

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ. В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

Успенский Владимир Евгеньевич

АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ:
ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ВЫБОР
ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
М.Л. Гордеев

Санкт-Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
Глава 1. Этиопатогенез, диагностика и хирургическое лечение аневризмы восходящего отдела аорты (обзор литературы)	18
1.1. Определение понятий	18
1.2. Классификации	18
1.3. Историческая справка	20
1.4. Эмбриогенез аорты и аортального клапана	23
1.5. Нормальная анатомия аортального клапана и восходящего отдела аорты	25
1.6. Этиопатогенез аневризм восходящего отдела аорты	28
1.7. Клинические проявления и диагностика аневризм восходящего отдела аорты	49
1.8. Наблюдение и медикаментозное лечение при расширении восходящего отдела аорты	58
1.9. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела аорты	60
1.10. Нерешенные вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения несиндромных несемейных аневризм и расширений восходящей аорты	85
Глава 2. Материал и методы исследования	88
2.1. Принципы формирования исследуемых групп пациентов ...	88
2.2. Исходная характеристика пациентов исследования I (хирургическое лечение несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты и аортального порока)	93
2.3. Исходная характеристика пациентов исследования II (хирургическое лечение пограничного расширения восходящего отдела аорты в сочетании с двустворчатым аортальным клапаном, требующим протезирования)	100
2.4. Общая характеристика оперативных вмешательств	104

2.5. Методы исследования	105
2.6. Обеспечение анестезиологического пособия, экстракорпорального кровообращения, защиты миокарда и головного мозга	115
2.7. Хирургические техники коррекции аневризмы восходящей аорты и порока аортального клапана	121
2.8. Статистические методы обработки полученных данных	133
Резюме	135
Глава 3. Хирургическое лечение несиндромной несемейной аневризмы восходящего отдела аорты, сочетающейся с гемодинамически значимым пороком аортального клапана (исследование I)	140
3.1. Исходные характеристики пациентов исследования I	140
3.2. Непосредственные результаты хирургического лечения несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты и аортального порока	142
3.3. Отдаленные результаты хирургического лечения несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты и аортального порока	162
Резюме	174
Глава 4. Клапаносохраняющая и клапанозамещающая хирургия несиндромной несемейной аневризмы корня и восходящего отдела аорты	176
4.1. Исходные данные пациентов с несиндромной несемейной аневризмой корня, восходящего отдела аорты и аортальной недостаточностью	177
4.2. Непосредственные результаты протезирования восходящей аорты с реимплантацией аортального клапана при несиндромной несемейной аневризме восходящей аорты и аортальной недостаточности	183

4.3. Отдаленные результаты протезирования восходящей аорты с реимплантацией аортального клапана при несиндромной несемейной аневризме восходящей аорты и аортальной недостаточности	193
4.4. Исходные характеристики, особенности ближайшего и отдаленного послеоперационного периода у пациентов, перенесших клапаносберегающее и клапанозамещающее протезирование корня и восходящего отдела аорты, и выбранных методом псевдорандомизации (propensity score matching)	200
4.5. Обсуждение результатов клапаносохраняющего и клапанозамещающего протезирования корня и восходящего отдела аорты	211
Резюме	216
Глава 5. Протезирование двустворчатого аортального клапана в условиях пограничного расширения восходящей аорты (исследование II)	221
5.1. Исходные характеристики пациентов с гемодинамически значимым пороком двустворчатого аортального клапана и пограничным расширением восходящей аорты	221
5.2. Изолированное протезирование двустворчатого аортального клапана в условиях пограничного расширения восходящей аорты	225
5.3. Протезирование двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуционной пластикой либо протезированием погранично расширенной восходящей аорты	230
5.4. Изолированное протезирование двустворчатого аортального клапана в сравнении с сочетанным протезированием аортального клапана и коррекцией пограничного расширения восходящей аорты (propensity score matching)	252

5.5. Обсуждение результатов изолированного протезирования двустворчатого аортального клапана, а также протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуционной пластикой либо протезированием восходящей аорты	267
Резюме	271
Глава 6. Этиопатогенетические аспекты несиндромного несемейного патологического расширения восходящей аорты	278
6.1. Факторы риска, морфофункциональные характеристики аортального клапана и расширение восходящей аорты	278
6.2. Гистологические характеристики стенки восходящей аорты при ее расширении различной степени	289
6.3. Двустворчатый аортальный клапан, аневризма восходящей аорты и нарушения сигнального пути Notch.....	293
6.4. Обсуждение этиопатогенетических аспектов несемейного несиндромного патологического расширения восходящей аорты	300
Резюме	303
Заключение	307
Выводы	313
Практические рекомендации	315
Список сокращений и условных обозначений	317
Список литературы	321

Введение

Актуальность проблемы

«У мужчины ... внезапно появилась боль в правой руке, через короткое время – в левой, ... затем возникло взбухание в верхней части грудины. Ему было наказано серьезно и благочестиво подумать о своем уходе из земной жизни, который был очень близок и неизбежен». Так звучит первое описание острого расслоения аорты, сделанное Morgagni в 1761 г. [1].

Аневризма восходящей аорты (АВА) – заболевание, отличающееся сочетанием малозначимых клинических проявлений и высоким риском драматического развития тяжелых, инвалидизирующих и, зачастую, фатальных осложнений – расслоения и разрыва грудной аорты. Среди причин смертности населения в мире и, в частности, в нашей стране, на первом месте находятся сердечно-сосудистые заболевания, однако ведущую роль играет ишемическая болезнь сердца (ИБС). Факторы риска ИБС хорошо изучены, в большинстве случаев это заболевание имеет достаточно характерные клинические проявления, также отработаны подходы к медикаментозному и хирургическому лечению. Аневризма же восходящего отдела аорты в большинстве случаев не имеет ярких, отличительных клинических проявлений до наступления серьезных осложнений или фатального исхода. По данным разных авторов, ежегодно вновь выявляется 60-100 случаев аневризмы грудной аорты на один миллион населения, причем отмечается прогрессирующий рост заболеваемости [2-5]. Большинство пациентов относится к возрастной категории 59 – 69 лет, соотношение «мужчины : женщины» составляет 2:1 – 4:1, однако у женщин наблюдается более быстрая прогрессия расширения аорты и более высокий риск развития острого аортального синдрома [6,7]. Более 60% случаев патологических расширений аорты приходится на восходящий отдел и дугу аорты. Встречаемость же расслоений аорты (РА) составляет 2-3,5 случаев новых эпизодов на 100.000 человек каждый год [8,9]. В США каждый год вследствие осложнений аневризм аорты гибнет 15 000 человек

[10]. Глобальный показатель летальности, обусловленной аневризмами аорты, в период с 1990 по 2010 гг. вырос с 2,49 до 2,78 случаев на 100.000 жителей; также в когорте погибших было отмечено преобладание мужчин [11,12].

Степень разработанности темы исследования

Естественным исходом патологического расширения восходящей аорты (ВА) является ее расслоение и разрыв. В течение первых 48 часов от момента расслоения ВА погибает около 50% пациентов; 14-дневная летальность составляет 60-75% [13-15]. Показано, что в среднем диаметр аневризматически расширенной аорты увеличивается со скоростью 0,10 см в год. Дилатация нисходящей аорты прогрессирует быстрее, чем восходящей: 0,19 против 0,07 см в год, соответственно [14,16]. Естественно, что с прогрессированием диаметра сосуда увеличивается скорость его расширения. Существует устоявшееся мнение, что разрыв, расслоение аорты и летальный исход являются финальной фазой естественного течения аневризматического расширения аорты. Действительно, если обратиться к уже ставшим классическими работам группы ученых Йельского университета, возглавляемой J. Elefteriades, то проведенные ими исследования свидетельствуют о существенном повышении риска упомянутых неблагоприятных событий, ассоциированных с ВА, по достижении ей диаметра 60 мм. Показано, что у пациентов с расширением ВА более 6 см ежегодный риск разрыва, расслоения аорты и внезапной смерти составляет 3,6%, 3,7% и 10,8%, соответственно, а суммарный риск подобных исходов – 14,1%. Если соотнести диаметр ВА с площадью поверхности тела (ППТ), то минимальный риск возникновения неблагоприятных событий, ассоциированных с аортой, у пациентов с индексом диаметра аорты менее 2,75 см/м² (4% в год), умеренный (8%) – при индексе диаметра аорты 2,75 – 4,25 см/м², и высокий (около 20% в год) при индексе более 4,25 см/м² [17-20]. В то же время, согласно Международному Регистру острых расслоений аорты (International Registry of Acute Aortic Dissection – IRAD) с 1996 по 2005 годы, 59% больных имели диаметр аорты менее 55 мм, а 40% - менее 50 мм; максимальный диаметр аорты в среднем составлял 53 мм [21]. Следовательно,

сам по себе диаметр не является единственным и абсолютным предиктором расслоения и разрыва аорты, и необходим поиск других факторов риска [22]. Актуальными вопросами остаются возможность выполнения, хирургическая техника, непосредственные и отдаленные результаты клапаносохраняющего протезирования корня и восходящего отдела аорты, прежде всего у пациентов с АВА, сочетающейся с аортальной недостаточностью (АН). Нерешенной проблемой является определение объема хирургической коррекции патологии ВА с учетом возможной прогрессии расширения разных отделов грудной аорты в отдаленном послеоперационном периоде. Также малоизученной проблемой является пограничное расширение ВА. О небольшом объеме знаний об этом состоянии прежде всего свидетельствует отсутствие его общепринятого определения. Нет четкого ответа на вопросы, где граница между нормальной и «умеренно» расширенной аортой, имеются ли и как сочетаются между собой индивидуальные факторы осложнений, ассоциированных с аортой, другие заболевания сердца, есть ли возможность повлиять на звенья патологической цепи, приводящей к расслоению и разрыву аорты. Врожденный двустворчатый аортальный клапан (ДАК), ранее характеризовавшийся как «малозначимая аномалия развития», сегодня расценивается как серьезный фактор риска формирования аневризмы и расслоения ВА. Имеются данные, позволяющие говорить о врожденной патологии аорты у всех представителей популяции с ДАК [23-25]. Также получены результаты исследований гемодинамики, свидетельствующие об отрицательном влиянии патологического, асимметричного потока крови через ДАК на стенку (и диаметр) ВА [26, 27]. На сегодняшний день нет единой теории, объясняющей, почему один человек с врожденным двустворчатым клапаном аорты доживает до глубокой старости без существенных осложнений со стороны сердца и магистральных артерий, у другого формируется гемодинамически значимый порок, требующий помощи кардиохирурга, а у третьего аортальный порок дополняет аневризма восходящего отдела аорты.

Эта работа была задумана как попытка объединить между собой проблемы аневризмы и пограничного расширения восходящего отдела аорты и взглянуть на

них сквозь призму бicuspidального АК, проанализировать этиопатогенетические факторы, предложить новые показания к хирургическому лечению и улучшить его результаты. Новым подходом, примененным в данной работе, является объединение «хирургических», «терапевтических» и «молекулярно-генетических взглядов», что, мы надеемся, позволило пополнить багаж знаний о ДАК и заболеваниях ВА.

Цель исследования

Разработать принципы выбора хирургических методов лечения аневризм и расширений восходящего отдела аорты с учетом этиопатогенеза заболевания.

Задачи исследования

1. Проанализировать этиологические, анатомические и гемодинамические особенности несемейного несиндромного расширения корня и восходящей аорты у пациентов с трехстворчатым и бicuspidальным аортальным клапаном.

2. Изучить влияние хирургической тактики на течение интраоперационного, ближайшего и отдаленного послеоперационного периодов при операциях по поводу аневризм и расширений восходящей аорты у больных с трехстворчатым и врожденным двустворчатым клапаном аорты.

3. Разработать алгоритм отбора пациентов с аневризмами корня аорты для проведения клапаносберегающего протезирования корня и восходящего отдела аорты и систему расчета вероятности достижения стойкого оптимального результата сохранения аортального клапана.

4. Оценить эффективность и безопасность различных вариантов хирургического лечения у пациентов с пограничным расширением восходящего отдела аорты и двустворчатым аортальным клапаном.

5. Выявить предикторы расширения восходящей аорты после протезирования двустворчатого аортального клапана, как изолированного, так и в

сочетании с профилактическим хирургическим воздействием на погранично расширенную восходящую аорту.

6. Оценить профиль экспрессии релевантных генов, ответственных за формирование структурных изменений восходящей аорты у больных с трехстворчатым и врожденным двустворчатым клапаном аорты.

Научная новизна исследования

1. Получены новые данные об эффективности клапаносберегающего и клапанозамещающего протезирования восходящей аорты по поводу несемейных несиндромных аневризм, а также протезирования двустворчатого аортального клапана, сочетающегося с пограничным расширением восходящей аорты: отдаленные результаты плановых хирургических вмешательств на корне и восходящей аорте не связаны с исходными этиопатогенетическими особенностями, морфологическими характеристиками восходящего отдела и дуги аорты, а также индивидуальными особенностями пациентов.

2. Принципиально новым является анализ отдаленных результатов различных методов хирургической коррекции несиндромных несемейных аневризм восходящего отдела аорты и сопутствующего порока аортального клапана, а также гемодинамически значимых нарушений функционирования двустворчатого аортального клапана у пациентов с расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм в зависимости от этиопатогенеза аортопатии и объема хирургической коррекции.

