», а ткань корня аорты между устьями иссекалась полностью. Данная операция более агрессивна, чем операция, предложенная W.G.Wolfe и предлагалась к выполнению пациентам с аневризмой всего корня аорты.

В процессе выполнения работы была предложена модификация операции Wheat. Предлагаемая модификация преследует цель укрепления стенки синусов Вальсальвы (в первую очередь некоронарного синуса Вальсальвы) собственными тканями без иссечения тканей корня аорты (патент РФ №RU2511457 от 10.04.2014). Изучение непосредственных и отдалённых результатов предлагаемого оперативного лечения пациентов показало, что его можно рекомендовать к использованию в клинической практике у пациентов с показаниями к протезированию АК и дилатацией некоронарного синуса Вальсальвы при соблюдении таких условий как отсутствие кальциноза некоронарной створки АК, отсутствие признаков эндокардита АК. Данная модификация позволяет существенно снизить риск развития трудно контролируемого кровотечения из зоны реконструкции некоронарного синуса, так как отсутствует необходимость его выделения из окружающих тканей. По предложенной технологии было прооперировано 7 больных. Осложнений не было.

Результаты выполненного исследования полностью подтверждают мнение авторов, сторонников профилактического протезирования восходящего отдела аорты пациентам с наличием предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений (C.F.Russo, B. Lima, S.H.Lee, M.A.Vorger и др.) и сторонников вмешательства на некоронарном синусе Вальсальвы (F. Santini, C.B.Park, M.Ugur и др.). Так было чётко установлено, что при увеличении общего объёма операции протезирования АК не произошло увеличения объёма интраоперационной кровопотери ($p=0,7$; $t_{80}=0,3431$), длительности пребывания больного в палате интенсивной терапии ($p=1$; $t_{80}=0$). При этом, среди пациентов, которым одновременно с протезированием АК было выполнено протезирование аорты, ни у одного пациента не развились аорто-ассоциированные осложнения.

Выводы

1) Каждый больной, которому планируется выполнение операции протезирования аортального клапана, должен быть обследован на наличие предикторов развития орто-ассоциированных осложнений отдалённого послеоперационного периода. По результатам выполненного исследования общая частота развития этих осложнений у пациентов с двумя и более предикторами развития орто-ассоциированных осложнений составила 25,5% в срок наблюдения до 66 мес. При этом у 10,3% больных эти осложнения носили критичный характер – расслоение аорты А типа (срок наблюдения $11,0 \pm 2,7$ мес.) и аневризма восходящего отдела аорты (срок наблюдения $47,7 \pm 15,1$ мес.).

2) Наличие у больного одного предиктора развития орто-ассоциированных осложнений не оказывает влияния на развитие этих осложнений в отдалённом послеоперационном периоде ($p > 0,05$). Пациенты с двумя и более предикторами развития орто-ассоциированных осложнений, одним из которых является дилатация восходящего отдела аорты или нарушение конфигурации восходящего отдела аорты, должны быть отнесены к группе повышенного риска развития этих осложнений ($p < 0,001$; ОШ=2,06; ДИ95%: 1,45-2,93). При наличии у пациента нескольких предикторов наибольшее влияние на развитие осложнений оказывает «нарушение конфигурации восходящего отдела аорты» ($p = 0,002$; ОШ=10,204; ДИ95%: 2,266-45,950).

3) Создание дубликатуры дилатированного некоронарного синуса Вальсальвы путём подшивания к нему некоронарной створки нативного аортального клапана позволяет предотвратить прогрессирующую дилатацию синуса в отдалённом периоде после одномоментного протезирования аортального клапана и восходящего отдела аорты. Кроме того, разработанная технология укрепления некоронарного синуса Вальсальвы уменьшает риск развития трудно контролируемого кровотечения после снятия зажима с аорты.

4) При наличии у больного двух и более предикторов развития орто-ассоциированных осложнений, одним из которых является дилатация и/или нарушение конфигурации восходящего отдела аорты, операцию протезирования аортального клапана следует дополнять протезированием восходящего отдела аорты. Расширение общего объёма операции протезирования аортального клапана не влечёт за собой за собой увеличения объёма интраоперационной кровопотери ($p = 0,7$; $t_{80} = 0,3431$), длительности пребывания больного в палате интенсивной терапии ($p = 1$; $t_{80} = 0$), а также не приводит к увеличению экстренных повторных операций. При этом такая общая операционная тактика исключает развитие орто-ассоциированных осложнений в отдалённом послеоперационном периоде.

Практические рекомендации

1) При планировании больному операции протезирования аортального клапана его следует обследовать на наличие таких состояний как двухстворчатый аортальный клапан, гипертоническая болезнь III степени, сахарный диабет, наличие дилатации восходящего отдела и нарушения конфигурации восходящего отдела аорты. При обнаружении у больного эта патология должна расцениваться как предикторы развития аорто-ассоциированных осложнений отдалённого периода после операции протезирования аортального клапана.

2) При выявлении у больного двух и более предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений, одним из которых является какой-либо предиктор-последствие (дилатация восходящего отдела аорты, нарушение конфигурации восходящего отдела аорты) операцию протезирования аортального клапана целесообразно расширить, и дополнительно выполнить протезирование восходящего отдела аорты. Объём агрессии на восходящем отделе аорты выбирается в зависимости от состояния некоронарного синуса Вальсальвы и всего корня аорты в целом.

3) Если у больного после операции протезирования аортального клапана развились аорто-ассоциированные осложнения их целесообразно делить на «критичные» и «некритичные». К «критичным» аорто-ассоциированным осложнениям следует относить расслоение аорты, формирование аневризмы аорты. Развитие данных осложнений предполагает выполнение срочной, либо экстренной операции. К «некритичным» следует относить прогрессирующее увеличение диаметра восходящего отдела аорты со скоростью менее 5 мм в год. При развитии этого осложнения необходимо организовать наблюдение за состоянием восходящего отдела аорты методами эхокардиографии и/или мультиспиральной компьютерной томографии в режиме ангиографии не реже одного раза в 6 месяцев.

4) При наличии у больного изолированной дилатации некоронарного синуса Вальсальвы, показаний к протезированию аортального клапана, двух и более предикторов развития аорто-ассоциированных осложнений, наличием интактной некоронарной створки аортального клапана и отсутствием признаков эндокардита, целесообразно выполнение операции укрепления некоронарного синуса Вальсальвы собственной некоронарной створкой аортального клапана при протезировании аортального клапана и одномоментном протезировании восходящего отдела аорты (патент РФ № RU2511457 от 10.04.2014)

Список литературы

1. Анатомические особенности корня аорты с хирургических позиций [Текст] / Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров, Е.В. Россейкин [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 3. – С. 4–8.
2. Алгоритм диагностики и лечения больных с предполагаемым диагнозом острого расслоения аорты [Текст] / Соколов В.В., Редкобородый А.В., Гиляревский С.Р. // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2011. – № 1. – С. 40–43.
3. Белов, Ю.В. Дозированная резекция аневризмы восходящей аорты с интимсохраняющим экзопротезированием аорты [Текст] / Ю.В. Белов // Хирургия. – 1998. – № 6. – С. 16–20.
4. Бельгов, А.Ю. Соединительнотканые дисплазии сердечно-сосудистой системы [Текст] / А.Ю. Бельгов. – СПб., 2003. – 47 с.
5. Губин, В.Н. Эпонимы в кардиологии, ангиологии и ревматологии [Текст] / В.Н. Губин. – СПб. : Фолиант, 2003. – 541 с.
6. Двустворчатый аортальный клапан и расширение восходящего отдела аорты. Часть I: Анатомические особенности и этиопатогенез [Текст] / Н.Д. Гаврилюк, В.Е. Успенский, О.Б. Иртюга [и др.] // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова / Глав. ред. Е.В. Шляхто. – СПб. : Фонд высоких мед. технологий, 2013. – С. 5–12.
7. Двустворчатый аортальный клапан - нерешенная проблема кардиохирургии [Текст] / Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров Р.Н., Е.В. Россейкин [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 2. – С. 40–44.
8. Дземешкевич, С.Л. Болезни аортального клапана. Функция, диагностика, лечение [Текст] / С.Л. Дземешкевич, Л.У. Стивенсон, В.В. Алекси-Месхишвили. – М. : Гоэтар-Мед, 2004. – 324 с.
9. Земцовский, Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца [Текст] / Э.В. Земцовский. – СПб. : Политекс, 1998. – 96 с.
10. Искусственные клапаны сердца [Текст] / П.И. Орловский, В.В. Гриценко, А.Д. Юхнев [и др.]. – СПб. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 448 с.
11. Караськов, А.М. Реконструктивная хирургия корня аорты [Текст] / А.М. Караськов, А.М. Чернявский, В.А. Порханов. – Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2006. – 255 с.
12. Кардиология [Текст] : нац. рук. / АСМОК; под ред. Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1232 с. + CD-ROM.
13. Константинов, Б.А. Аневризмы восходящего отдела аорты [Текст] / Б.А. Константинов, Ю.В. Белов, Ф.В. Кузнецовский. – М. : АСТ. Астрель, 2006. – 335 с.

14. Обобщение многолетнего опыта хирургии приобретенных пороков сердца [Текст] / М.Л. Семеновский, Г.А. Акопов, Г.В. Анискевич [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – № 3. – С. 39–44.
15. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с аортальными пороками и систолической дисфункцией левого желудочка [Текст] / М.Л. Семеновский, В.Н. Попцов, Э.К. Мехтиев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 1. – С. 67–71.
16. Привес, М.Г. Анатомия человека [Текст] / М.Г. Привес, Н.К. Лысенков, В.И. Бушкович. – 9-е изд. – М. : Медицина, 1985. – 672 с.
17. Раздельное протезирование аортального клапана и восходящей аорты или протезирование аортального клапана и аортопластика с экзопротезированием: что лучше? / Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров, Б.К. Тааев // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 5. – С. 29–33.
18. Синельников, Р.Д. Атлас анатомии человека [Текст]. В 4 т. Т. 3. Учение о сосудах / Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников. – изд. 2. – М. : Медицина, 1996. – 232 с.
19. Соколов, В.В. Повторные операции после протезирования клапанов сердца [Текст] / Соколов В.В. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 1996.
20. Царегородцев, А.Г. Дисплазия соединительной ткани: патология сосудов, причины внезапной смерти [Текст] / А.Г. Царегородцев // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24, № 1. – С. 55–57.
21. Фибрилляция и трепетание предсердий в раннем послеоперационном периоде после протезирования восходящего отдела аорты и/или аортального клапана: факторы риска, лечение, профилактика [Текст] / В.В. Ионова, Семеновский М.Л. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – № 3. – С. 36–40.
22. Хирургическое лечение ложных аневризм восходящей аорты [Текст] / Д.А. Титов, Р.М. Муратов, Б.Р. Сулейманов [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2013. – № S6. – С. 44.
23. Является ли процедура Бенталла "золотым стандартом" хирургии аневризм восходящей аорты с аортальной недостаточностью? / Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров, Е.В. Россейкин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 2. – С. 135–139.
24. J-образная мини-стернотомия при хирургическом лечении патологии аорты и аортального клапана после ранее выполненного хирургического вмешательства на сердце [Текст] // Р.М. Муратов, Г.А. Шамсиев, А.Ш. Мидинов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – № 3. – С. 4–8.
25. 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

- [Text] / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow [et al.] // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 2014. – Vol.63(22). – P. 2489.
26. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / R. Erbel, V. Aboyans, C. Boileau [et al.] // *Eur. Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35(41). – P.2873–2926.
27. A four-dimensional study of the aortic root dynamics [Text] / E. Lansac, H.S. Lim, Y. Shomura [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 22. – P.497–503.
28. A possible mechanism in arterial wall for mediation of sex difference in atherosclerosis [Text] / G.M. Fischer, R.I. Bashey, H. Rosenbaum [et al.] // *Experimental and molecular pathology*. – 1985. – Vol. 43(3). – P. 288–296.
29. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease [Text] / B. Iung, G. Baron, E.G. Butchart [et al.] // *European heart journal*. – 2003. – Vol. 24(13). – P. 1231–1243.
30. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease [Text] / L.F. Hiratzka, G.L. Bakris, J.A. Beckman [et al.] // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55(14). – P. e27–e129.
31. Adamczyk, M.M. Biaxial strain properties of elastase-digested porcine aortic valves [Text] / M.M. Adamczyk, T.C. Lee, I. Vesely // *J. Heart Valve Dis.* – 2000. – Vol. 9. – P. 445–453.
32. Advanced atherosclerosis is associated with increased medial degeneration in sporadic ascending aortic aneurysms [Text] / P.T. Albin, A.M. Segura, G. Liu [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 232(2). – P. 361–368.
33. Alterations in aortic cellular constituents during thoracic aortic aneurysm development: myofibroblast-mediated vascular remodeling [Text] / J.A. Jones, C. Beck, J.R. Barbour [et al.] // *The Am. journal of pathology*. – 2009. – Vol.175(4). – P. 1746–1756.
34. Aminoguanidine and aortic wall mechanics, structure, and composition in aged rats [Text] / C. Cantini, P. Kieffer, B. Corman [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 943–948.
35. Anatomy of the Aortic Valvar Complex and Its Implications for Transcatheter Implantation of the Aortic Valve. *Circulation* [Text] / Nicoló Piazza [et al.] // *Cardiovascular Interventions*. – 2008. – Vol. 1. – P. 74–81.
36. Anderson, R.H. Clinical anatomy of the aortic root [Text] / R.H. Anderson // *Heart*. – 2000. – Vol. 84.6. – P. 670–673.
37. Anderson, R.H. The surgical anatomy of the aortic root [Electronic resource] / R.H. Anderson // *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 2007, Issue 0219. – 10.1510/mmcts.2006.002527. – Access mode:

<http://mmcts.oxfordjournals.org/content/2007/0102/02527.long>, Free. – Title screen (date of access 12.11.2014).

38. Annular dilatation and loss of sino-tubular junction in aneurysmatic aorta: implications on leaflet quality at the time of surgery. A finite element study [Text] / L. Weltert, M.D. de Tullio, L. Afferrante [et al.] // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2013. – Vol. 17(1). – P. 8–12.
39. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results [Text] / C.F. Russo, S. Mazzetti, A. Garatti [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2002. – Vol. 74(5). – P. S1773–S1776.
40. Aortic connective tissue in ageing - a biochemical study [Text] / L. Andreotti, A. Busotti, D. Cammelli [et al.] // *Angiology*. – 1985. – Vol. 36. – P. 872–879.
41. Aortic Diameter \geq 5.5 cm Is Not a Good Predictor of Type A Aortic Dissection Observations From the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) [Text] / L.A. Pape, T.T. Tsai, E.M. Isselbacher [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116(10). – P. 1120–1127.
42. Aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease [Text] / A. Carro, G. Teixido-Tura, A. Evangelista [et al.] // *Revista Española de Cardiología*. – 2012. – Vol.65(11). – P. 977–981.
43. Aortic dilatation in patients with prosthetic aortic valve: comparison of MRI and echocardiography [Text] / F. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff, A. Rudolph, R. Wassmuth [et al.] // *The Journal of heart valve disease*. – 2010. – Vol. 19(3). – P. 349–356.
44. Aortic dissection after aortic valve replacement a case report and literature review [Text] / A. Picchi, M. Focardi, G. Capannini [et al.] // *Angiology*. – 2003. – Vol. 54(6). – P. 715–719.
45. Aortic distensibility in type 1 diabetes [Text] / E.B. Turkbey, A. Redheuil, J.Y.C. Backlund [et al.] // *Diabetes care*. – 2013. – Vol. 36(8). – P. 2380–2387.
46. Aortic expansion rate in patients with dilated post-stenotic ascending aorta submitted only to aortic valve replacement: long-term follow-up [Text] / M. Gaudino, A. Anselmi, M. Morelli [et al.] // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58(6). – P. 581–584.
47. Aortic root dilatation as a cause of isolated, severe aortic regurgitation [Text] / M.J. Roman, R.B. Devereux, N.W. Niles [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 106. – P. 800–807.
48. Aortic root dilatation in essential hypertension: prevalence according to new reference values [Text] / A. Milan, E. Avenatti, F. Tosello [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2013. – Vol. 31(6). – P. 1189–1195.
49. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension [Text] / B.M. Kaess, J. Rong, M.G. Larson [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308(9). – P.875–881.
50. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures: executive summary [Text] / L.G. Svensson, D.H. Adams, R.O. Bonow [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 95. – P. 1491–1505.