3. Проведена оценка эффективности и безопасности протезирования корня и восходящей аорты с сохранением аортального клапана методом реимплантации с учетом анатомических особенностей корня аорты при несиндромной несемейной аневризме восходящей аорты, сочетающейся с аортальной регургитацией, и доказана прогнозируемость отдаленных результатов реимплантации аортального клапана, базирующихся на исходных значениях высоты корня аорты и диаметра фиброзного кольца аортального клапана.

4. Оптимизирована стратегия хирургического лечения расширения восходящего отдела аорты у больных с бicuspidальным клапаном аорты, требующим протезирования, и ассоциированным расширением восходящего отдела аорты: результаты протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуционной пластикой или протезированием восходящей аорты при ее диаметре от 45 до 50 мм сходны; определяющим прогрессию расширения восходящей аорты в отдаленные сроки после ее редуционной пластики фактором является некорригированная артериальная гипертензия.

5. Получены данные об этиопатогенезе несиндромных и несемейных расширений восходящего отдела аорты у пациентов с трех- и двустворчатым аортальным клапаном: не менее чем у 30% пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты и 50% пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и сопутствующим расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм отсутствуют морфологические изменения структуры стенки аорты; в эндотелиальных клетках пациентов с двустворчатым клапаном аорты и расширением последней в восходящем отделе имеется снижение активности сигнального пути Notch, что выражается в неэффективном процессе эндотелиально-мезенхимального перехода.

Теоретическая и практическая значимость

1. Выполненная работа вносит вклад в разработку проблемы прогнозирования эффективности и определения безопасности клапаносохраняющего протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана при несемейной несиндромной аневризме данной зоны аорты, сочетающейся с аортальной недостаточностью: при исходных значениях диаметра фиброзного кольца аортального клапана >27 мм и/или индексированных значениях диаметра фиброзного кольца аортального клапана >15 мм/м² необходимо рассмотреть вопрос об отказе от клапаносохраняющего вмешательства с реимплантацией аортального клапана.

2. Предложены рекомендации по ведению пациентов с двустворчатым аортальным клапаном, требующим протезирования, и погранично расширенным восходящим отделом аорты (45-50 мм): необходимо избегать выполнения редуционной пластики восходящей аорты у лиц с артериальной гипертензией.

3. Предложены рекомендации по выбору объема хирургической коррекции при несиндромной несемейной аневризме и пограничном расширении восходящей аорты: при диаметре восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы менее 45 мм, на уровне отхождения брахиоцефального ствола – менее 40 мм, профилактическое протезирование корня и/или дистальной части восходящей аорты с захватом дуги аорты нецелесообразно.

Методология и методы исследования

В диссертационное исследование было включено 195 пациентов, разделенных на 2 неравные когорты: больные с АВА, сочетающейся с пороком АК, требующим коррекции (n = 120), и лица с ДАК и сформировавшимся гемодинамически значимым аортальным стенозом, сочетающимся с погранично (45-50 мм) расширенным восходящим отделом аорты (n = 75). 120 пациентов исследования I были разделены на 2 группы. В группу 1 вошло 69 больных с пороком АК с преобладанием регургитации, в свою очередь, разделенные на 3 подгруппы: 1а – лица, перенесшие клапаносберегающее протезирование корня и ВА с сохранением АК методом реимплантации (операция David I, n = 30), 1б – подгруппа клапанозамещающего протезирования корня и ВА (операция Bentall-De Bono, n = 29), 1в – больные, перенесшие раздельное протезирование АК и надкоронарного отдела ВА с оставлением зоны синусов Вальсальвы (n = 10). В группу 2 (n = 51) вошли пациенты с пороком АК с преобладанием стеноза, также разделенные на 2 подгруппы: 2а – подгруппа протезирования корня и ВА (операция Bentall-De Bono, n = 26), и 2б – лица, перенесшие протезирование АК и надкоронарное протезирование ВА (n = 25). Из исследования были исключены случаи расслоений аорты любой локализации, расширений ВА специфического генеза, обусловленные дисплазиями соединительной ткани, семейными АВА,

острым инфекционным эндокардитом, ревматическим поражением, ранее оперированные на открытом сердце больные, а также лица с погранично расширенной ВА и трехстворчатым АК. Для дополнительного сравнительного анализа результатов клапаносохраняющего и клапаноуносящего протезирования корня аорты была проведена псевдорандомизация методом propensity score matching и поиска ближайшего соседа с формированием двух групп, состоящих из 17 пар пациентов: группа больных, перенесших операции David I, и группа пациентов, которым были выполнены операции Bentall-De Bono. Для сравнительного анализа результатов применения различных подходов к лечению больных с гемодинамически значимым пороком ДАК и пограничным (45-50 мм) расширением ВА была проведена псевдорандомизация методом propensity score matching с формированием двух групп больных и последующим попарным сравнением: из когорт пациентов, перенесших изолированное протезирование ДАК либо в сочетании с коррекцией расширения ВА, было отобрано 15 соответствующих друг другу пар, из которых, соответственно, были сформированы группа изолированного протезирования ДАК и группа протезирования ДАК в сочетании с коррекцией расширения ВА. Лабораторные методы обследования включали клинический анализ крови (12 основных параметров), общий анализ мочи, биохимический анализ крови. В до- и послеоперационном периоде выполнялась электрокардиография в 12 отведениях по стандартной методике, обзорная рентгенография грудной полости в прямой и левой боковой проекциях трансторакальная эхокардиография, интраоперационно рутинно выполнялась чреспищеводная эхокардиография. Интраоперационно при чреспищеводной эхокардиографии, а также прямым методом измерялись диаметры ВА на уровнях фиброзного кольца АК, синусов Вальсальвы, синотубулярной зоны и в тубулярном отделе ВА, а также оценивались морфофункциональные нарушения со стороны клапанов сердца. В послеоперационном периоде оценивалась функция сохраненного АК или характеристики протезов АК. У всех пациентов перед хирургическим этапом оценивались параметры грудной аорты при мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным

контрастированием. В отдаленном периоде было прослежено 173 (88,7%) пациентов, средний срок наблюдения (стандартное отклонение) составили 42,0 (22,6) месяцев (3 – 102 месяца). Было проведено патогистологическое исследование иссеченных участков ВА и створок АК. В части исследования, посвященной поиску нарушений функционирования сигнального пути Notch, для анализа были использованы образцы стенки ВА, забранной интраоперационно у 12 пациентов с ДАК, которым выполнялось протезирование ВА. В качестве контрольных были использованы образцы стенки неизменной аорты 9 доноров сердца, использованного для ортотопической аллогенной трансплантации в рамках программы мультиорганного забора для трансплантаций. Изучено функционирование сигнального пути Notch, а также наличие мутаций гена *NOTCH1*.

Положения, выносимые на защиту

1. При плановой хирургической коррекции несиндромной несемейной аневризмы и пограничного расширения восходящей аорты, сочетающихся с пороком аортального клапана, отдаленная летальность зависит от продолжительности хирургического вмешательства, выраженности проявлений почечной недостаточности и системной воспалительной реакции, а также степени регресса гипертрофии левого желудочка в ближайшем послеоперационном периоде. Параметры восходящего отдела и дуги аорты, исходные особенности пациентов не оказывают значимого влияния на отдаленный послеоперационный период. Клапанозамещающее, клапаносохраняющее протезирование восходящей аорты методом реимплантации аортального клапана по поводу несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты и изолированное протезирование аортального клапана сопровождаются сходными уровнями госпитальных и отдаленных осложнений и летальности.

2. Эффективным и относительно безопасным методом хирургической коррекции несемейной несиндромной аневризмы корня и восходящей аорты, сочетающейся с аортальной недостаточностью, является протезирование данного

отдела линейным протезом либо протезом “Valsalva” с реимплантацией аортального клапана и выбором необходимого диаметра протеза аорты на основании исходного диаметра фиброзного кольца аортального клапана, а также с учетом показателя отношения диаметра восходящей аорты на уровне ее тубулярной части к высоте комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками аортального клапана.

3. Профилактическое хирургическое вмешательство на восходящей аорте при ее пограничном расширении в сочетании с одномоментным протезированием двустворчатого аортального клапана является эффективным и относительно безопасным методом предотвращения отдаленных осложнений, ассоциированных с восходящей аортой, результаты которого сопоставимы с результатами изолированного протезирования аортального клапана. Протезирование двустворчатого аортального клапана, дополненное редукционной пластикой восходящей аорты при ее пограничном расширении, является безопасным и эффективным методом коррекции у пациентов, не имеющих артериальной гипертензии.

4. При хирургическом лечении несемейной несиндромной аневризмы восходящей аорты и отсутствии значимого исходного расширения корня, дистальной части восходящей аорты и дуги аорты в отдаленном послеоперационном периоде отсутствует значимая прогрессия размеров аорты в зонах, не подвергавшихся коррекции.

5. Эндотелиальные клетки стенки аорты пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты имеют дефект сигнального пути Notch.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные результаты диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»

Минздрава России, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на XX, XXIII, XXIV, XXV Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (2014, 2017, 2018, 2019 гг., Москва), XXI Ежегодной сессии ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ (20-23 мая 2017 г., Москва), Заседании секции сердечно-сосудистой хирургии Хирургического общества имени Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург, 19 апреля 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине – 2017» (Санкт-Петербург, 26-28 апреля 2017 г.), Научных сессиях Американской Ассоциации Сердца (12-16 ноября 2016 г., Новый Орлеан, США), Конгрессах Европейского кардиологического общества 2015 г. (Лондон), 2018 г. (Мюнхен).

Публикации

По теме диссертации опубликована 31 статья, включая 10 работ, опубликованных в зарубежных журналах, и 16 статей в журналах, рецензируемых ВАК. Соавторство в 1 патенте на изобретение. Соискатель является соавтором двух глав монографии «Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. 2-е издание, переработанное и дополненное» (ISBN: 978-5-9704-4387-3, "ГЭОТАР-Медиа", Москва, 2018 г.), автором адаптированного перевода на русский язык Клинических Рекомендаций Европейского Кардиологического Общества по диагностике и лечению заболеваний аорты 2014 г. (Российский кардиологический журнал, 2015 г.), а также членом рабочей группы по подготовке Клинических Рекомендаций Европейского Кардиологического Общества / Европейского Общества Кардиоторакальных хирургов по ведению пациентов с заболеваниями клапанов сердца 2017 г. (European Heart Journal, 2017 г.).

Личный вклад автора

Автор принимал участие во всех этапах выполненного исследования. Автор лично проводил обследование и отбор пациентов с патологией восходящего отдела аорты и аортального клапана для хирургического лечения, занимался подготовкой к операциям, ведению пациентов в послеоперационном периоде, участвовал в операциях в качестве оператора и ассистента оператора, проводил обследование пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Автор самостоятельно сформировал базу данных, провел анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных 195 пациентов, включенных в диссертационное исследование, а также анализ результатов молекулярно-биологических исследований. Автор лично выполнил статистический анализ, научное обоснование и обобщение полученных результатов.

Соответствие международным этическим нормам проведения медико-биологических исследований

Тема, предмет, материал и методы исследования обсуждены и одобрены на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России 13.05.2013 г., протокол №95.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 406 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 52 отечественных и 604 зарубежных источника.

Работа иллюстрирована 134 таблицами, 19 рисунками, 29 диаграммами и 5 схемами.

Глава 1. Этиопатогенез, диагностика и хирургическое лечение аневризмы восходящего отдела аорты (обзор литературы)

1.1. Определение понятий

Аневризма («истинная» аневризма) – стойкое локальное расширение артерии (аорты), превышающее ее нормальный диаметр в данном отделе как минимум на 50%. В отличие от «истинной» аневризмы, «ложная» (псевдоаневризма) представляет собой отграниченное окружающими артерию тканями скопление крови, сформировавшееся вне артериального сосуда в результате разрыва его стенки. Расслоение аорты – разрушение среднего слоя ее стенки, спровоцированного внутрстеночным попаданием крови, итогом чего является разделение слоев стенки аорты и образование двух каналов («истинного» и «ложного»). Термин «расслаивающая аневризма аорты» обозначает исключительно расслоение ранее существовавшей аневризмы аорты [28,29]. В данной работе будут использоваться классификации расслоения аорты как по DeBakey, так и Stanford [30,31].

1.2. Классификации

В соответствии с Международной Классификацией Болезней десятого пересмотра (МКБ-10), аневризмы ВА классифицированы как «Аневризмы грудной и брюшной аорты без упоминания о разрыве – I71.6» в разделе «Болезни системы кровообращения» (I00 – I99), подраздел I71 («Аневризма и расслоение аорты») [32]. С анатомической точки зрения среди аневризм грудного отдела аорты можно выделить аневризмы корня аорты, собственно ВА, дуги, нисходящего отдела грудной аорты, грудной аорты, распространяющиеся на брюшной отдел последней (торакоабдоминальные), а также распространенные аневризматические расширения восходящего отдела, дуги и нисходящего отдела грудной аорты (мега-аорта). Среди истинных аневризм можно выделять веретеновидные и мешотчатые.