51. Aortic valve histology and its relation with mechanics—preliminary report [Text] / A.A. Sauren, W. Kuijpers, A.A. Van Steenhoven [et al.] // *J. Biomech.* – 1980. – Vol. 13. – P. 97–104.
52. Aortic wrapping for a dilated ascending aorta in bicuspid aortic stenosis [Text] / M.S. Choi, D.S. Jeong, H.Y. Lee [et al.] // *Circulation Journal.* – 2015. – Vol.79(4). – P. 778–784.
53. Aortopathy and bicuspid aortic valve: haemodynamic burden is main contributor to aortic dilatation [Text] / Y.G. Kim, B.J. Sun, G.M. Park [et al.] // *Heart.* – 2012. – Vol. 98(24). – P. 1822–1827.
54. Aortopathy: a developmental defect with adult pathology? [Text] / A. Riley, V. Krishnamurthy, K. Maddy [et al.] // *The FASEB Journal.* – 2014. –Vol. 28(1 Suppl.). – P. 15-25.
55. Aronson, D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes [Text] / D. Aronson // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3–12.
56. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins [Text] / F.X. Schmid, K. Bielenberg, A. Schneider [et al.] // *European journal of cardio-thoracic surgery.* – 2003. – Vol. 23(4). – P. 537–543.
57. Ascending thoracic aneurysms are associated with decreased systemic atherosclerosis [Text] / H. Achneck, B. Modi, C. Shaw [et al.] // *CHEST Journal.* – 2005. – Vol. 128(3). – P. 1580–1586.
58. Associated Replacement of Ascending Aorta, Aortic Valve, and Noncoronary Sinus of Valsalva [Text] / F. Santini, G. Montalbano, A. Messina [et al.] // *Journal of cardiac surgery.* – 2007. – Vol. 22(4). – P. 336–338.
59. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves [Text] / R.T. Hahn, M.J. Roman, A.H. Mogtader [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 283–288.
60. Associations between collagen synthesis and degradation and aortic function in arterial hypertension [Text] / D.A. Stakos, D.N. Tziakas, G.K. Chalikias [et al.] // *Am. j. of hypertension.* – 2010. – Vol. 23(5). – P. 488–494.
61. Bairati, A. Presence of a smooth muscle system in aortic valve leaflets [Text] / A. Bairati, S. DeBiasi // *Anat. Embryol (Berl).* – 1981. – Vol. 161(3). – P. 329–340.
62. Bairati, A.J. Smooth muscle cells in the cusps of the aortic valve of pigs [Text] / A.J. Bairati, S. DeBiasi, F. Pilotto // *Experientia.* – 1978. – Vol. 34. – P.1636–1638.
63. Barker A.J. The role of hemodynamics in bicuspid aortic valve disease [Text] / A.J. Barker, M. Markl // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2011. – Vol. 39(6). – P.805–806.
64. Barker, J. Quantification of hemodynamic wall shear stress in patients with bicuspid aortic valve using phase-contrast MRI [Text] / J. Barker, C. Lanning, R. Shandas // *Annals of Biomedical Engineering.* – 2010. – Vol. 38, № 3. – P.788–800.

65. Bassano, C. Surgical approach to aortic valve disease with concomitant dilation of the proximal aorta [Text] / C. Bassano, E. Bovio, L. Chiariello // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol. 147(4). – P. 1434.
66. Behranwala, A.A. Aortic dissection one year after aortic valve replacement [Text] / A.A. Behranwala, S.R. Handa, N.P. Mehta // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. – 2014. – Vol. 22(9). – P. 1099–1102.
67. Bekerredjian, R. Valvular heart disease aortic regurgitation [Text] / R. Bekerredjian, P.A. Grayburn // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112(1). – P. 125–134.
68. Bellhouse, B.J. Fluid mechanics of the aortic root with application to coronary flow [Text] / B.J. Bellhouse, F.H. Bellhouse, K.G. Reid // *Nature*. – 1968. – Vol.219. – P. 1059–1061.
69. Bellhouse, B.J. Mechanism of closure of the aortic valve [Text] / B.J. Bellhouse, F.H. Bellhouse // *Nature*. – 1968. – Vol. 217. – P. 86–87.
70. Belmin, J. Measurement of water, DNA and collagen in different parts of the aorta in rats. Effect of hypertension [Text] / J. Belmin, L. Juan, A. Tedgui // *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. – 1990. – Vol. 83(8). – P.1305.
71. Yacoub, M.H. Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: part I [Text] / M.H. Yacoub, L.H. Cohn // *Circulation*. – 2004. – Vol.109. – P. 942–950.
72. Bicuspid aortic valve disease: recent insights in pathophysiology and treatment [Text] / P.W. Fedak, T.E. David, M. Borger [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2005. – Vol. 3(2). – P. 295–308.
73. Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta [Text] / A.J. Barker, M. Markl, J. Bürk [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2012. – Vol. 5(4). – P. 457–466.
74. Bicuspid aortic valve surgery with proactive ascending aorta repair [Text] / L.G. Svensson, K.H. Kim, E.H. Blackstone [et al.] // *The J. of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2011. – Vol. 142(3). – P. 622–629.
75. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns [Text] / M.D. Hope, T.A. Hope, A.K. Meadows [et al.] // *Radiology*. – 2010. – Vol. 255(1). – P. 53–61.
76. Boxt, L. *Cardiac Imaging: The Requisites: The Requisites* [Text] / L. Boxt, S. Abbara, S.W. Miller. – Maryland Heights, Missouri: Mosby, 2009. – 456 p.
77. Braverman, A.C. Aortic involvement in patients with a bicuspid aortic valve [Text] / A.C. Braverman // *Heart*. – 2011. – Vol. 97(6). – P. 506–513.

78. Broom, N.D. The observation of collagen and elastin structures in wet whole mounts of pulmonary and aortic leaflets [Text] / N.D. Broom // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1978. – Vol. 75. – P. 121–130.
79. Bruel, A. Changes in biomechanical properties, composition of collagen and elastin, and advanced glycation endproducts of the rat aorta in relation to age [Text] / A. Bruel, H. Oxlund // *Atherosclerosis.* – 1996. – Vol. 127. – P. 155–165.
80. Bruel, A. Growth hormone influences the content and composition of collagen in the aorta from old rats [Text] / A. Bruel, H. Oxlund // *Mech. Ageing Dev.* – 2002. – Vol. 123. – P. 627–635.
81. Burden of valvular heart diseases: a population-based study [Text] / V.T. Nkomo, J.M. Gardin, T.N. Skelton [et al.] // *The Lancet.* – 2006. – Vol.368(9540). – P. 1005–1011.
82. Campbell, M. Calcific aortic stenosis and congenital bicuspid aortic valves [Text] / M. Campbell // *British heart journal.* – 1968. – Vol. 30(5). – P. 606.
83. Cattell, A.M. Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta [Text] / A.M. Cattell, J.C. Anderson, P.S. Hasleton // *Clin. Chim. Acta.* – 1996. – Vol. 245. – P. 73–84.
84. Causes of pure aortic regurgitation in patients having isolated aortic valve replacement at a single US tertiary hospital (1993 to 2005) [Text] / W.C. Roberts, J.M. Ko, T.R. Moore [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114(5). – P.422–429.
85. Changes in collagen biosynthesis, types, and mechanics of aorta in hypertensive rats [Text] / R.I. Bashey, R. Cox, J. McCann [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* – 1989. – Vol. 113(5). – P. 604–611.
86. Chapter 12. Pathology of Aortic Insufficiency [Electronic resource] / P.A. Schnabel, A. Lichtenberg, E. Herpel [et al.] // *Wiley Online Library [website].* – *Cardiovascular Interventions in Clinical Practice.* – 2010. – 22 jun. – Access mode: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444316704.ch12summary>. – Title screen (date of access 10.11.2014).
87. Cheng, A. Aortic root dynamics and surgery: from craft to science [Text] / A. Cheng, P. Dagum, D.C. Miller // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2007. – Vol. 362(1484). – P. 1407–1419.
88. Chronobiological patterns of acute aortic dissection [Text] / R.H. Mehta, R. Manfredini, F. Hassan [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106(9). – P. 1110–1115.
89. Clark, R.E. Scanning and light microscopy of human aortic leaflets in stressed and relaxed states [Text] / R.E. Clark, E.H. Finke // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1974. – May. – Vol. 67(5). – P. 792–804.
90. Clark, R.E. The morphology of stressed and relaxed human aortic leaflets [Text] / R.E. Clark, E.H. Finke // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* – 1974. – Vol.20B. – P. 437–448.

91. Clifford, R.W. Prophylactic replacement of a dilated ascending aorta at the time of aortic valve replacement of a dysfunctional congenitally unicuspid or bicuspid aortic valve [Text] / R.W. Clifford // *The American journal of cardiology*. – 2011. – Vol. 108(9). – P. 1371–1372.
92. Clinically oriented anatomy [Text] / Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. – 7–th ed. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – 1248 p.
93. Collagen fibers reduce stresses and stabilize motion of aortic valve leaflets during systole [Text] / J. De Hart, G.W.M. Peters, P.J.G. Schreurs [et al.] // *Journal of Biomechanics*. – 2004. – Vol. 37. – P. 303–311.
94. Collagen I and III and mechanical properties of conduit arteries in rats with genetic hypertension [Text] / C.P. Clerc, J.F. Renaud, J. Blacher [et al.] // *J. Vasc. Res.* – 1999. – Vol. 36. – P. 139–146.
95. Collagen is reduced and disrupted in human aneurysms and dissections of ascending aorta [Text] / L. de Figueiredo Borges, R.G. Jaldin, R.R. Dias [et al.] // *Human Pathology*. – 2008. – Vol. 39, Issue 3. – P. 437–443.
96. Collagen type-I degradation is related to arterial stiffness in hypertensive and normotensive subjects [Text] / M. McNulty, A. Mahmud, P. Spiers [et al.] // *Journal of human hypertension*. – 2006. – Vol. 20(11). – P. 867–873.
97. Comparison of the structure of the aortic valve and ascending aorta in adults having aortic valve replacement for aortic stenosis versus for pure aortic regurgitation and resection of the ascending aorta for aneurysm [Text] / W.C. Roberts, T.J. Vowels, J.M. Ko [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123(8). – P.896–903.
98. Concomitant replacement of the dilated ascending aorta during aortic valve replacement; does it increase the perioperative morbidity and mortality risks? [Text] / J.Y. Lim, S.H. Jung, J.B. Kim [et al.] // *Journal of cardiac surgery*. – 2013. – Vol. 28(3). – P. 285–290.
99. Configuration of the ascending aorta in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve disease undergoing aortic valve replacement with or without reduction aortoplasty [Text] / M. Bauer, V. Glied, H. Siniawski [et al.] // *The Journal of heart valve disease*. – 2006. – Vol. 15(5). – P. 594–600.
100. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis [Text] / W.C. Roberts, A.G. Morrow, C.L. McINTosh [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1981. – Vol. 47. – P. 206–209.
101. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases [Text] / H.Y. Sabet, W.D. Edwards, H.D. Tazelaar [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1999. – Vol. 74, № 1. – P. 14–26.
102. Correction: Bicuspid aortic valve leaflet morphology in relation to aortic root morphology: a study of 300 patients undergoing open-heart surgery [Text] / V. Jackson, J. Petrini, K. Caidahl [et al.] // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2011. – Vol. 40(3). – P. e118–e124.

103. Current indications for surgical repair in patients with bicuspid aortic valve and ascending aortic ectasia [Text] / C.D. Etz, M. Misfeld, M.A. Borger [et al.] // *Cardiology research and practice*. – 2012. – Vol. 2012, Article ID 313879. – P.1–9.
104. De Kerchove, Laurent Anatomy and pathophysiology of the ventriculo-aortic junction: implication in aortic valve repair surgery [Text] / De Kerchove, Laurent, and Gebrine El Khoury // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 2(1). – P. 57–64.
105. Dealing with dilated ascending aorta during aortic valve replacement: advantages of conservative surgical approach [Text] / T. Carrel, L. Von Segesser, R. Jenni [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 1991. – Vol. 5(3). – P.137–143.
106. Deck, J.D. Endothelial cell orientation on aortic valve leaflets [Text] / J.D. Deck // *Cardiovascular research*. – 1986. – Vol. 20(10). – P. 760–767.
107. Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants [Text] / P. Dagum, P. Green, F.J. Nistal [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol.100(Suppl II). – P. II54–II62.
108. Degenerative aortic regurgitation [Text] / P.L. Michel, J. Acar, G. Chomette [et al.] // *Eur. Heart J*. – 1991. – Vol. 12. – P. 875–882.
109. Development of the heart: (3) formation of the ventricular outflow tracts, arterial valves, and intrapericardial arterial trunks [Text] / R.H. Anderson, S. Webb, N.A. Brown [et al.] // *Heart*. – 2003. – Vol. 89(9). – P. 1110–1118.
110. Diagnosis and management of aortic dissection [Text] / R. Erbel, F. Alfonso, C. Boileau [et al.] // *Eur. Heart Journal*. – 2001. – Vol. 22(18). – P. 1642–1681.
111. Difference in hemodynamic and wall stress of ascending thoracic aortic aneurysms with bicuspid and tricuspid aortic valve [Text] / S. Pasta, A. Rinaudo, A. Luca [et al.] // *Journal of biomechanics*. – 2013. – Vol. 46(10). – P.1729–1738.
112. Differences in clinical presentation, management, and outcomes of acute type A aortic dissection in patients with and without previous cardiac surgery [Text] / J.S. Collins, A. Evangelista, C.A. Nienaber [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol.110(11 suppl 1). – P. II237–II242.
113. Different hemodynamic stress of the ascending aorta wall in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve [Text] / M. Bauer, H. Siniawski, M. Pasic [et al.] // *Journal of cardiac surgery*. – 2006. – Vol. 21(3). – P. 218–220.
114. Differential effect of experimental hypertension and hypercholesterolemia on adventitial remodeling [Text] / J. Herrmann, S. Samee, A. Chade [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2005. – Vol. 25(2). – P.447–453.
115. Dilatation of the remaining aorta after aortic valve or aortic root replacement in patients with bicuspid aortic valve: a 5-year follow-up [Text] / N. Abdulkareem, G. Soppa, S. Jones [et al.] // *Ann. Thorac. Surg*. – 2013. – Vol. 96. – P. 43–49.

116. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen [Text] / K.E. Airaksinen, P.L. Salmela, M.K. Linnaluoto [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 1993. – Vol. 27. – P. 942–945.
117. Direct Angiotensin II Type 2 Receptor Stimulation in N ω -Nitro-L-Arginine-Methyl Ester–Induced Hypertension The Effect on Pulse Wave Velocity and Aortic Remodeling [Text] / L. Paulis, S.T. Becker, K. Lucht [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59(2). – P. 485–492.
118. Direct repair of dissecting aneurysms of the aorta [Text] / C.A. Hufnagel, P.W. Conrad // *Circulation.* – 1962. – Vol. 25(3). – P. 568–572.
119. Does the dilated ascending aorta in an adult with congenital heart disease require intervention? [Text] / J.M. Stulak, J.A. Dearani, H.M. Burkhart [et al.] // *The J. of thoracic and cardiovascular surgery.* – 2010. – Vol. 140(6). – P. S52–S57.
120. Diabetes Accelerates Smooth Muscle Accumulation in Lesions of Atherosclerosis Lack of Direct Growth-Promoting Effects of High Glucose Levels [Text] / Suzuki L. A., Poot M., Gerrity R.G. et al. // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – №.4. – P. 851 – 860.
121. Dual structural and functional phenotypes of the porcine aortic valve interstitial population: characteristics of the leaflet myofibroblast [Text] / R.H.Jr. Messier, B.L. Bass, H.M. Aly [et al.] // *J. Surg. Res.* – 1994. – Vol. 57. – P. 1–21.
122. DuBois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known [Text] / D. DuBois, E.F. DuBois // *Arch. Intern. Medicine.* – 1916. – Vol. 17. – P. 863–871.
123. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice [Text] / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Jan., Vol. 22(1). – P. 1–23.
124. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice [Text] / A. Evangelista, F.A. Flachskampf, R. Erbel [et al.] // *European Journal of Echocardiography.* – 2010. – Vol. 11(8). – P. 645–658.
125. CORRIGENDUM: Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice [Text] / A. Evangelista, F.A. Flachskampf, R. Erbel [et al.] // *European Journal of Echocardiography.* – 2011. – Vol. 11(8). – P. 645–658.
126. Effects of estradiol and progesterone on the increased synthesis of collagen in atherosclerotic rabbit aortas [Text] / G.M. Fischer, M.L. Swain // *Atherosclerosis.* – 1985. – Vol. 54(2). – P. 177–185.
127. Elastin fragmentation and atherosclerosis progression: the elastokine concept [Text] / P. Maurice, S. Blaise, S. Gayral [et al.] // *Trends in cardiovascular medicine.* – 2013. – Vol. 23(6). – P. 211–221.
128. Embryology of the heart and its impact on understanding fetal and neonatal heart disease [Text] / A.C. Gittenberger-de Groot, M.M. Bartelings, R.E. Poelmann [et al.] // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* – 2013. – Vol. 18(5). – P. 237–244.