Разными авторами предпринимались попытки классифицировать аневризмы грудного отдела аорты по этиологическому признаку, однако, прежде всего, в связи с невозможностью выделения одного ведущего этиопатогенетического фактора, мы находим большинство подобных классификаций узконаправленными и имеющими ограниченное применение в научной и клинической практике. Одной из рациональных мы считаем систематизацию, предложенную исследователями Каролинского Института: предлагается аневризмы грудной аорты делить на моногенные (или синдромные, обусловленными генетическими нарушениями – синдромами Марфана, Элерса-Данло, Лойеса-Дитца и т.д.), ассоциированные с ДАК, и несиндромные несемейные, т.е. идиопатические [33]. Аневризмы ВА предлагается делить на группы семейных и несемейных; в свою очередь, в каждой из данных групп выделяют подгруппы синдромных и несиндромных аневризм аорты, ассоциированных с мутациями различных генов, влияющих на структуру стенки аорты. ДАК может выступать в роли как (предположительно) самостоятельного этиологического фактора, так и являться «дополнительным состоянием». Таким образом, приблизительно около трех четвертей пациентов с аневризмами ВА принадлежит к группе несиндромных несемейных, или спорадических аневризм, либо несиндромных несемейных аневризм ВА, ассоциированных с бicuspidальным АК (таблица 1) [34-44].

Таблица 1. Этиологическая классификация аневризм грудной аорты



Примечания. АГА – аневризма грудной аорты; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; ОАП – открытый артериальный проток; ACTA2 – ген α -гладкомышечного актина; COL1A2 – ген коллагена типа 1 α -2; COL3A1 – ген коллагена типа 3 α -1; FBN1 – ген фибриллина-1; TGFBR1/2 – ген рецептора трансформирующего ростового фактора- β 1/2 типа; MYH11 – ген белка тяжелых цепей миозина-11; MYLK1 – ген киназы легких цепей миозина; NOTCH1 – трансмембранный белок NOTCH1; SMAD3 – внутриклеточные белки семейства SMAD, передающие сигнал от лигандов (TGF- β) в ядро.

1.3. Историческая справка

Одни из ранних упоминаний аневризм аорты встречаются в древнеегипетских иероглифах возрастом несколько тысяч лет до н.э. Первое описание аневризмы аорты во втором веке н.э. сделал Гален (Galen); приблизительно в то же время греческий хирург Антилл (Antyllus) высказал предположение о тромбообразовании как причине формирования артериальных аневризм [45,46]. Первые детальные описания восходящего отдела и АК (в том

числе бicuspidального АК) встречаются в работах Леонардо да Винчи (Leonardo da Vinci), датируемых 1508-1513 гг. Да Винчи изучил гемодинамический механизм функционирования АК и предположил, что формирование вихревых потоков крови в синусах аорты предотвращает травматизацию аортальных створок и обеспечивает плавное и симметричное их закрытие [47]. В 1555 г. фламандский хирург Везалий (Vesalius) дал первое описание аневризмам грудной и брюшной аорты [48]. Его современник Амбруаз Паре (Ambroise Paré) высказал утверждение, что результатом вскрытия аневризмы аорты будет фатальное кровотечение, и аневризмы, имеющие «внутреннее расположение», инкурабельны [49]. В 1740 г. Ланчизи (Johannis Mariae Lancisii) в работе “De motu cordis et aneurysmatibus opus postumum, in duas partes divisum juxta exemplar Romanum” изложил этиологию, патогенез аневризм аорты, и дополнил ее описанием клинических случаев [50]. До XIX-XX вв. особых достижений в хирургии аневризм аорты не отмечалось, и целью лечения было облегчение болевого синдрома и предотвращение разрыва аневризмы. Встречаются упоминания о единичных операциях лигирования аневризматически измененных периферических артерий; первым, кто начал выполнять подобные операции в конце XVIII в., стал англичанин Джон Хантер (John Hunter) [51]. Начиная с XIX в. предпринимались попытки (чаще всего, безуспешные) индуцировать тромбоз в полости аневризмы путем введения в нее посторонних предметов. Наиболее подходящим для этой цели оказалась металлическая проволока. Мур (Moore) и Марчисон (Murchison) в 1864 г. проводили эксперименты по введению в полость аневризмы грудной аорты серебряной проволоки [52]. В 1869 г. Корради (Corradi) после введения в полость аневризмы проволоки пропускал через последнюю гальванический ток [53]. Тем не менее, несмотря на волну связанных с электричеством открытий в различных областях на рубеже XIX-XX вв., эксперименты с электрическим током не оказывали существенного влияния на лечение пациентов с аневризмами аорты до 1938 г., когда Блэкмор (Blakemore) и Кинг (King) разработали методику электротермической коагуляции аневризм [54]. Следует отметить первое применение Кольтом (Colt) в 1903 г. проволочного «зонтика», доставлявшегося

через канюлю в полость аневризмы и там раскрывавшегося [55], что явилось прообразом современных транскатетерных методик. Параллельно не прекращался поиск эффективных хирургических способов лечения аневризм аорты. Следует отметить успешную операцию эндоаневризморафии в условиях временного прекращения артериальной циркуляции крови, выполненной Rudolph Matas в 1888 г. [56]. В начале XX в. революцию в хирургии сосудов совершило изобретение сосудистого шва A. Carrel и C. Guthrie [17]. Дальнейшее существенное развитие хирургия артериальной системы кровообращения получила вследствие накопления опыта лечения огромного числа людей, получивших ранения в ходе Первой и Второй мировых войн. Со второй половины XX в. наблюдается рост числа операций по поводу аневризм аорты, методов хирургического лечения и позитивных результатов. Большинство первых попыток радикального хирургического лечения аневризм аорты выполнялось у пациентов с коарктацией аорты. Александер (Alexander) и Байрон (Byron) в 1944 г. выполнили успешную резекцию аневризмы нисходящей аорты у подобного пациента без восстановления антеградного кровотока по аорте [57]. Анастомоз «конец-в-конец» после резекции коарктации аорты был выполнен Крафурдом (Crafoord) и Найлином (Nylin) [58]. Нельзя не упомянуть успешную пластику восходящей аорты грудной мышцей у пациента с остеохондромой грудины, псевдоаневризмой восходящей аорты и профузным кровотечением, выполненной Дентоном Кули (Denton Cooley) в 1949 г. [59]. Двумя годами позже, он же впервые выполнил успешную резекцию и аорторафию аневризмы дуги аорты и брахиоцефального ствола [60]. С начала 1950-х гг. M. DeBakey и D. Cooley накапливали опыт хирургического лечения аневризм и расслоений брюшного отдела аорты [60-62]. В 1956 г. они выполнили первое успешное протезирование восходящего отдела аорты, в 1957 г. – дуги аорты при помощи гомографта [63,64]. Параллельно хирургическое лечение аневризм аорты развивали H. Bahnson и F. Spencer [65,66]. Огромное влияние на развитие хирургии аневризм ВА оказало внедрение в 1953 г. в клиническую практику экстракорпорального кровообращения (ЭКК) [58,63,67]. Появление синтетических сосудистых протезов аорты позволило значительно увеличить число вмешательств и

снизить долю осложнений [68,69]. Дальнейшее развитие хирургии ВА шло по пути расширения показаний к хирургическому лечению, усложнения вмешательств, внедрения клапаносохраняющих операций при АВА, совершенствованию защиты головного мозга и внутренних органов при сочетанных операциях на восходящем отделе и дуге аорты, развитию гибридных хирургических технологий. В конце XX – начале XIX вв. колесо истории хирургии аневризм нисходящей грудной и брюшной аорты сделало полный оборот и вернулось к методу эндоаневризморафии, выполняемой на другом уровне – с использованием минимально инвазивных катетерных методик и эндоваскулярно имплантируемых протезов аорты [59,70]. Продолжают развиваться малоинвазивные методы лечения аневризм и расслоений ВА, однако на сегодняшний день «золотым» стандартом в радикальном лечении этой патологии является «открытая» хирургия со всеми ее плюсами и минусами.

1.4. Эмбриогенез аорты и аортального клапана

Все клетки, формирующие сердце, исходно представляют собой группу недифференцированных предшественников, подвергающихся дифференцировке под воздействием внешних сигналов. Делящиеся клетки оплодотворенного яйца образуют массу клеток, распределенную в два слоя – эпибласт и гипобласт, с полостью (бластоцеле) между слоями. На следующем этапе развития (гастроуляции) мигрирующие и реорганизующиеся в бластоцеле клетки формируют три зародышевых листка (эктодерму, мезодерму и энтодерму), и определяют общий план будущего эмбриона [71]. Сердце, являясь первым из органов, образующихся в ходе органогенеза, формируется из мезодермы на третьей неделе эмбриогенеза в виде парных трубок на уровне глотки по обе стороны от первичной кишки между энтодермой и спланхноплеврой. При слиянии этих закладок образуется примитивное трубчатое сердце с двуслойной стенкой. Клетки, подвергающиеся гастроуляции более кпереди, принадлежат к передней части трубчатого сердца; из этого сегмента в последующем сформируется синусная (приточная) часть правого желудочка. В дальнейшем из внутреннего слоя трубки образуется эндокард, а из

наружного – миокард и эпикард [72]. Краниально трубчатое сердце переходит в артериальный ствол, каудально – в расширенный венозный синус. Через непродолжительное время после формирования сердечной трубки появляется сердечная деятельность и начинается кровообращение. Средний отдел трубчатого сердца интенсивно растет и приобретает форму дуги, а затем изгибается, приобретая S-образную форму (сигмовидное сердце). На внешней поверхности сигмовидного сердца появляется предсердно-желудочковая борозда. Предсердие сообщается с желудочком предсердно-желудочковым (ушковидным) каналом. В процессе эндотелиально-мезенхимального перехода образуются эндокардиальные валики. Из валиков, расположенных на стенках предсердно-желудочкового канала, образуются атриовентрикулярные клапаны [73]. Полулунные клапаны развиваются в устье артериального ствола из 4 валиков (переднего, заднего и двух боковых); в этом комплексном процессе принимают участие клетки нервного гребня, предшественники вторичного сердца и эндокардиальные валики [74]. Клетки нервного гребня, формирующие пенетрирующие эндокардиальные валики отростки, экспрессируют α -гладкомышечный актин (ASMA) [75,76]. Клетки-предшественники вторичного сердца дают начало трем клеточным линиям: сосудистым гладкомышечным клеткам магистральных артерий, миокарду выходного тракта и правого желудочка, и клеткам эндокардиальных валиков [77]. Валики соединяются друг с другом структурами, похожими на завитки или узлы, из ASMA-экспрессирующих клеток, которые образуют аортолегочную перегородку. После формирования перегородки артериальные стволы оказываются разделенными гладкомышечными клетками (ГМК), берущими начало из нервного гребня [75]. Через непродолжительное время начинается развитие полулунных створок аортального и пульмонального клапанов [73]. Зачатки клапанов представляют собой утолщенные структуры, заполненные внеклеточным матриксом, содержащим плотную массу мезенхимальных клеток, исходящих из эндокарда [78]. Выстилка полулунных створок формируется за счет пролиферации внеклеточного матрикса и эндотелиальных клеток [79]. После формирования синусов происходит преобразование створок в деликатные фиброзные структуры.

Этот процесс не особенно быстрый, и гистологически он может не завершиться к моменту рождения [80,81]. В период васкулогенеза для регуляции клеточной миграции, пролиферации и распределения внеклеточного матрикса в формирующихся клапанах большую роль играют такие сигнальные пути и молекулы, как Wnt/ β -catenin, Notch, трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor- β – TGF- β), костный морфогенетический белок (bone morphogenetic protein – BMP), сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), NFATc1, MAPK, и транскрипционные факторы Twist1, Tbx20, Msx1/2, Sox9 (79, 82-84). Таким образом, формирование полулунных створок АК происходит из эндотелиальных клеток, в то время как ГМК аорты образуются из нервного гребня [85]. Необходимо отметить, что в то время, как клетки-предшественники ВА исходят из верхней части нервного гребня, предшественники, из которых берут начало ГМК нисходящей грудной и брюшной аорты, берут начало из боковой части нервного гребня [86]. Следствием являются взаимные влияния клеток различных типов на дальнейшее развитие этих клеточных популяций и различный этиопатогенез расширений восходящего и нисходящего отделов аорты [87].

1.5. *Нормальная анатомия аортального клапана и восходящего отдела аорты*

Аорта представляет собой трубку, основной функцией которой является транспортировка крови. Диафрагма делит аорту на грудной и брюшной отделы. В грудной аорте выделяют три отдела: восходящий, сформировавшийся из *truncus arteriosus*, дугу аорты – производное IV левой артериальной дуги, и нисходящий отдел, развивающийся из дорсального артериального ствола. Стенка аорты состоит из трех слоев: тонкого внутреннего, *tunica intima*, выстланного эндотелием; толстого среднего, *tunica media*, представленного концентрическими листками эластиновых и коллагеновых волокон с краевыми зонами *lamina elastica interna et externa*, а также гладкомышечных клеток (ГМК) и наружного (*tunica adventitia*), в основном содержащего коллаген, *vasa vasorum* и лимфатические сосуды. Стенка синусов Вальсальвы состоит только из резко утолщенной за счет коллагеновых

волокон интимы и меди; также могут встречаться циркулярно расположенные ГМК. Створки АК имеют три слоя: аортальный, состоящий преимущественно из коллагеновых волокон, промежуточный, состоящий из относительно рыхлой соединительной ткани, и желудочковый, с преобладанием эластических волокон [88]. Основную механическую нагрузку несет средняя оболочка аорты (медиа) за счет прочных волокон коллагена и эластичных и растяжимых волокон эластина [89]. Вследствие своей эластичности аорта обладает функцией «второго насоса» (эффект Windkessel) во время диастолы [90]. Кроме транспортной функции, аорта участвует в регулировке системного сосудистого сопротивления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при помощи рецепторов, чувствительных к давлению, и расположенных в восходящем отделе и дуге аорты [91].