- 129.Enriquez-Sarano, M. Clinical practice. Aortic regurgitation [Text] / M. Enriquez-Sarano, A.J. Tajik // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351(15). – P. 1539–1546.
- 130.Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves [Text] / J.S. Ikonomidis, J.A. Jones, J.R. Barbour [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2007. – Vol. 133(4). – P. 1028–1036.
- 131.Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve [Text] / H. Yasuda, S. Nakatani, M. Stugaard [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108(10 suppl. 1). – P. II291.
- 132.Fate of nonreplaced sinuses of Valsalva in bicuspid aortic valve disease [Text] / C.B. Park, K.L. Greason, R.M. Suri [et al.] // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2011. – Vol. 142(2). – P. 278–284.
- 133.Ferencik, M. Changes in size of ascending aorta and aortic valve function with time in patients with congenitally bicuspid aortic valves [Text] / M. Ferencik, L.A. Pape // *Am. J. Cardiol*. – 2003. – Vol. 92. – P. 43–46.
- 134.Filip, D.A. Interstitial cells of the heart valves possess characteristics similar to smooth muscle cells [Text] / D.A. Filip, A. Radu, M. Simionescu // *Circ. Res*. – 1986. – Vol. 59. – P. 310–320.
- 135.Fischer, G.M. Effect of sex hormones on blood pressure and vascular connective tissue in castrated and noncastrated male rats [Text] / G.M. Fischer, M.L. Swain // *Am. J. Physiol*. – 1977. – Vol. 232(6). – P. H617-H621.
- 136.Flow-sensitive four-dimensional magnetic resonance imaging: flow patterns in ascending aortic aneurysms [Text] / E. Weigang, F.A. Kari, F. Beyersdorf [et al.] // *Eur. J. of Cardio-Thoracic Surg*. – 2008. – Vol. 34(1). – P. 11–16.
- 137.Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life [Text] / P. Rossi, Y. Frances, B.A. Kingwell [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2011. – Vol. 29(6). – P. 1023–1033.
- 138.Giugliano, Dario Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? [Text] / Giugliano Dario, Antonio Ceriello, Giuseppe Paolisso // *Metabolism*. – 1995. – Vol. 44(3). – P. 363–368.
- 139.Golledge, J. Acute aortic dissection [Text] / J. Golledge, K.A. Eagle // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 372(9632). – P. 55–66.
- 140.Groves, Peter Surgery of valve disease: late results and late complications [Text] / Groves, Peter // *Heart*. – 2001. – Vol. 86(6). – P. 715–721.
- 141.Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the

- European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [Text] / A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti [et al.] // *Eur. j. Cardiothorac. surg.* – 2012. – Oct., Vol. 42(4). – P. S1–S44.
142. Guidelines on the management of valvular heart disease The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology [Text] / A. Vahanian, H. Baumgartner, J. Bax [et al.] // *Eur. heart journal.* – 2007. – Jan., Vol. 28(2). – P. 230–268.
143. Guntheroth, W.G. A critical review of the American College of Cardiology/American Heart Association practice guidelines on bicuspid aortic valve with dilated ascending aorta [Text] / W.G. Guntheroth // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 107–110.
144. Hardikar, Ashutosh A. Surgical thresholds for bicuspid aortic valve associated aortopathy [Text] / Hardikar, Ashutosh A., Thomas H. Marwick // *JACC: Cardiovascular Imaging.* – 2013. – Vol. 6(12). – P. 1311–1320.
145. Heart Valves. From Design to Clinical Implantation [Text] / eds. P.A. Iaizzo, R.W. Bianco, A.J. Hill [et al.]. – N.Y.: Springer Science & Business Media, 2013. – 421 p.
146. Hemodynamic predictors of aortic dilatation in bicuspid aortic valve by velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance [Text] / P.M. den Reijer, D. Sallee, P. van der Velden [et al.] // *J. Cardiovasc Magn Reson.* – 2010. – Vol. 12(4).
147. Hirsch, Emilio. Elastin degradation and ensuing inflammation as emerging keys to atherosclerosis [Text] / Hirsch Emilio, Alessandra Ghigo // *Cardiovascular research.* – 2014. – Vol. 102(1). – P. 1–2.
148. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure [Text] / M. de Sa, Y. Moshkovitz, J. Butany [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 1999. – Vol. 118(4). – P. 588–594.
149. Histological and genetic studies in patients with bicuspid aortic valve and ascending aorta complications [Text] / C. Pisano, E. Maresi, C.R. Balistreri [et al.] // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.* – 2012. – Vol. 14(3). – P. 300–306.
150. Histological changes in the heart and the proximal aorta in experimental diabetic rats fed with Piper sarmentosum [Text] / Z.C. Thent, T.S. Lin, S. Das [et al.] // *Afr. J. of Tradit., Complement. and Altern. med.* – 2012. – Apr. 2, Vol. 9(3). – P. 396–404.
151. Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve [Text] / J.M. Bechtel, F. Noack, F. Sayk [et al.] // *Journal of Heart Valve Disease.* – 2003. – Vol. 12(1). – P. 54–61.
152. Hutchison, S.J. Aortic diseases: clinical diagnostic imaging atlas [Text] / S.J. Hutchison. – Saunders : Elsevier Inc, 2009. – 371 p.

153. Imaging Biomarkers of Aortic Disease: Increased Growth Rates With Eccentric Systolic Flow [Text] / M.D. Hope, J. Wrenn, M. Sigovan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60(4). – P. 356–357.
154. Immunohistochemical characterization of the interleaflet triangle of the human aortic valve [Text] / S.A. Dreger, P.M. Taylor, A.H. Chester [et al.] // *J. Heart Valve Dis (Abstract)*. – 2003. – Vol. 28. – P. 1421 – 1436.
155. Impaired collagen biosynthesis and cross-linking in aorta of patients with bicuspid aortic valve [Text] / D. Wågsäter, V. Paloschi, R. Hanemaaijer [et al.] // *Journal of the Am. Heart Association.* – 2013. – Feb. 14, Vol. 2(1). – P. e000034.
156. In vivo estimation of the contribution of elastin and collagen to the mechanical properties in the human abdominal aorta: effect of age and sex [Text] / H. Astrand, J. Stalhand, J. Karlsson [et al.] // *Journal of applied physiology.* – 2011. – № 110(1). – P. 176–187.
157. In vivo three-dimensional MR wall shear stress estimation in ascending aortic dilatation [Text] / E.T. Biegging, A. Frydrychowicz, A. Wentland [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* – 2011. – Vol. 33(3). – P. 589–597.
158. Ince, Hüseyin Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm [Text] / Ince Hüseyin, Christoph A. Nienaber // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine.* – 2007. – Vol. 4(8). – P. 418–427.
159. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: A population-based study over 50 years [Text] / D.M. Nuenninghoff, G.G. Hunder, T.J. Christianson [et al.] // *Arthritis & Rheumatism.* – 2003. – Vol. 48. – P. 3522–3531.
160. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves [Text] / H.I. Michelena, A.D. Khanna, D. Mahoney [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306(10). – P. 1104–1112.
161. Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus [Text] / H. Oxlund, L.M. Rasmussen, T.T. Andreassen [et al.] // *Diabetologia.* – 1989. – Vol. 32(10). – P. 748–752.
162. Increased collagen synthesis in blood vessels of hypertensive rats and its reversal by antihypertensive agents [Text] / A. Ooshima, G.C. Fuller, G.J. Cardinale [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 1974. – Vol. 71(8). – P. 3019–3023.
163. Individualized thoracic aortic replacement for the aortopathy of bicuspid aortic valve disease [Text] / B. Lima, J.B. Williams, S.D. Bhattacharya [et al.] // *The Journal of heart valve disease.* – 2011. – Vol. 20(4). – P. 387.
164. Influence of sex difference and hormones on elastine and collagen in the aorta of chickens [Text] / J. Cembrano, M. Lillo, J. Val [et al.] // *Circulation research.* – 1960. – Vol. 8(3). – P. 527–529.

165. Intengan, Hope D. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants [Text] / D. Intengan Hope, Ernesto L. Schiffrin // *Hypertension*. – 2000. – Vol.36(3). – P. 312–318.
166. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation [Text] / Y. Agmon, B.K. Khandheria, I. Meissner [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42(6). – P. 1076–1083.
167. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument [Text] / E. Girdauskas, M.A. Borger, M.A. Secknus [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2011. – Vol. 39(6). – P. 809–814.
168. Is there any difference in aortic wall quality between patients with aortic stenosis and those with regurgitation? [Text] / J. Benedik, K. Pilarczyk, D. Wendt [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 44(4). – P.754–759.
169. Jesper, Hjortnaes Chapter 7. Calcific Aortic Valve Disease [Text] / Jesper Hjortnaes, Elena Aikawa // *Aortic Valve* / Ed. by Prof. Chen Ying-Fu. – Rijeka Croatia, 2011. – P. 133–162.
170. Judge, D.P. Marfan's syndrome [Text] / D.P. Judge, H.C. Dietz // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1965–1976.
171. Late outcome of noncoronary sinus replacement in patients with bicuspid aortic valves and aortopathy [Text] / M. Ugur, H.V. Schaff, R.M. Suri [et al.] // *The Ann. of thoracic surgery*. – 2014. – Vol. 97(4). – P. 1242–1246.
172. Lee, R.S. Should the ascending aorta be replaced less frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? [Text] / R.S. Lee // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 44. – P. 582.
173. LeMaire, S.A. Epidemiology of thoracic aortic dissection [Text] / S.A. LeMaire, L. Russell // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 103–113.
174. Lewin, M.B. The bicuspid aortic valve adverse outcomes from infancy to old age [Text] / M.B. Lewin, M.O. Catherine // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111(7). – P.832–834.
175. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery [Text] / P. Tornos, A. Sambola, G. Permanyer-Miralda [et al.] // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 2006. – Vol.47(5). – P. 1012–1017.
176. Long-term prognosis of ascending aortic aneurysm after aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis [Text] / E. Girdauskas, K. Disha, M.A. Borger [et al.] // *J. Thorac Cardiovasc Surg.* – 2014. – Dec 12. – P. 276-282.

177. Long-term risk of aortic events following aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valves [Text] / S.H. McKellar, H.I. Michelena, Z. Li [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2010. – Vol. 106(11). – P. 1626–1633.
178. Management of dilated ascending aorta during aortic valve replacement: valve replacement alone versus aorta wrapping versus aorta replacement [Text] / S.H. Lee, J.B. Kim, D.H. Kim [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2013. – Vol. 146(4). – P. 802–809.
179. Mart, C.R. Shape of the dilated aorta in children with bicuspid aortic valve [Text] / C.R. Mart, B.E. McNerny // *Annals of Pediatric Cardiology*. – 2013. – Vol. 6(2). – P. 126–131.
180. Martin, Misfeld Heart valve macro- and microstructure [Text] / Martin Misfeld, Hans-Hinrich Sievers // *Phil. Trans. R. Soc.* – 2001. – 29 Aug, Vol. 362, № 1484. – P. 1421–1436.
181. Mechanical properties of the extracellular matrix of the aorta studied by enzymatic treatments [Text] / J.W.M. Beenakker, B.A. Ashcroft, J.H. Lindeman [et al.] // *Biophysical journal*. – 2012. – Vol. 102(8). – P. 1731–1737.
182. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation [Text] / D. Bonderman, E. Gharehbaghi-Schnell, G. Wollenek [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99(16). – P. 2138–2143.
183. Metalloproteinase inhibition ameliorates hypertension and prevents vascular dysfunction and remodeling in renovascular hypertensive rats [Text] / M.M. Castro, E. Rizzi, L. Figueiredo-Lopes [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 198(2). – P. 320–331.
184. Midterm results of different surgical techniques to replace dilated ascending aorta associated with bicuspid aortic valve disease [Text] / P. Nardi, A. Pellegrino, M. Russo [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2013. – Vol. 96(5). – P. 1648–1654.
185. Missirlis, Y.F. Ultrastructure of the human aortic valve [Text] / Y.F. Missirlis, C.D. Armeniades // *Acta Anat.* – 1977. – Vol. 98. – P. 199–205.
186. Molecular and cellular determinants of arterial stiffness: role of cell-matrix connections [Text] / Y. Bezie, J.M. Daniel-Lamaziere, G. Gabella [et al.] // *Pathologie-biologie*. – 1999. – Vol. 47(7). – P. 669–676.
187. Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve [Text] / M. Bauer, M. Pasic, R. Meyer [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74. – P. 58–62.
188. Morphometric study of aortic wall parameters evolution in newborn and child [Text] / M.R. Popescu, F.E. Zugun, E. Cojocar [et al.] // *Rom J. Morphol. Embryol.* – 2013. – Vol. 54(2). – P. 399–404.
189. Natural history of a dilated ascending aorta after aortic valve replacement [Text] / K. Matsuyama, A. Usui, T. Akita [et al.] // *Circulation Journal*. – 2005. – Vol. 69(4). – P. 392–396.

190. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve [Text] / R.R. Davies, R.K. Kaple, D. Mandapati [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 83(4). – P. 1338–1344.
191. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections [Text] / M.A. Coady, J.A. Rizzo, L.J. Goldstein [et al.] // *Cardiology clinics*. – 1999. – Vol. 17(4). – P. 615–635.
192. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms [Text] / R.R. Davies, A. Gallo, M.A. Coady [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 81(1). – P. 169–177.
193. O'Rourke, M.F. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension [Text] / M.F. O'Rourke, W.N. Wilmer // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45(4). – P. 652–658.
194. Otto, C.M. Calcification of bicuspid aortic valves [Text] / C.M. Otto // *Heart*. – 2002. – Vol. 88(4). – P. 321–322.
195. Outcomes for acute type A aortic dissection: effects of previous cardiac surgery [Text] / C.T. Klodell, A. Karimi, T.M. Beaver [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2012. – Vol. 93(4). – P. 1206–1214.
196. Outcomes of patients presenting with acute type a aortic dissection in the setting of prior cardiac surgery an analysis from the international registry of acute aortic dissection [Text] / N.R. Teman, M.D. Peterson, M.J. Russo [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128(11 suppl. 1). – P. S180–S185.
197. Oxygen diffusion and consumption of aortic valve cusps [Text] / K.L. Weind, D.R. Boughner, L. Rigutto [et al.] // *Am. Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2001. – Vol. 281. – P. H2604–H2611.
198. Panagiotis, Berillis The Role of Collagen in the Aorta's Structure [Text] / Panagiotis Berillis // *The Open Circulation and Vascular Journal*. – 2013. – Vol.6. – P. 1–8.
199. Partial Aortic Root Remodeling in Case of Ascending Aortic Aneurysms [Text] / F. Sansone, E. Zingarelli, F. Ceresa [et al.] // *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. – 2013. – Vol. 8(4). – P.264–268.
200. Pattern of Ascending Aortic Dimensions Predicts the Growth Rate of the Aorta in Patients With Bicuspid Aortic Valve [Text] / A. Della Corte, C. Bancone, M. Buonocore [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Img*. – 2013. – Vol. 6(12). – P. 1301–1310.
201. Peskin, C.S. Mechanical equilibrium determines the fractal fiber architecture of aortic heart valve leaflets [Text] / C.S. Peskin, D.M. McQueen // *Am. J. Physiol*. – 1994. – Vol. 266. – P. H319–H328.