В ВА выделяют два отдела: расположенный проксимально корень, отделенный синотубулярным гребнем от, собственно, восходящего (тубулярного) отдела аорты. Протяженность корня (или луковицы – *bulbus aortae*) аорты составляет в среднем 20-25 мм. Граница между корнем аорты и левым желудочком (ЛЖ) проходит на уровне перехода структур последнего в стенку артериального ствола. Корень аорты состоит из двух групп компонентов: жестких фиброзных структур, обеспечивающих поддержание формы и механическую прочность (фиброзное кольцо (ФК) АК, арочные дуги, комиссуральные стержни), и более мягких и эластичных (синусы Вальсальвы, полулунные заслонки), обеспечивающих демпфирование гемодинамических нагрузок [92]. Кольцо основания корня аорты, комиссуральные стержни и арочные гребни состоят из мощных пучков коллагеновых волокон. Нормально сформированный трехстворчатый АК состоит из трех полулунных заслонок, расположенных в дистальном отделе выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ). Каждой створке соответствует небольшое выпячивание аорты – синус Вальсальвы [93]. Собственно восходящий отдел аорты представляет собой трубку длиной в среднем 6-8 см, располагающуюся от уровня синотубулярного соединения (СТС) до перехода в дугу аорты – на уровне отхождения брахиоцефального ствола.

Нормальные размеры восходящей аорты

Как правило, у здоровых взрослых людей максимальный диаметр аорты не превышает 4 см и уменьшается от проксимального отдела к дистальному. В 1991 г. Обществом Сосудистых Хирургов была создана таблица, позднее дополненная А. Evangelista (таблица 2), в которой указаны нормальные размеры аорты у взрослых, полученные на основании анализа результатов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и рентгенографии грудной клетки [94,95].

Таблица 2. Нормальные размеры грудной аорты у взрослых (адаптировано из K. W. Johnston, A. Evangelista и соавт., 2010) [94,95].

Грудная аорта	Диаметр, мм
Фиброзное кольцо аортального клапана	20 – 31
Синусы Вальсальвы	29 – 45
Синотубулярное соединение	22 – 36
Восходящий отдел	22 – 36
Дуга аорты	22 – 36
Нисходящий отдел аорты	20 – 30

На диаметр аорты влияет масса факторов, включая возраст, пол, рост, вес (и, соответственно, ППТ), уровень артериального давления (АД) [16,89,96-99]. В течение жизни человека диаметр аорты постепенно увеличивается; скорость расширения аорты у мужчин и женщин равняется, соответственно, около 0,9 и 0,7 мм за каждое десятилетие жизни, или, в среднем, 0,12 – 0,29 мм в год (диаграмма 1) [16,100]. Считается, что процесс «естественного» расширения аорты обусловлен изменением соотношения коллагена и эластина, что закономерно влечет изменение жесткости артериальной стенки [91,97,101].

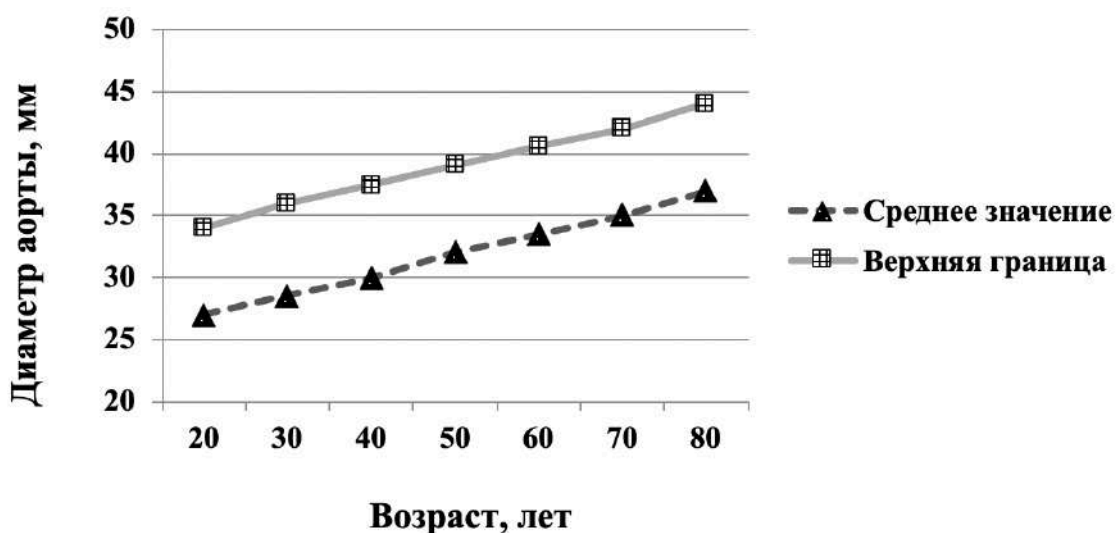


Диаграмма 1 - Нормальные размеры восходящей аорты в зависимости от возраста (адаптировано из М. Hannuksela и соавт., 2006) [100]

1.6. Этиопатогенез аневризм восходящего отдела аорты

Аневризма аорты – мультифакториальное заболевание. Как упоминалось выше, большинство случаев АВА относятся к группе несемейных несиндромных (спорадических) аортопатий, ассоциированных с трехстворчатым или двустворчатым аортальным клапаном. Основными факторами риска расширения ВА являются артериальная гипертензия (АГ), соединительнотканые дисплазии (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Тернера, Лойеса-Дитца), идиопатический (кистозный) медианекроз, гигантоклеточный артериит, атеросклероз; относительно нечастой причиной расширения и расслоения ВА является инфекция (включая сифилитическое и микотическое поражение), а также аутоиммунные процессы [17,102-110]. Изучается ассоциация аневризматического расширения ВА и ДАК [23,24,111]. Нельзя не отметить, что здесь перечислены самые разные причины и предрасполагающие обстоятельства, при этом одни факторы могут являться следствиями других; также приведены частные морфологические проявления различных патологических состояний, при которых поражается ВА.

Идиопатический («кистозный») медианекроз

Структура стенки аневризмы грудного и брюшного отделов аорты существенно различается [112]. Одним из условий (частым, но не обязательным)

формирования аневризм грудного отдела аорты является апоптоз ГМК средней оболочки аорты. Идиопатический медианекроз (или кистозный медианекроз Эрджайма) характеризуется разрушением эластического каркаса средней оболочки аорты, аутолизом ГМК и формированием дефектов, заполненных серомукоидом. Наблюдается склероз и уменьшение количества *vasa vasorum* [106,113]. Медианекроз считается достаточно патогномоничной находкой при гистологическом исследовании стенки аневризматически расширенной ВА. В результате процессов дезорганизации компонентов средней оболочки аорты снижается механическая прочность последней, что приводит к формированию ее аневризматического расширения. Похожие изменения структуры медики наблюдаются у пациентов с ДАК и ассоциированной АВА [24,114]. Понятия «идиопатический кистозный медианекроз», «медианекроз аорты» были использованы J. Erdheim в работах 1929-30 гг.; впоследствии эти термины прочно вошли в лексикон как морфологов, так и клиницистов. Однако А. Hirst и I. Gore отмечают, что J. Erdheim подверг тщательному обследованию лишь двух пациентов после разрыва аорты [106]. Строго говоря, понятие «кистозный» не совсем соответствует действительности, так как истинная киста должна иметь полость, а вместо нее в стенке аорты имеются лишь скопления мукоидного вещества в образовавшихся пустотах. Также критически стоит относиться к понятию «некроз», поскольку описываемая ситуация не соответствует всем критериям этого процесса.

Атеросклероз

Атеросклероз аорты является одним из значимых этиологических факторов ее патологического расширения и/или расслоения. В результате атеросклеротических изменений происходит разрушение стенки аорты (включая ее среднюю оболочку). Роль атеросклероза в развитии заболеваний брюшной аорты намного более значима, чем в патологии грудной и, в частности, восходящего отдела аорты.

Дезорганизация внеклеточного матрикса стенки аорты

Причиной формирования патологического расширения грудной аорты может быть нарушение структуры, количества и соотношения коллагена и эластина [115]. Стенка аорты состоит преимущественно из коллагена 1 и 3 типов, эластина и протеогликанов, которые играют большую роль в сохранении нормальной структуры сосуда путем обеспечения устойчивости аорты к растяжению (коллагены) и эластичности (эластин). В стабильном состоянии циклическое растяжение стенки артерии обеспечивается покоящимся, контрактивным фенотипом ГМК и медленным оборотом (обновлением) белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). В условиях физического или химического повреждения артерия реагирует на новые условия развитием процесса сосудистого ремоделирования, заключающегося в активации большого числа межклеточных сигнальных каскадов, приводящих как к модуляции изменений клеток сосудов, так и к синтезу и деградации компонентов ЭЦМ. Наблюдается дестабилизация баланса соотношения коллагена и эластина, в нормальных условиях поддерживающегося медленным процессом образования и разрушения белков [116]. Фрагментация и снижение содержания эластина является частой находкой у пациентов с аневризмами аорты [6,117,118]. В противовес эластину, обновляющемуся достаточно медленно, коллаген стабильно синтезируется в течение всей жизни. В исследовании микроструктуры волокон коллагена и эластина в стенке аневризмы восходящей аорты Р.С. Tang и соавт. были выявлены отличия структуры ЭЦМ от изменений аорты больных с абдоминальной аневризмой аорты. Было обнаружено увеличение общего содержания коллагена, а также повышение экспрессии коллагена 1 и 3 типов [119]. Степень дезорганизации компонентов средней оболочки аорты неодинакова у разных пациентов, и ряд исследователей предлагают выделять несколько градаций патологических изменений стенки аорты, опираясь на уровень фрагментации эластических волокон, количество коллагена меди (выраженность фиброза), количество основного вещества и степень распространения очаговой потери ядер ГМК или замещения коллагеном [120-122]. Кроме того, Т. Klima и соавт. был предложен термин «тканевая

недостаточность». На наш взгляд, несложной и подходящей для внедрения в повседневную клиническую практику является классификация К. Niwa и соавт. [123]. Они выделяют три степени изменений: 1 степень – умеренная фрагментация эластических волокон, умеренное увеличение количества основного вещества, отсутствие либо минимальные изменения ГМК; 2 степень – распространенная фрагментация эластических волокон, дальнейшее увеличение количества основного вещества, распространенный апоптоз ГМК; 3 степень – обширные площади полной потери эластических волокон и ГМК, крупные скопления основного вещества. Исходя из концепции M. de Sa, стоит отдельно отметить необходимость исследования участка ВА, взятого из определенной точки. В то же время, для более детального анализа требуется забор материала из нескольких участков, например, для оценки потенциального расширения и/или расслоения аорты в нерезецированных зонах предлагается забирать ткани из зон на границе формирования анастомозов сосудистых протезов с аортой [121].

Изменения баланса матриксных металлопротеиназ

Одним из ассоциированных состояний при нарушениях состава ЭЦМ является изменение активности матриксных металлопротеиназ (ММП) – тканевых цинк- и кальций-зависимых протеолитических ферментов, принимающих активное участие в remodelировании внеклеточного матрикса за счет деградации коллагена, эластина, фибронектина и гликозамингликанов [124-128]. Коллаген, фибриллин и эластин (основные внеклеточные белки аорты) напрямую и посредством специфических тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП) участвуют в регуляции активности ММП [129]. Известно, что ММП-2 и ММП-9 (желатиназы) обладают наибольшей протеолитической активностью в отношении различных типов коллагена и активно участвуют в регуляции процессов формирования неоинтимы [130]. Содержание ММП в биоптатах определяют методом вестерн-блоттинга; активность ММП, расщепляющих желатин, оценивается методом зимографии. В ряде исследований был показан вклад повышенной активности желатиназ (ММП-2 и ММП-9) в процесс образования

аневризм нисходящего отдела аорты [131-133]. Также были получены данные, свидетельствующие об определенном вкладе дисбаланса концентрации и активности этих ферментов и их ингибиторов в процесс патологического расширения грудной аорты [132]. Не так давно были опубликованы результаты ряда исследований на животных, устанавливающих связь между нарушениями баланса ферментов аортальной стенки и формированием АВА, однако до настоящего времени аналогичные работы на клиническом материале немногочисленны [134-136]. Была обнаружена связь между наличием аневризмы грудной аорты и дисбалансом ММП в аневризматически измененной аортальной стенке [137-139]. Несмотря на большой объем накопленной информации, до сих пор отсутствует представление об основных причинах повышения концентрации и активности ММП, сопутствующему аневризме грудной аорты [140]. V. Jackson и соавт. в результате определения экспрессии в стенке аневризматически расширенной аорты двадцати трех ММП и их ингибиторов установили значимое повышение экспрессии ММП-14 и ММП-19, а также корреляцию между экспрессией ММП-19 и максимальным диаметром ВА у пациентов с трехстворчатым АК [127]. Song Y. и соавт. при расслоении аорты наблюдали повышение активности ММП-12 как в стенке аорты, так и в плазме [141]. Таким образом, в перспективе определение концентрации и активности ММП плазмы крови может стать инструментом скрининга пациентов с подозрением на наличие либо факторами риска патологии грудной аорты [142,143].

Наследственные нарушения структуры соединительной ткани

Если обратиться к наследственным нарушениям структуры соединительной ткани, играющим значимые роли в формировании АВА, то ярким представителем этих заболеваний является синдром Марфана. Встречаемость этой аутосомно-доминантной патологии варьирует от 1:10000 до 1:100000 в общей популяции. Причиной синдрома Марфана является мутация гена фибриллина-1 (fibrillin-1 – FBN1), и на сегодняшний день описано более 150 мутаций, приводящих к развитию данной патологии. Характерными для данного заболевания являются поражения

ВА и клапанного аппарата сердца; патология аорты при синдроме Марфана встречается у 65-100% пациентов, и типичным является расширение зоны корня аорты. При гистологическом исследовании образцов аорты больных с синдромом Марфана обнаруживается фрагментация и дезорганизация эластических волокон, накопление компонентов аморфного матрикса и гибель ГМК стенки аорты. В настоящее время не получено прямых доказательств негативного влияния мутаций гена фибриллина-1 на организацию эластических волокон, однако снижение синтеза и/или секреции фибриллина-1 вследствие мутаций может влиять на процесс адгезии ГМК сосудов и эластических волокон [144-147]. Другими моногенными заболеваниями соединительной ткани, вызывающим АВА, является IV (сосудистый) тип синдрома Элерса-Данло и синдром Нунана [148,149].

Изменения гладкомышечных клеток стенки аорты

ГМК являются основными элементами стенки аорты, участвующими в синтезе белков ЭЦМ и их регуляторов (ММП и их специфических ингибиторов). Изменения свойств ГМК приводит к изменению баланса белков внеклеточного матрикса, одним из следствием чего являются изменения механических свойств аорты. В норме ГМК аорты в культуре экспрессируют некоторый уровень специфических сократительных белков, в том числе альфа-гладкомышечный актин (α -smooth muscle actin – α SMA), SM22 α . В частности, активация сигнального пути Notch индуцирует экспрессию сократительных маркеров в ГМК и, тем самым, поддерживает их дифференцировку. Белки Notch1 и TGF- β могут совместно поддерживать экспрессию специфических маркеров ГМК аорты: α SMA, SM22 α , кальпонины [150-153]. V. Lesauskaite и соавт. исследовали ультраструктурные, морфометрические и иммуногистохимические характеристики ГМК аорты пациентов с хронической аневризмой грудной аорты (группа «аневризма»), расширением аорты, ассоциированной с клапанной патологией («клапанная» группа) и расслоением аорты (группа «расслоение»). В качестве контрольных были использованы образцы аорты, забранные у пациентов без патологии аорты во время операций коронарного шунтирования. Было отмечено значимое уменьшение

числа ГМК в эндотелии пациентов «клапанной» группы. Увеличения числа апоптозов в исследуемых группах выявлено не было. Исследователи отметили смену фенотипа ГМК аневризм аорты с контрактильного на синтетический. В образцах аорты всех исследуемых групп по сравнению с контролем наблюдалось значимое повышение экспрессии ММП-1, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2. Таким образом, в развитии аневризмы грудной аорты не так важна потеря некоторого количества ГМК стенки аорты, как смена фенотипа ГМК с контрактильного на синтетический, приводящего к повышению продукции ММП [154]. У пациентов с семейными формами аневризм аорты были обнаружены мутации в генах, кодирующих белки сократительного аппарата ГМК (АСТА2, МҮН11). Последствиями мутаций стали нарушения сократительной функции ГМК [36,43]. Интересно, что подобные мутации встречаются не только у пациентов с семейными формами аневризм аорты. Поиск этих мутаций может быть целесообразным в случаях несиндромных и несемейных аневризм и расширений аорты, что позволит выделить категорию пациентов с погранично расширенной грудной аортой, имеющих высокий риск расслоения и разрыва аорты и являющихся кандидатами для профилактического протезирования аорты [155-157].

Сигнальный каскад TGF- β

Сигнальный каскад TGF- β играет важную роль в эмбриогенезе аорты, участвуя в миграции клеток нервного гребня и, тем самым, в формировании ВТЛЖ. Возможно, этот факт объясняет сочетание патологии аорты при ДАК с аномалиями других дериватов нервного гребня – внутричерепными аневризмами и аневризмами артерий шеи и головы, аномалиями коронарных артерий [86,158]. Одной из функций ГМК, помимо контрактильной, является поддержание нормального состава внеклеточного матрикса, что подразумевает синтез его компонентов и протеаз, ответственных за разрушение матрикса. С другой стороны, процесс патологического расширения аорты, обусловленный потерей механической прочности меди и вследствие разрежения ГМК, разрушения волокон

эластина и деградации меди с образованием «кист» на фоне изменения активности ММП может быть связан с нарушением сигнального пути TGF- β [34,159]. При обследовании пациентов с аневризмами грудной аорты было обнаружено несколько мутаций генов, кодирующих белки ЭЦМ, а также нарушения сигнальных путей и дефекты межклеточных компонентов сократительного аппарата ГМК. На мышинной модели синдрома Марфана было показано, что имеется активация экстрацеллюлярной сигнал-регулируемой киназы (ЭСРК; extracellular signal-regulated kinase – ERK) 1 и 2 типов, а также Smad2, а при ингибирующих воздействиях на TGF- β наблюдается угнетение ERK-1, ERK-2 и Smad2. В то время, когда селективное угнетение активации ERK 1/2 уменьшало темпы роста аорты, дефицит Smad4 ухудшал течение патологии аорты и вызывал раннюю гибель мышей с синдромом Марфана. Smad4-дефицитные мыши с синдромом Марфана демонстрировали активацию Jun N-терминальной киназы (JNK1), а введение ее антагониста JNK1 способствовало снижению скорости расширения аорты у мышей с синдромом Марфана со сниженной или сохраненной экспрессией Smad4. Таким образом, неканонический (Smad-зависимый) TGF- β -сигналинг является серьезным фактором, влияющим на патологию аорты у мышей с синдромом Марфана. Ингибирование сигнальных путей ERK 1/2 или JNK1 может стать потенциальной мишенью для медикаментозной терапии аневризмы грудной аорты [160,161].

Аномалии формирования аортального клапана и расширение аорты

Ассоциация бicuspidального АК и АВА привлекла внимание многих исследователей заболеваний аорты еще два десятилетия назад [162]. По различным данным, распространенность ДАК в популяции составляет 0,5-2%; соотношение «мужчины : женщины» составляет 3:1 [163-167]. Встречаются как спорадические, так и наследуемые формы ДАК с различным, чаще всего аутосомно-доминантным типом наследования [168-170]. В 9% случаев у родственников первой линии лиц, имеющих ДАК, также выявляется эта аномалия. Расширение ВА наблюдается приблизительно у половины людей, имеющих бicuspidальный АК [171-173].

Важно отметить, что в семьях пациентов с ДАК аневризма грудной аорты может сформироваться и у лиц с трехстворчатым АК [38]. ДАК представляет собой сращение двух створок АК, чаще всего правой и левой коронарных. Более редким вариантом, встречаемость которого составляет 11%, является отсутствие линии сращения створок [174]. Из-за отличий в биомеханике АК, характере гемодинамических потоков и, возможно, изначальных путей эмбриогенеза, разные варианты сращения створок (так называемые “фенотипы” ДАК) неодинаково влияют на прогноз в отношении структурных, функциональных нарушений АК, расширения и расслоения грудной аорты [101,174,175]. На основании анализа данных пациентов, перенесших хирургические вмешательства на АК, Н.-Н. Sievers и С. Schmidtke разработали классификацию ДАК (таблица 3). Согласно данной системе, в каждом случае должны оцениваться следующие параметры: 1) число сращений между створками (от 0 до 2; этот признак является основным и обозначает типы бicuspidального клапана: нулевой, первый, второй); 2) позиция, в которой произошло сращение; 3) дисфункция АК [176].

Таблица 3. Классификация двустворчатого аортального клапана по Н.-Н. Sievers и С. Schmidtke [176]

		Аортальный клапан				
		Четырех-створчатый	Трех-створчатый	Двустворчатый		
Схема морфологии клапана						
Функциональная характеристика	Число створок	4	3	2	2	2
	Число швов	0	0	0	1	2
Морфология	Число створок	4	3	«Истинный» ДАК*	Потенциально трехстворчатый АК*	
				2	Закладывается-3, полностью развита-1, недоразвита-2	Закладывается-3, полностью развита-1, недоразвита-2
	Размер створок	Неравные	Равные	Равные	Неравные	Неравные
	Число комиссур	4	3	2	Полностью развиты-2, недоразвита-1	Полностью развита-1, недоразвита-2

Примечания. АК – аортальный клапан; ДАК – двустворчатый аортальный клапан. Толстая линия на схеме обозначает шов, или «ложную» комиссуру – общий сегмент двух недоразвитых створок, продолжающийся в комиссуральную зону. * - A. Angelini и соавт. [177].

Существует представление, что ДАК, являясь врожденной аномалией развития, неизбежно должен влиять на судьбу своего «обладателя» за счет повышения риска развития нарушений своего нормального функционирования и связанных с ними патологических состояний. В 1957 г. V.A. McKusick и соавт. первыми описали 4 случая сочетания ДАК и аневризмы аорты и отметили сходство гистологической картины, наблюдающейся в стенке ВА при ДАК и синдроме Марфана [178-180]. Последующие исследования подтвердили эту аналогию, однако относительно характера и выраженности причинно-следственной связи между ДАК и расширением ВА на сегодняшний день нет единого мнения. Сопутствующее ДАК расширение может развиваться в любом отделе ВА, однако наиболее часто дилатация максимально выражена в восходящем отделе, дистальнее уровня СТС [25,171,181,182]. Гистологическая картина при аневризме

аорты у пациентов с ДАК схожа с таковой при синдроме Марфана, и включает в себя медианекроз, фрагментацию эластина и увеличение количества апоптозов ГМК [101,170]. С прогрессированием дилатации аорты у больных с бicuspidальным АК происходит дальнейшая дезорганизация волокон эластина и их истончение, а также уменьшение количества гладкомышечных клеток в стенке аорты, обусловленное их усиленным апоптозом [23,183-186]. Существует несколько гипотез, объясняющих расширение аорты при наличии ДАК; одна из них опирается на изменения пульсирующего кровотока в ВА. Механизмом компенсации ДАК является деформация створок клапана в систолу. Значение имеет неодинаковый размер створок при ДАК, формирующий асимметричный и турбулентный ток крови, в результате чего на разные створки, как и на разные участки ВА, оказывается различное по силе воздействие. С учетом имеющихся нарушений структуры стенки аорты, не совсем корректным представляется термин «постстенотическое расширение аорты». Связь дилатации аорты и стеноза АК продемонстрирована только для пациентов с ДАК. Тяжесть стеноза аортального клапана и степень расширения аорты не имеют четкой взаимосвязи, поэтому в настоящее время АС и расширение аорты при ДАК принято считать различными проявлениями одного заболевания – ДАК-ассоциированной аортопатии [180,187,188]. ДАК стенотичен по своей конфигурации, поэтому в течение сердечного цикла подвергается большей нагрузке. В отличие от трехстворчатого клапана аорты, бicuspidальный медленнее «расправляется» и в диастолу может оказаться не готовым к встрече с реверсированным потоком крови в восходящей аорты, что вносит вклад в формирование АН [189]. Вероятность формирования АС у пациента с ДАК растет с увеличением асимметрии створок, прежде всего, при сращении некоронарной и правой коронарной створок, повышении уровня холестерина крови и АГ [190]. Асимметрия аортальных створок формирует поток крови из ЛЖ, отличающийся по своим гидродинамическим характеристикам от линейного потока жидкости, образующегося при прохождении через трехстворчатый АК, вследствие чего в стенке ВА образуются локальные зоны повышенного напряжения сдвига, что механически может способствовать

расширению аорты [25,26,191].

Разработаны 3 основных классификации расширения ВА, ассоциированной с ДАК. Классификация, созданная А. Della Corte и соавт., основывается на преобладающем расширении одной из зон ВА – корня (зона синусов Вальсальвы) либо тубулярной части восходящего отдела. Аорта считается расширенной, если отношение актуального диаметра к ожидаемому (нормальному) для пациента с соответствующими возрастом и ППТ превышает 1,15 [192]. Вторая классификация, предложенная В.М. Schaefер и соавт., основывается на форме профиля восходящего отдела аорты, меняющейся в зависимости от преобладающего расширения того или иного отдела: N-форма (восходящий отдел < синусы Вальсальвы > синотубулярная зона), A-форма (восходящий отдел > синусы Вальсальвы > синотубулярная зона), и E-форма (синусы Вальсальвы < синотубулярная зона, вне зависимости от диаметра собственно восходящего отдела) [193]. Сотрудники клиники Мейо, С.В. Park и соавт., авторы третьей классификации, использовали критерии наличия/отсутствия расширения корня и/или восходящего отдела аорты, и выделили расширения I типа, затрагивающее только восходящий отдел аорты (дистальнее синотубулярного соединения), II типа, включающее расширение всех анатомических зон восходящей аорты, и III типа, ограниченное корнем аорты [194]. Различные паттерны ДАК-ассоциированного расширения ВА представлены в таблице 4 [192].

Таблица 4. Паттерны расширения восходящего отдела аорты, ассоциированного с двустворчатым аортальным клапаном (адаптировано из A. Della Corte и соавт., 2014) [192]

<i>A. Della Corte</i>	Нет расширения	Нет расширения	Нет расширения
<i>B.M. Schaefer</i>	N-форма	A-форма	E-форма
<i>C.B. Park</i>	Норма	Норма	Норма
<i>A. Della Corte</i>	Тип «восходящий»	Тип «восходящий»	Тип «восходящий»
<i>B.M. Schaefer</i>	A-форма	A-форма	E-форма
<i>C.B. Park</i>	I тип	II тип	I тип
<i>A. Della Corte</i>	Тип «корневой»	Тип «корневой»	Тип «корневой»
<i>B.M. Schaefer</i>	N-форма	N-форма	E-форма
<i>C.B. Park</i>	III тип	II тип	II тип

Примечания. Пунктирная линия обозначает нормальный профиль восходящего отдела аорты. Стрелки подчеркивают соотношения диаметров аорты на уровне синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения и восходящего отдела.