202. Predictors of proximal aortic dissection at the time of aortic valve replacement [Text] / Y. Von Kodolitsch, O. Simic, A. Schwartz [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Nov. 9, Vol. 100 (19 suppl.). – P. II287–II294.
203. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study [Text] / L.J. Meijboom, F.E. Vos, J. Timmermans [et al.] // *European heart journal*. – 2005. – Vol. 26(9). – P. 914–920.
204. Prenger, K. Aortic dissection after aortic valve replacement: incidence and consequences for strategy [Text] / K. Prenger, F. Pieters, E. Cheriex // *Journal of cardiac surgery*. – 1994. – Vol. 9(5). – P. 495–499.
205. Rabkin, S.W. Aortic wall stress in hypertension and ascending thoracic aortic aneurysms: implications for antihypertensive therapy [Text] / S.W. Rabkin, M.T. Janusz // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2013. – Vol. 20(4). – P. 265–271.
206. Rare or unusual causes of chronic, isolated, pure aortic regurgitation [Text] / B.F. Waller, C.P. Taliercio, D.K. Dickos [et al.] // *Clin. Cardiol*. – 1990. – Vol. 13. – P. 577–581.
207. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography [Text] / W.A. Zoghbi, M. Enriquez-Sarano, E. Foster [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2003. – Jul., Vol. 16(7). – P. 777–802.
208. Redo aortic valve surgery: early and late outcomes [Text] / S. Leontyev, M.A. Borger, P. Davierwala [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2011. – Vol. 91(4). – P. 1120–1126.
209. Rylski B. et al. Type A aortic dissection after previous cardiac surgery: results of an integrated surgical approach // *The Annals of thoracic surgery*. – 2014. – T. 97. – №. 5. – C. 1582–1589.
210. Reinforced aortic root reconstruction for acute type A aortic dissection involving the aortic root [Text] / H. Qing-qi, Z.G. Song, L.J. Zou [et al.] // *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. – 2013. – Vol. 28(2). – P. 190–199.
211. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both [Text] / M. Eren, S. Gorgulu, N. Uslu [et al.] // *Heart*. – 2004. – Vol. 90(1). – P. 37–43.
212. Relation of bicuspid aortic valve morphology to the dilatation pattern of the proximal aorta: focus on the transvalvular flow [Text] / E. Girdauskas, K. Disha, M.A. Borger [et al.] // *Cardiology research and practice*. – 2012. – doi: 10.1155/2012/478259. Epub 2012 Jul 29.
213. Repair-oriented classification of aortic insufficiency: impact on surgical techniques and clinical outcomes [Text] / M. Boodhwani, L. De Kerchove, D. Glineur // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 137(2). – P. 286–294.

214. Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass [Text] / D.A. Cooley, M.E. De Bakey // *Journal of the American Medical Association*. – 1956. – Vol. 162(12). – P. 1158–1159.
215. Restricted cusp motion in right-left type of bicuspid aortic valves: a new marker for aortopathy [Text] / A. Della Corte, C. Bancone, C.A. Conti [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2012. – Vol. 144, № 2. – P.360–369.
216. Richard, A. Hopkins. Aortic valve leaflet sparing and salvage surgery: evolution of techniques for aortic root reconstruction [Text] / A. Richard // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2003. – Vol. 24. – P. 886–897.
217. Risk factor analysis for acute type A aortic dissection after aortic valve replacement [Text] / K. Tsutsumi, Y. Inoue, K. Hashizume [et al.] // *General thoracic and cardiovascular surgery*. – 2010. – Vol. 58(12). – P. 601–605.
218. Risk factors associated with reoperation and mortality in 252 patients after aortic valve replacement for congenitally bicuspid aortic valve disease [Text] / S. Goland, L.S. Czer, M.A. De Robertis [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2007. – Vol. 83(3). – P. 931–937.
219. Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with concomitant ascending aortic dilation [Text] / E. Girdauskas, K. Disha, H.H. Raisin [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2012. – Vol. 42. – P. 832–837.
220. Risk of subsequent aortic dilatation is low in patients with bicuspid aortic valve and normal aortic root diameter at the time of aortic valve replacement [Text] / V. Dayan, L. Cura, L. Munoz [et al.] // *Int. Cardiovasc Thorac Surg.* – 2010. – Vol.10. – P. 535–538.
221. Robicsek, F. Leonardo da Vinci and the sinuses of Valsalva [Text] / F. Robicsek // *Ann. Thorac. Surg.* – 1991. – Vol. 52. – P. 328–335.
222. Russo C. F. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? [Text] / C.F. Russo, A. Cannata, M. Lanfranconi // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2008. – Vol. 136. – №4. – P.937 – 942.
223. Robicsek, F. Aortic media in bicuspid valve disease [Text] / F. Robicsek // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 75. – P. 337–341.
224. Russo C. F. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results [Text] / C.F. Russo, S. Mazzetti, A. Garatti // *The Annals of thoracic surgery*. – 2002. – Vol. 74. – №5. – P.S1773-S1776.
225. Royce, P.M. *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects* [Text] / P.M. Royce, B.U. Steinmann. – N.Y. : Wiley-Liss, 1993. – P.103–147.

- 226.Sá, M.P.L.D. Bicuspid aortic valve: theoretical and clinical aspects of concomitant ascending aorta replacement [Text] / M.P.L.D. Sá, E.S. Bastos, H. Murad // *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. – 2009. – Vol. 24(2). – P. 218–224.
- 227.Schiffrin, E.L. Vascular Remodeling in Hypertension Mechanisms and Treatment [Text] / E.L. Schiffrin // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59(2). – P. 367–374.
- 228.Scott, M. Aortic valve cusp microstructure: the role of elastin [Text] / M. Scott, I. Vesely // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Aug., Vol. 60(2 Suppl). – P. S391–S394.
- 229.Scott, M.J. Morphology of porcine aortic valve cusp elastin [Text] / M.J. Scott, I. Vesely // *J. Heart Valve Dis.* – 1996. – Vol. 5. – P. 464–471.
- 230.Sex differences in age-related stiffening of the aorta in subjects with type 2 diabetes [Text] / L. De Angelis, S.C. Millasseau, A. Smith [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44(1). – P. 67–71.
- 231.Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression [Text] / A.K. Natoli, T.L. Medley, A.A. Ahimastos [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46(5). – P.1129–1134.
- 232.Yuan, Shi–Min Progressive aortic dilation after aortic valve replacement [Text] / Yuan, Shi–Min, Jacob Lavee // *Surgical Practice*. – 2012. – Vol. 16(4). – P.137–141.
- 233.Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? [Text] / M.A. Borger, M. Preston, J. Ivanov // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2004. – Vol. 128(5). – P. 677–683.
- 234.Sievers, H. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens [Text] / H. Sievers, C. Schmidtke // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 133, № 5. – P. 1226–1233.
- 235.Siew Yen Ho Structure and anatomy of the aortic root [Text] / Siew Yen Ho // *European Journal of Echocardiography*. – 2009. – Vol. 10. – P. i3–i10.
- 236.Silver, F.H. Viscoelasticity of the vessel wall: the role of collagen and elastic fibers [Text] / F.H. Silver, I. Horvath, D.J. Foran // *Crit. Rev. Biomed. Eng.* – 2001. – Vol. 29. – P. 279–301.
- 237.Siu, S.C. Bicuspid aortic valve disease [Text] / S.C. Siu, C.K. Silversides // *J. of the Am. Coll. of Cardiol.* – 2010. – Jun. 22, Vol. 55(25). – P. 2789–2800.
- 238.Sioris T. Clinical outcomes after separate and composite replacement of the aortic valve and ascending aorta [Text] / T. Sioris, T.E. David, J. Ivanov, // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2004. – Vol. 128. – №2. – P.260 – 265.
- 239.Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on reporting standards, Society for Vascular Surgery and North American chapter, International Society for Cardiovascular Surgery [Text] / K.W. Johnston, R.B. Rutherford, M.D. Tilson [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1991. – Vol. 13(3). – P. 452–458.