Несмотря на определенный вклад гемодинамических факторов в развитие ассоциированного с АС расширения ВА, дилатация последней возникает с большей

вероятностью при наличии любого варианта ДАК в сравнении с пациентами с трехстворчатым АК. В работе R.T. Nahn и соавт. было показано, что диаметр ВА у пациентов с ДАК в среднем больше, чем при трехстворчатом АК, а существенной зависимости диаметра аорты от вида (стеноз либо недостаточность) и выраженности нарушений кровотока на клапане выявлено не было (таблица 5) [195]. Кроме того, частота расслоений аорты у лиц с ДАК существенно выше, чем в общей популяции [111,196].

Таблица 5. Диаметры восходящей аорты на разных уровнях у пациентов с двустворчатым и трехстворчатым аортальным клапаном (адаптировано из R.T. Nahn и соавт., 1992) [195]

Диаметр зоны восходящей аорты, мм (M (SD))	ДАК без нарушения функции (n=19)	Легкая АН (n=26)	Тяжелая АН (n=27)	Легкий и умеренный АС (n=11)	Контроль (n=83)
Фиброзное кольцо АК	2,43 (0,39)	2,65 (0,46)	3,07 (0,44)*	2,29 (0,41)	~2,43 (0,31)
Синусы Вальсальвы	3,5 (0,44)*	3,65 (0,67)*	4,07 (0,60)*	3,69 (0,60)*	~3,19 (0,42)*
Синотубулярная зона	3,11 (0,43)*	3,32 (0,64)*	3,64 (0,60)*	3,46 (0,51)*	~2,76 (0,39)*
Восходящий отдел	3,6 (0,66)*	3,83 (0,76)*	3,89 (0,69)*	3,99 (0,58)*	~2,85 (0,48)*

Примечания. АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; М – среднее; SD – стандартное отклонение; * - $p < 0,05$.

Относительно концентрации и активности ММП у пациентов с ДАК приводятся различные данные, и в настоящее время отсутствует однозначное представление о роли ММП в патогенетической цепочке образования АА у данной группы больных [130,197]. Одна из гипотез формирования аневризмы аорты при ДАК основывается на данных о дисбалансе ММП в стенке аорты. Одной из составляющих комплекса изменений структуры аорты при ее расширении является изменение фенотипа ГМК с контрактильного на синтетический, и у лиц с ДАК скорость этого процесса выше, что связывают с возможной генетической предрасположенностью. Обращает на себя внимание и тот факт, что медианекроз аорты диагностируется у пациентов с ДАК уже начиная со второй недели жизни. Эти факты могут говорить в пользу участия ММП в эмбриогенезе ДАК. Кроме того, отмечено повышение концентрации и активности ММП-2 и ММП-9 у

пациентов с АВА аорты и ДАК в сравнении с больными, у которых аневризма развилась на фоне трехстворчатого клапана аорты [126,198]. Одним из звеньев патофизиологического механизма формирования аневризмы грудной аорты является процесс фрагментации эластина, происходящий, в первую очередь, под воздействием ММП. Поскольку данные изменения обнаруживаются у всех пациентов с аневризмой грудной аорты, предполагается, что этот процесс является ключевым в формировании аневризмы. Большое значение придается изменению концентрации коллагена; следует отметить, что при ДАК-ассоциированной аортопатии количество коллагена не увеличено по сравнению с аневризмами, сформировавшимися у лиц с трехстворчатым АК. Получены данные о нарушении посттрансляционной модификации коллагена, обусловленной изменением активности или экспрессии лизил-гидроксилазы – фермента, участвующего в образовании «сшивок» между молекулами коллагена [199]. Активно ведется изучение эпигенетических механизмов, влияющих на синтез белков ЭЦМ [86,200,201]. При сравнении характера и степени нарушений структуры внеклеточного матрикса у мужчин и женщин с ДАК и аневризмой ВА J. Lee и соавт. выявили повышенный уровень TIMP-2 у женщин, что может приводить к уменьшению разрушения коллагена и, следовательно, к гибели меньшего числа ГМК [202]. Кроме того, при имеющемся ДАК существует дефицит фибриллина-1 (стабилизатора ММП), приводящий к разрушению внеклеточного матрикса и апоптозу ГМК, следствием чего является снижение механической прочности средней оболочки аорты и формирование расширения последней [24]. Подобные нарушения наблюдаются у пациентов и с ДАК, и с синдромом Марфана. Нельзя исключить наличие и внутреннего дефекта ГМК у пациентов с ДАК. В частности, в работе F.X. Schmid было показано значимое увеличение числа ГМК в состоянии апоптоза у пациентов с ДАК в сравнении с исследованием образцов аорты больных с трехстворчатым АК. Локальный воспалительный ответ на апоптоз ГМК сопровождается повышением концентрации и активности эндогенных протеаз, что ведет к разрушению белков ЭЦМ [203]. Факт дисбаланса компонентов внеклеточного матрикса на молекулярном уровне получил подтверждение при

гистологическом исследовании стенки аорты: в меди пациентов с ДАК толщина эластических волокон значительно меньше, а промежутки между ними больше, чем у пациентов с нормально сформированными трехстворчатыми клапанами аорты [23,204].

S.H. McKellar и соавт. выявили связь между мутациями гена *NOTCH1* и наличием ДАК с аневризмой грудной аорты [205]. Далеко не во всех случаях ДАК ассоциирован с обязательным формированием аневризматического расширения ВА. N. Grewal и соавт. выделили группу пациентов с ДАК, склонных к расширению ВА, которые отличались экспрессией TGF- β , фосфорилированного Smad2, MMP-9 и eNOS, на основании чего возможно прогнозировать расширение ВА в будущем [206]. Таким образом, патогенез АВА при наличии ДАК отличается от такового у больных с трехстворчатым АК, и представляется важным учитывать эти особенности при определении показаний и выборе хирургической тактики: показания к хирургической коррекции расширения аорты у лиц с ДАК должны быть более жесткими, т.е. пороговое значение диаметра ВА должно быть меньше, чем в случаях АВА, ассоциированной с трехстворчатым нормально сформированным клапаном аорты [207]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о сходных патогенетических путях аортопатии при ДАК и синдроме Марфана.

Более редкими врожденными аномалиями являются моностворчатый, четырех- и пятистворчатый АК. Моностворчатый АК (МАК) – редкая врожденная мальформация, встречающаяся в популяции приблизительно в 0,02% случаев (208). Среди пациентов, подвергающихся хирургическим операциям по поводу изолированного АС, МАК встречается в 4-5% случаев [209,210]. Как и в случае ДАК, в когорте пациентов с МАК преобладают мужчины (соотношение «мужчины : женщины» составляет 4:1). На основании наличия или отсутствия бокового прикрепления комиссур к аорте в ее проксимальной зоне выделяют 2 формы МАК: моностворчатый акомиссуральный и моностворчатый монокомиссуральный АК [211]. Клинически МАК себя проявляет обычно в возрасте от 30 до 50 лет, наиболее часто формируя АС [212,213]. Реже, по причине рано сформировавшегося

тяжелого АС, пациенты подвергаются хирургическому лечению в детском возрасте [214,215]. Как правило, площадь открытия АК в случае акомиссурального МАК меньше, чем монокомиссурального, поэтому больные с последним вариантом МАК дольше остаются асимптомными и оперируются позже [209,213]. Расширение ВА достаточно часто сопутствует МАК. Приблизительно у четверти пациентов, подвергающихся вмешательству на МАК, одномоментно устраняется аневризма ВА. Другими ассоциированными с МАК состояниями являются АН, расслоение аорты и ОАП [194,212].

Четырехстворчатый АК – еще более редкая аномалия, встречаемость его при аутопсиях составляет 0,01% [216]. В популяции встречаемость этого врожденного порока составляет 0,008-0,033%, а в разных сериях эхокардиографических исследований – 0,043% [217]. Приблизительно у 50% пациентов четырехстворчатый АК сочетается с АН (рисунок 1).

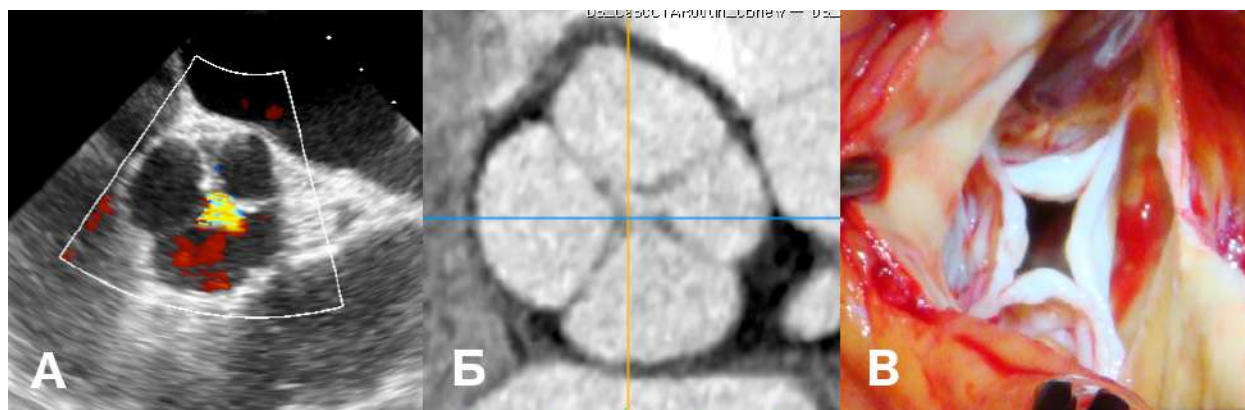


Рисунок 1 - Четырехстворчатый аортальный клапан, осложненный тяжелой аортальной недостаточностью, при чреспищеводной эхокардиографии (А), при мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием (Б), и интраоперационно (В)

При протезировании АК четырехстворчатый клапан встречается в 0,55-1,46% случаев [218]. L.E. Hurwitz и W.C. Roberts на основании размеров створок и их соотношений выделили 7 типов данной мальформации [219,220].

Еще более редкой врожденной мальформацией АК является пятистворчатый АК (рисунок 2). Первое сообщение об этой аномалии сделал J.P. Simonds в 1923 г.,

после чего было описано 6 аналогичных случаев [221,222]. Вследствие нарушенной коаптации створок АН часто сопутствует пятистворчатому АК [223-226].

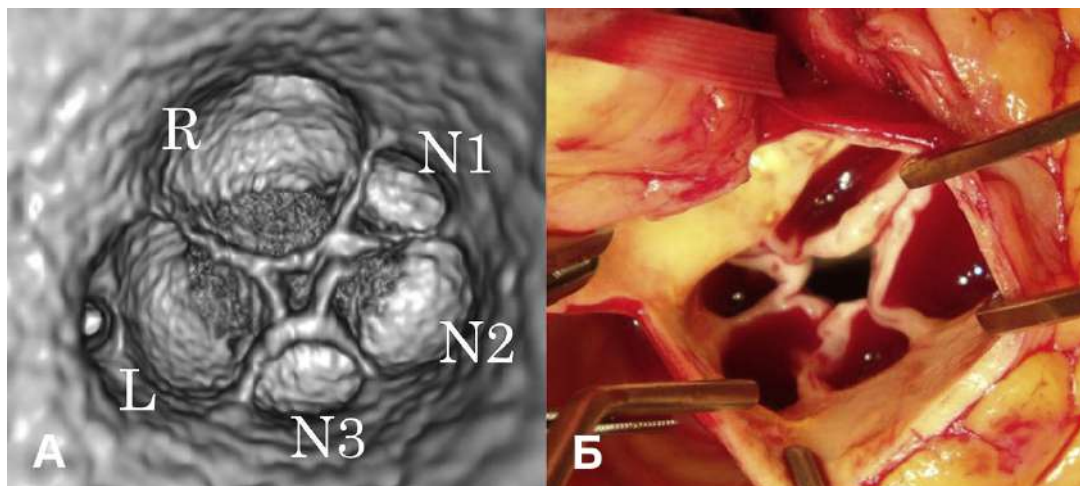


Рисунок 2 - Пятистворчатый аортальный клапан при мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием в режиме виртуальной внутриаортальной эндоскопии (А) и интраоперационно (Б) (адаптировано из Н. Кугоки и соавт., 2012) [221]. R – правая коронарная створка; L – левая коронарная створка; N1-3 – некоронарные створки.

Артериальная гипертензия, гемодинамика и жесткость стенки аорты

Общепринятым является представление об АГ как факторе риска расширения, расслоения и разрыва ВА [227]. Регулярные физические нагрузки высокой интенсивности с закономерным повышением АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и минутного объема кровообращения (МОК) могут выступать в качестве фактора, провоцирующего расширение ВА [228]. С другой стороны, результаты обследования спортсменов показывают, что сами по себе физические упражнения оказывают очень ограниченное влияние на ремоделирование корня аорты, так как верхний предел нормальных значений (99-й перцентиль) диаметра ВА составляет 40 мм у мужчин и 34 мм у женщин [229]. В ряде работ, где изучалась роль так называемого «касательного напряжения», или «напряжения сдвига» (shear stress) стенки ВА в процессе расширения последней, было показано, что при наличии пенетрирующей аортальной язвы изменения напряжение сдвига стенки аорты является значимым гемодинамическим фактором, характеризующих

структурную ломкость стенки аорты (и язвы), что определенно ведет к росту площади язвы с последующим разрывом аорты [230,231]. Как упоминалось выше, существуют определенные различия между характером пульсирующего потока крови в ВА у пациентов с трехстворчатым и бicuspidальным АК [232,233]. A.J. Barker и соавт. исследовали локальное напряжение сдвига стенки ВА пациентов с ДАК типа RL (единая коронарная створка) методом четырехмерной магнитно-резонансной томографии (МРТ) и сравнили полученные результаты с аналогичными данными здоровых субъектов, совпадающих по возрасту и размерам ВА. Было выявлено, что при ДАК типа RL вне зависимости от наличия и степени аортального стеноза (АС) поток крови (выброс) из ЛЖ эксцентричен и при контакте со стенкой ВА формирует локальные зоны высокого напряжения сдвига [234]. M.M. Bissell и соавт. подтвердили, что характер гемодинамических нарушений при различных вариантах ДАК неодинаков. По сравнению со здоровыми добровольцами, у субъектов с ДАК отмечались увеличение диаметра ВА, большее ускорение спиралевидного кровотока в ВА, бóльшие значения угла наклона систолического потока крови и показателя напряжения сдвига стенки ВА. Более выраженные нарушения кровотока в ВА наблюдались при варианте ДАК RN (единые правая и некоронарная створки) [235]. J.W. Kang и соавт. выявили ассоциации между морфологическими особенностями ДАК, наличием и степенью нарушений кровотока на АК и патологией ВА [236]. Более того, E. Girdauskas и соавт. постулируют, что природа расширения аорты у пациентов с АС строго обусловлена нарушениями гемодинамики, и клиническое течение при данной патологии, включая частоту ассоциированных с ВА неблагоприятных событий, не отличается при наличии трех- и двустворчатого АК [237,238]. На основании изучения гемодинамики ВА у пациентов с синдромом Марфана и аневризмой корня аорты G. Querzoli и соавт. установили, что важным патогенетическим фактором расширения аорты является вихреобразование. Энергия измененного за счет аортальных створок выброса крови из ЛЖ частично передается на структуры корня аорты [239]. Аналогичные данные были получены M.D. Норе и соавт., а также Kim и соавт. [240,241]. Существует предположение, что в формировании

расширения корня аорты у данной группы пациентов (и не только у них) наряду с патологией стенки аорты существенную роль играют нарушения структуры створок АК. Подтверждение этой теории можно найти в исследовании E.I. Charitos и соавт. Ими была прослежена судьба 448 пациентов с ДАК без сопутствующего расширения ВА, которым была выполнена операция Ross. Из исследования были исключены пациенты с эндокардитом и развившимися нарушениями кровотока на АК. В отдаленном послеоперационном периоде (средняя продолжительность (стандартное отклонение (СО)) наблюдения 7,5 (3,9) лет) скорость расширения ВА не отличалась от таковой в общей популяции. Авторы сделали вывод о превалировании влияния трансклапанного градиента на скорость расширения ВА над структурой стенки ВА [242].

Другие этиологические факторы расширения восходящей аорты

Эндотелий играет существенную роль в поддержании структуры сосудов и сосудистого тонуса. Одним из важнейших вазоактивных медиаторов, продуцируемых эндотелием, является оксид азота, а его эндогенным ингибитором – асимметричный диметиларгинин (АДМА). АДМА угнетает продукцию оксида азота эндотелием в концентрациях, обнаруживаемых при патологических состояниях (3-15 мкмоль/л), а при внутриартериальном введении вызывает локальный вазоспазм. Экспрессия эндотелиальной NO-синтазы (endothelial nitric oxide synthase – eNOS) может влиять на анатомию АК и аневризматическое расширение аорты [243]. При исследованиях мышей, нокаутных по генам eNOS или GATA5, было показано, что эти состояния могут быть ассоциированы с формированием ДАК [244,245]. При исследовании стенки аорты пациентов с моно- и двустворчатыми АК D. Henn и соавт. выявили значимое повышение экспрессии GATA5 и eNOS в стенке аорты пациентов с МАК по сравнению с больными с трехстворчатым клапаном аорты. Экспрессия eNOS также была значимо выше в стенке аорты больных с ДАК по сравнению с пациентами с трикуспидальным АК, и одновременно меньше аналогичного параметра для участников исследования с МАК. Кроме того, уровни экспрессии GATA5 и eNOS коррелировали с размерами

ВА. Эти находки свидетельствуют, что GATA5, возможно, путем воздействия через eNOS, играет определенную роль в формировании расширения ВА у пациентов с моно- и двустворчатым АК, а разные уровни экспрессии GATA5 и eNOS в стенке аорты больных с моно- и двустворчатым АК могут говорить о различном патогенезе данных аномалий [243]. Исследование D. Aicher и соавт. показало значимое снижение экспрессии eNOS в стенке аорты у пациентов с ДАК в сравнении с больными с трехстворчатым АК. Кроме того, у больных с ДАК наблюдалась значимая корреляция между уровнем экспрессии eNOS и максимальным диаметром ВА. У пациентов с АВА и трехстворчатым АК подобной зависимости не наблюдалось [246,247].

Состоянием, ассоциированным с формированием АВА, является гипергомоцистеинемия [248]. У пациентов с синдромом Марфана повышение уровней гомоцистеина ассоциировано с увеличением риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений или расслоения аорты. Исследования на животных моделях аневризмы аорты показали, что гипергомоцистеинемия может индуцировать значимое ремоделирование ЭЦМ вследствие стимуляции эластолиза через активацию ММП. В дополнение, гомоцистеин может напрямую воздействовать на коллаген или фибриллин-1 путем взаимодействия с внутри- или межмолекулярными дисульфидными связями и обмена дисульфидами, либо путем связывания со свободными сульфгидрильными группами. В настоящее время ведутся дальнейшие исследования роли гипергомоцистеинемии в процессе образования аневризм грудной аорты и целесообразности определения уровня гомоцистеина в клинике [249].

Комбинация этиопатогенетических факторов аневризмы ВА представляет собой не цепочку, а, скорее, головоломку (пазл), состоящий из множества компонентов. Если собрать все его компоненты воедино, то результатом будет структурно и функционально нормальная, непатологическая аорта, однако при выпадении одной или нескольких деталей целостную картинку получить будет уже невозможно. В зависимости от расположения потерянной части головоломки (в центре или у края), т.е. значимости компонента, можно ожидать влияние его

отсутствия на общее восприятие картинки и, соответственно, степень нарушений структуры ВА.

1.7. Клинические проявления и диагностика аневризм восходящего отдела аорты

Обследование пациента с АВА должно начинаться со сбора анамнеза: выявления среди родственников случаев аневризм и/или расслоений аорты, ДАК, эпизодов внезапных смертей. Осмотр включает пальпацию и аускультацию грудной клетки с целью выявления патологических артериальных пульсаций, шумов вследствие турбулентного кровотока, сравнение характеристик пульса и значений АД на руках. В большинстве случаев патологическое расширение ВА не сопровождается отличительной клинической симптоматикой [29,250]. Проявления могут возникнуть в случае аневризмы больших размеров, сдавливающей окружающие анатомические образования. Осиплость голоса, одышка и кашель могут быть следствием сдавления левого возвратного нерва, отек верхних конечностей – результатом сдавления верхней полой вены (ВПВ), а нарушенное или болезненное глотание – итогом сдавления пищевода [251-253]. Редкими проявлениями гигантских АВА являются сдавление различных отделов сердца, легочной артерии, а также правожелудочковая недостаточность [254-256].

Аортальная регургитация во многих случаях сопровождает аневризму восходящего отдела аорты. Причиной АН могут быть структурные изменения створок АК, нарушающие запирательную функцию клапана: атеросклеротические изменения створок, инфекционный эндокардит с разрушением створок, опухоли АК [257]. Редкой причиной аортальной регургитации может являться травма [258,259]. При отсутствии морфологических изменений полулунных заслонок АН может развиваться при расширении ФК АК, синусов Вальсальвы, СТС и изменении соотношений пространственных характеристик структур корня аорты [260-262]. В норме, если принять диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы за 100%, диаметр на уровне ФК АК составит 97%, а на уровне синотубулярного соединения – 81%. Таким образом, диаметр аорты на уровне СТС приблизительно на 15%

меньше такового на уровне ФК АК. Такая форма корня аорты существенно снижает нагрузку на створки клапана, предотвращая их травматизацию в систолу, а также способствует их закрытию [263,264]. В ряде исследований было показано, что важным фактором, обуславливающим возникновение АН при АВА, является расширение СТС. Следствием этого является растяжение полулунных створок, увеличение длины свободного края створки, увеличение высоты синусов, что приводит к возникновению и прогрессированию обратного тока крови на АК [265,266]. Наличие клинических проявлений аортальной регургитации при обследовании пациента с АВА также должно быть установлено [267].

Лабораторные исследования специфических маркеров заболеваний аорты в настоящее время имеют ограниченное клиническое применение и играют роль преимущественно при острых аортальных синдромах. Наиболее значимая роль в диагностике патологии грудной аорты отводится визуализирующим исследованиям.

При обнаружении патологического расширения любого отдела аорты необходимо выполнение визуализирующего исследования всех отделов последней [29]. Как при первичном выявлении, так и при планировании лечения пациента с ДАК важным является визуализирующее исследование как минимум корня и ВА [185,268,269]. Ряд исследователей считает целесообразным использовать не только абсолютные значения диаметров ВА на разных уровнях, но и индексированные по площади поверхности тела, особенно в случаях крайних значений индекса массы и площади поверхности тела [91,270-272]. Стандартная инструментальная диагностика патологического расширения ВА включает обзорную рентгенографию грудной полости, трансторакальную эхокардиографию (ТТ-ЭхоКГ), мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием либо МРТ аорты, по показаниям – позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), прямую (катетерную) ангиографию аорты и манометрию полостей сердца.

При обзорной рентгенографии грудной полости у пациентов с заболеваниями аорты приблизительно в 30-40% случаев могут выявляться аномалии ее контура и размеров. Большинство отклонений неспецифичны. Возможными находками

могут быть расширение тени средостения, области корня аорты, а также смещение трахеи от средней линии. Необходимо обращать внимание на соотношение диаметров восходящего и нисходящего отделов грудной аорты, а также наличие кальциноза в проекции аорты и АК [273,274].

ЭхоКГ является наиболее распространенным методом лучевой диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Рутинной частью эхокардиографического исследования является обследование восходящей аорты [275]. Эти неинвазивные (ТТ-ЭхоКГ) и полуинвазивные (чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ)) методы являются точными, информативными и относительно недорогими, что позволило им занять ведущее место среди методов первичной оценки ВА, контроля на этапе хирургического лечения, в госпитальном и отдаленном послеоперационном периодах, а также методов скрининга пациентов, нуждающихся в периодическом наблюдении. ЭхоКГ является одним из важнейших методов обследования пациента с патологией восходящего отдела аорты и/или АК [276-280]. Эхокардиографические критерии диагностики клапанной патологии подробно описаны в соответствующих рекомендациях [95,281-283]. Цветовое доплеровское картирование позволяет получить информацию о кровотоке. Возможности ТТ-ЭхоКГ ограничены у пациентов с аномальной конфигурацией грудной клетки, узкими межреберными промежутками, ожирением, эмфиземой легких, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), однако более точные данные о ВА и АК можно получить при ЧП-ЭхоКГ. ЧП-ЭхоКГ позволяет оценить морфологические особенности АК, анатомию ФК АК и корня аорты и играет важную роль в отборе кандидатов для клапаносберегающих вмешательств, выборе метода коррекции и контроле эффективности выполненного вмешательства [284].


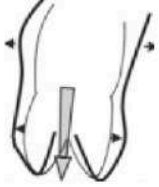
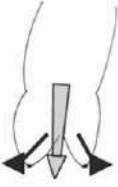



Важными компонентами УЗИ сердца и ВА являются следующие:

- Оценка анатомии ВА и измерения ее диаметров на нескольких уровнях: ФК АК, синусы Вальсальвы, СТС, собственно восходящий отдел аорты (тубулярная часть) [285,286].

- Анатомические особенности АК (трех-, дву-, моно- либо четырехстворчатый);
- Наличие или отсутствие АН;
- Оценка направления потока АН в проекциях по длинной (центральный либо эксцентричный поток) и короткой (центральная или комиссуральная) осям;
- Оценка степени АН по качественным, полуколичественным и количественным критериям [281,287].
- Оценка размеров, объемов и функции ЛЖ. У пациентов с ППТ < 1,68 м² рекомендовано использовать индексированные значения [288]. Полезными могут быть некоторые новые значения, характеризующие структуру и функцию сердца, АК и ВА, получаемые при трехмерной ЭхоКГ, тканевой доплерографии (скорость деформации, жесткость стенки аорты) [289,290].
- ЧП-ЭхоКГ (до операции либо интраоперационно) выполняется для более точной оценки анатомии корня, ВА, створок АК, степени их морфологических изменений, механизма и степени АН, а также контроля эффективности выполненного вмешательства.