- 240.Sundt, T.M. Aortic replacement in the setting of bicuspid aortic valve: How big? How much? [Text] / T.M. Sundt // *The J. of thoracic and cardiovascular surgery.* – 2015. – Feb., Vol. 149(2 Suppl.). – P. S6–S9.
- 241.Surgical Case of Aortic Root and Thoracic Aortic Aneurysm after the Wheat Procedure [Text] / Masataka Yoda, Masaki Nonoyama, Tadayuki Shimakura [et al.] // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 8, № 2. – P.115–118.
- 242.Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how? [Text] / M.A. Ergin, D. Spielvogel, A. Apaydin [et al.] // *The Annals of thoracic surgery.* – 1999. – Vol. 67(6). – P. 1834–1839.
- 243.Sutton III, J.P. The Forgotten Interleaflet Triangles: A Review of the Surgical Anatomy of the Aortic Valve [Text] / J.P. Sutton III, Siew Yen Ho, Robert H. Anderson // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Vol. 95. – P. 419–427.
- 244.Tadros, T.M. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications [Text] / T.M. Tadros, M.D. Klein, O.M. Shapira // *Circulation.* – 2009. – Feb. 17, Vol. 119(6). – P. 880–890.
- 245.Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology [Text] / F. Tarasoutchi, M. Grinberg, G.S. Spina [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1316–1324.
- 246.Terminologia anatomica = International anatomical terminology [Text] / FIPAT. Federative International Programme on Anatomical Terminologies. – 2 ed. – Stuttgart : Thieme, 2011. – 292 p.
- 247.The aetiology and course of isolated severe aortic regurgitation: a clinical, pathological, and echocardiographic study [Text] / T.E. Guiney, M.J. Davies, D.J. Parker [et al.] // *Br. Heart J.* – 1987. – Vol. 58. – P. 358–368.
- 248.The aortic outflow and root: a tale of dynamism and crosstalk [Text] / M.H. Yacoub, P.J. Kilner, E.J. Birks [et al.] // *The Ann. of thoracic surgery.* – 1999. – Vol. 68(3). – P. S37–S43.
- 249.The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction [Text] / M.J. Underwood, G.El. Khoury, D. Deronck [et al.] // *Heart.* – 2000. – Vol. 83. – P.376–380.
- 250.The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail [Text] / F. Robicsek, M.J. Thubrikar, J.W. Cook [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 80. – P. 1562–1563.
- 251.The Development of Ascending Aortic Aneurysms After Elective Aortic Valve Replacement With St Jude Mechanical Valve Prosthesis in the Bicuspid Patient A Pilot Study [Text] / K.P. Cohoon, J. Foley, R.S. Dieter [et al.] // *Angiology.* – 2013. – Vol. 64(5). – P. 379–384.
- 252.The dynamic aortic root. Its role in aortic valve function [Text] / R.J. Brewer, J.D. Deck, B. Capati [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1976. – Vol. 72. – P.413–417.

253. The elastic modulus of canine aortic valve leaflets in vivo and in vitro [Text] / M. Thubrikar, W.C. Piepgrass, L.P. Boshier [et al.] // *Circ. Res.* – 1980. – Vol.47. – P. 792–800.
254. The elusive link between aortic wall histology and echocardiographic anatomy in bicuspid aortic valve: implications for prophylactic surgery [Text] / O. Leone, E. Biagini, D. Pacini [et al.] // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* – 2012. – Vol. 41(2). – P. 322–327.
255. The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel? [Text] / H.H. Sievers, W. Hemmer, F. Beyersdorf [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2012. – Vol. 41(3). – P. 478–482.
256. The myth of the aortic annulus: the anatomy of the subaortic outflow tract [Text] / R.H. Anderson, W.A. Devine, S.Y. Ho [et al.] // *The Annals of thoracic surgery.* – 1991. – Vol. 52(3). – P. 640–646.
257. The role of type I collagen in aortic wall strength with a homotrimeric $[\alpha 1(I)]_3$ collagen mouse model [Text] / A.G. Vouyouka, B.J. Pfeiffer, T.K. Liem // *Journal of vascular surgery.* – 2001. – Vol. 33(6). – P. 1263–1270.
258. Thubrikar, M. The mechanism of opening of the aortic valve [Text] / M. Thubrikar, L.P. Boshier, S.P. Nolan // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1979. – Vol.77. – P. 863–870.
259. Time course involvement of matrix metalloproteinases in the vascular alterations of renovascular hypertension [Text] / C.S. Ceron, E. Rizzi, D.A. Guimaraes [et al.] // *Matrix Biology.* – 2012. – Vol. 31(4). – P. 261–270.
260. Tissue microarray detection of matrix metalloproteinases, in diseased tricuspid and bicuspid aortic valves with or without pathology of the ascending aorta [Text] / G.J. Koullias, D.P. Korkolis, P. Ravichandran [et al.] // *European journal of cardio-thoracic surgery.* – 2004. – Vol. 26(6). – P. 1098–1103.
261. Topographic anatomy and histology of the valves in the human heart [Text] / L. Gross, M.A. Kugel // *The American journal of pathology.* – 1931. – Vol. 7(5). – P. 445.
262. Tsamis, A. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review [Text] / A. Tsamis, J.T. Krawiec, D.A. Vorp // *J. of The Royal society interface.* – 2013. – Mar. 27, Vol. 10(83). – P. 1–22.
263. Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction [Text] / R.M. Bruno, G. Penno, G. Daniele [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55(6). – P. 1847–1855.
264. Type A aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves: clinical and pathologic comparison with tricuspid valves [Text] / M. Eleid, I. Forde, W.D. Edwards [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2013. – Vol.99(22). – P. 1668–1674.
265. Type I and III procollagen in patients with abdominal aorta aneurysms [Text] / V. Treska, O. Topolcan, J. Kocova // *Casopis lekaru ceskych.* – 1999. – Vol.138(5). – P. 142–146.

266. Type of aortic valve replacement influences ascending aortic flow characteristics—a pilot study using 4D flow MRI [Text] / F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, R.F. Trauzeddel, A.J. Barker [et al.] // *Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2012. – Vol. 15(Suppl. 1). – P. 245.
267. Uretsky, S. “Nature versus nurture” in bicuspid aortic valve aortopathy: more evidence that altered hemodynamics may play a role [Text] / S. Uretsky, L.D. Gillam // *Circulation*. – 2013. – Feb. 11, Vol. 129(6). – P. 622–624.
268. Usefulness of bicuspid aortic valve phenotype to predict elastic properties of the ascending aorta [Text] / B.M. Schaefer, M.B. Lewin, K.K. Stout [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2007. – Vol. 99(5). – P. 686–690.
269. Valvular heart disease associated with fenfluramine–phentermine [Text] / H.M. Connolly, J.L. Crary, M.D. McGoon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 581–588.
270. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation [Text] / P.W. Fedak, M.P. de Sa, S. Verma [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2003. – Vol. 126(3). – P. 797–805.
271. Verma, S. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve [Text] / S. Verma, C.S. Siu // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – May 15, Vol. 370(20). – P. 1920–1929.
272. Vesely, I. The role of elastin in aortic valve mechanics [Text] / I. Vesely // *J. Biomech.* – 1998. – Vol. 31. – P. 115–123.
273. Wald, O. Should aortas in patients with bicuspid aortic valve really be resected at an earlier stage than tricuspid? PRO [Text] / O. Wald, A. Korach, O.M. Shapira // *Cardiol. Clin.* – 2010. – May, Vol. 28(2). – P. 289–298.
274. Waller, B.F. Pathology of aortic valve stenosis and pure aortic regurgitation: a clinical-morphologic assessment: part II [Text] / B.F. Waller, J. Howard, S. Fess // *Clin. Cardiol.* – 1994. – Vol. 17. – P. 15–16.
275. Weind, K.L. Aortic valve cusp vessel density: relationship with tissue thickness [Text] / K.L. Weind, C.G. Ellis, D.R. Boughner // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 123. – P. 333–340. doi:10.1067/mtc.2002.119696.
276. Weind, K.L. The aortic valve blood supply [Text] / K.L. Weind, C.G. Ellis, D.R. Boughner // *J. Heart Valve Dis.* – 2000. – Jan., Vol. 9(1). – P. 1–7.
277. Wheat, M.W. Successful replacement of the entire ascending aorta and aortic valve [Text] / M.W. Wheat, J.R. Wilson, T.D. Bartley // *JAMA*. – 1964. – Vol. 188(8). – P. 717–719.
278. Wilcox, B.R. *Surgical Anatomy of the Heart* [Text] / B.R. Wilcox, A.C. Cook, R.H. Anderson. – 4rd ed. – Cambridge, UK : Cambridge University Press, 2013. – 388 p.
279. Williams, B. The Aorta and resistant hypertension [Text] / B. Williams // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53, № 5. – P. 452–454.

280. Wilton, E. Post-stenotic aortic dilatation [Text] / E. Wilton, M. Jahangiri // J. Cardiothorac Surg. – 2006. – Mar. 3. – P. 1–7.
281. Wolfe, W.G. Acute ascending aortic dissection [Text] / Wolfe, W.G. // Annals of surgery. – 1980. – Vol. 192, № 5. – P. 658–666.
282. Wolinsky, H. Long-term effects of hypertension on the rat aortic wall and their relation to concurrent aging changes: morphological and chemical studies [Text] / H. Wolinsky // Circulation research. – 1972. – Vol. 30(3). – P. 301–309.
283. Wolinsky, H. Hydrolase activities in the rat aorta. II. Effects of hypertension alone and in combination with diabetes mellitus [Text] / H. Wolinsky, L. Capron, S. Goldfischer, F. Capron et al. // Circulation research. – 1978. – Vol. 42. – № 6. – P. 831 – 839.