Для планирования хирургического вмешательства и определения возможности клапаносохраняющей коррекции целесообразно проанализировать механизм формирования АН [276]. Выделяют 3 типа АН: первый (нормальные створки АК, нарушенная коаптация вследствие расширения ВА, центральная струя регургитации), второй (пролапс створок АК и эксцентричный поток регургитации) и третий (деформация и ретракция створок АК с формированием центрального либо эксцентричного потока регургитации). L. de Kerchove и G. El Khoury расширили данную классификацию с позиции выбора метода коррекции АН (таблица 6) [291].

Таблица 6. Функциональная классификация аортальной недостаточности (адаптировано из L. de Kerchove и G. El Khoury, 2013) [291]

Класс АН	Тип I				Тип II Пролапс створок	Тип III Рестрикция створок
	Нормальная подвижность створок, расширение ФК АК либо перфорации створок					
	Ia	Ib	Ic	Id		
Механизм						
Метод коррекции (первично)	Пластика СТС НП аорты	Сохранение АК: <i>Ремплантация либо ремоделирование с СКА</i>	СКА	Пластика заплатой <i>Ауто-либо ксено-перикард</i>	Устранение пролапса <i>Пликация Резекция Пластика свободного края Ресуспензия Пластика заплатой</i>	Пластика створки <i>Декальцинация Пластика заплатой</i>
Метод коррекции (вторично)	СКА		Пластика СТС	СКА	СКА	СКА

Примечания. АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; НП – надкоронарное протезирование, СКА – субкомиссуральная аннулопластика; СТС – синотубулярное соединение; ФК – фиброзное кольцо.

«Золотым стандартом» диагностики большинства заболеваний грудной аорты является МСКТ, нативная и с введением контрастного препарата (МСКТ-ангиография) [14,292-296]. Необходимость прецизионной предоперационной диагностики и контроля результатов лечения обосновывает высокие требования к детализации изменений, выявляемых при патологии аорты. Для адекватной оценки ВА при МСКТ-ангиографии и уменьшения числа артефактов важное значение имеет получение изображений, синхронизированных с электрокардиограммой (ЭКГ). МСКТ, кроме оценки анатомии аорты, позволяет уточнить морфологические особенности АК, степень и распространенность кальциноза его створок [297-300]. Дополнительно этот метод может использоваться для оценки

степени кальциноза коронарных артерий, а при введении контрастного препарата и синхронизации с ЭКГ возможна визуализация стенозов коронарного русла [301-303]. Рутинная МСКТ-коронарография позволяет обнаружить ранее не выявлявшиеся некоронарогенные заболевания сердца и другие патологические состояния. С. Ego1 и соавт. проанализировали результаты 2096 МСКТ-коронарографических исследований: в 8,3% случаев были выявлены ранее неизвестные заболевания, из которых 12% потребовали срочного или планового хирургического либо интервенционного лечения, 69,5% - пристального наблюдения или дообследования, и лишь 18,5% находок были клинически незначимы [304]. Недостатками МСКТ-ангиографии являются необходимость введения йодсодержащего контрастного препарата, который может провоцировать аллергические реакции или развитие почечной недостаточности, а также лучевая нагрузка.

Весьма информативным методом диагностики заболеваний аорты является МРТ, позволяющая с достаточной для принятия клинических решений точностью оценивать размеры аорты, наличие и протяженность ее расширений и расслоений, взаимоотношения с окружающими структурами, наличие тромбов, зон атеросклероза (кальциноза), интрамуральных гематом. Также МРТ может быть использована для оценки степени и характеристик АН. МРТ является приемлемой альтернативой МСКТ-ангиографии аорты в плановых ситуациях обследования пациентов с подозрением на заболевание аорты. Преимуществами МРТ являются отсутствие лучевой нагрузки и введения йодсодержащих контрастных препаратов [305-308]. При использовании современных магниторезонансных томографов имеется возможность выполнять исследование с ЭКГ-синхронизацией и получать трехмерные реконструкции [234,309-311]. МРТ может применяться в качестве инструмента контроля в отдаленном послеоперационном периоде, однако показания к (ре)операции предпочтительнее формулировать на основании МСКТ-ангиографии. К ограничениям относятся меньшая доступность, сложность выполнения при острых ситуациях, более длительное время (по сравнению с МСКТ), необходимое для получения изображения, не всегда оптимальная

детализация изображений, а также существенно ограниченные возможности построения реконструкций после завершения процесса исследования [312,313]. Чувствительность и специфичность этого метода может быть такой же или выше, чем у КТ и ЭхоКГ, однако разброс в определениях диаметра восходящей аорты на основании МРТ может достигать 2-3 мм, что может значимо влиять на выбор тактики ведения пациента.

Принцип ПЭТ основан на распределении аналога глюкозы ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ), который захватывается гиперметаболическими (воспалительными) клетками. Этот метод может быть использован для диагностики зон воспаления в магистральных сосудах. ПЭТ может быть комбинирована с МСКТ высокого разрешения. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ может быть использована для оценки степени вовлечения аорты в воспалительное сосудистое заболевание (артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит), выявления инфицирования протеза аорты, контроля динамики воспалительных проявлений на фоне лечения [314-316]. В настоящее время ПЭТ в рутинной диагностике и лечении заболеваний аорты имеет весьма ограниченное применение [317,318].

Прямая (катетерная) аортография длительное время оставалась «золотым стандартом» диагностики патологии грудной аорты. Классическая аортография позволяет визуализировать просвет аорты, ее боковые ветви и коллатерали, и дать достаточно точную информацию об анатомии и размерах аорты, однако патология стенки аорты и выполненные тромботическими массами расширения аорты могут остаться незамеченными [310,319,320]. Положительными моментами данного метода диагностики являются возможности дополнительно оценить функциональные характеристики клапанов сердца и ЛЖ, а по завершении диагностической процедуры провести транскатетерную лечебную манипуляцию. Относительным противопоказанием для инвазивной аортографии является острое расслоение аорты. Вследствие необходимости катетеризации магистральных артерий данный метод связан с риском ряда осложнений: тромбоэмболий, острой артериальной ишемии конечностей, формирования пульсирующих гематом и артериовенозных фистул зоны пункции. Патологические изменения структуры

стенки ВА могут приводить к развитию таких тяжелых осложнений, как острое расслоение и разрыв аорты, во время выполнения инвазивной аортографии и/или коронароангиографии [29,321,322].

При АВА и планируемом хирургическом лечении для исключения стенозирующего поражения коронарного русла показано выполнение коронароангиографии в следующих ситуациях: возраст старше 40 лет, анамнез ИБС, признаки ишемии миокарда (типичный болевой синдром, результаты неинвазивных исследований), фракция выброса (ФВ) ЛЖ <50%, один и более фактор риска ИБС [267]. В качестве альтернативы инвазивному исследованию коронарных артерий может использоваться МСКТ-коронароангиография. Инвазивное определение давлений в полостях сердца, измерение параметров центральной гемодинамики, оценка степени нарушений кровотока на клапанах и функции ЛЖ требуется в случаях недостаточно информативных неинвазивных исследований либо расхождения результатов последних с клиническими данными. Учитывая риск возможных осложнений, рутинное выполнение инвазивной манометрии одновременно с коронароангиографией не рекомендуется. В случае, если основным показанием к хирургическому вмешательству является легочная гипертензия, то результаты ЭхоКГ должны быть подтверждены при прямой (катетерной) манометрии.

Асимптомным пациентам с расширением $ВА \geq 40$ мм вне зависимости от наличия и вида патологии АК визуализирующие исследования грудной аорты и АК должны выполняться не реже чем 1 раз в год. В случае, если диагноз расширения аорты либо порока АК установлен впервые, или по сравнению с данными предыдущих исследований отмечается прогрессия расширения аорты, размеров ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ, целесообразно сократить интервал между исследованиями до 3-6 месяцев. Прогрессия расширения аорты ≥ 3 мм должна быть подтверждена данными МСКТ-ангиографии либо МРТ [29]. Контрольное визуализирующее исследование аорты после открытого хирургического либо эндоваскулярного ((thoracic) endovascular aortic repair – (T)EVAR) вмешательства для исключения ближайших осложнений должно быть выполнено не позднее чем через 1 месяц

после операции. Контрольные исследования необходимо повторить через 6 и 12 месяцев, а затем ежегодно. При консервативном лечении патологии аорты повторное визуализирующее исследование должно быть выполнено через 6 месяцев после установления первоначального диагноза. При диаметре грудной аорты в области максимального расширения от 45 до 55 мм целесообразно выполнение визуализирующих исследований каждые 6-12 месяцев. Обследование родственников первой линии пациентов с заболеваниями аорты рекомендовано при синдромной патологии (синдромах Марфана, Элерса-Данло и др.). Дискутабельным вопросом является необходимость такого обследования при патологии ВА другой этиологии. Вероятно, оно является целесообразным в случае заболевания аорты, ассоциированным с ДАК, также аневризмы аорты в сочетании с мутациями генов $TGF\beta R1/2$, $COL3A1$, $ACTA2$, $MYH11$ [28,267]. В случае развития расширения, аневризмы и/или расслоения грудной аорты как минимум у одного родственника первой линии пациента с аневризмой либо расслоением грудной аорты, целесообразно обследование родственников второй линии [323]. При обследовании и лечении пациентов с семейным анамнезом аневризм либо расслоений грудной аорты оправданными могут быть консультация генетика и поиск мутаций генов $ACTA2$, $TGF\beta R1/2$, $MYH11$ [36,43,324-327].

Для объективной оценки риска хирургической коррекции разработано несколько шкал, и наиболее часто применяемыми являются EuroSCORE II (<http://www.euroscore.org/calc.html>) и шкала Общества Торакальных Хирургов (Society of Thoracic Surgeons – STS score, <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/>). Данные шкалы позволяют с приемлемой точностью оценить риски интра- и ближайших послеоперационных осложнений у пациентов с ИБС и/или патологией клапанов сердца, однако определение периоперационных рисков у больных с заболеваниями ВА не всегда может быть точным [328-330]. Одной из тенденций последних лет является увеличивающаяся доля пациентов пожилого и старческого возраста. Естественно, эти категория пациентов отличается повышенными рисками осложнений и неблагоприятных исходов, и их предоперационная оценка стандартными калькуляторами (EuroSCORE II, STS score) не всегда адекватна

[331]. Для улучшения оценки рисков хирургического лечения данной группы пациентов были разработаны шкалы так называемой хрупкости (frailty score), учитывающие особенности возрастных пациентов (<https://www.nscphealth.co.uk/edmontonscale-pdf>, <https://www.johnshopkinssolutions.com/solution/frailty/>).

При планировании лечения пациента с заболеванием аорты большую роль играет мультидисциплинарная команда специалистов (Heart Team), всесторонне оценивающая исходные данные и вырабатывающая оптимальную тактику ведения. Главной целью деятельности специализированных центров (клиник) является обеспечение высокого качества диагностики и лечения заболеваний аорты. Это достигается непрерывным медицинским образованием персонала, сочетанием клинической и научной деятельности, а также путем увеличения объемов оказываемой помощи. В условиях большого объема выполняемых операций и хороших результатов последних возможно эффективное внедрение в практику технических приемов и методик, характеризующихся крутой кривой обучения [287].

1.8. Наблюдение и медикаментозное лечение при расширении восходящего отдела аорты

Общий подход к лечению пациентов с заболеваниями аорты заключается в максимально возможном устранении факторов риска как аортопатий, так и сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Важным является отказ от курения: в частности, при аневризме брюшной аорты эта вредная привычка способствует ускорению расширения аорты приблизительно на 0,4 мм/год [332]. Основной целью медикаментозного лечения при заболеваниях аорты является снижение сократительной функции сердца и АД, что, в свою очередь, уменьшает эффект деформирующего напряжения, воздействующего на аорту. Значения АД при ежедневных изменениях не должны превышать 140 и 90 мм рт.ст. [333]. Дискутабельным является вопрос определения максимального уровня физической активности при расширении восходящего отдела аорты у пациентов с

двустворчатым и трехстворчатым клапаном аорты. Результаты рандомизированных либо крупных нерандомизированных исследований на этот счет отсутствуют. Существуют рекомендации ограничивать изометрические нагрузки [334]. Оправданным можно считать ограничения физической активности, контроль ЧСС и АД у пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Общей является рекомендация исключить спортивные соревнования, физические упражнения, связанные с подъемом тяжестей и контактные виды спорта; приемлемы неинтенсивные спортивные упражнения [29]. При сочетании ДАК и расширения ВА ≥ 50 мм женщинам рекомендуется воздерживаться от беременности с целью снижения риска расслоения и разрыва ВА [335].

Медикаментозное лечение при хронической тяжелой АН призвано облегчить симптоматику и применяется как до операции, так и в послеоперационном периоде, особенно в случае больных с ХСН и АГ. Основными группами препаратов являются иАПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину-2 (АРА2) и бета-адреноблокаторы (БАБ) [336,337]. При синдроме Марфана и расширении аорты, по данным некоторых исследований, профилактическое применение БАБ, иАПФ и АРА2 может снижать темп расширения аорты и/или риск развития осложнений, однако результаты исследований неоднозначны [338-340]. В исследовании V. Phomakaу и соавт. сравнивались эффекты терапии БАБ и иАПФ на размеры ВА у 67 детей с синдромом Марфана. Средний возраст (стандартное отклонение (СО)) пациентов при включении в исследование составил 13 (10) лет, средняя продолжительность (СО) наблюдения – 7,6 (5,8) лет. Прием БАБ был ассоциирован с сохранением нормальных размеров ВА, тогда как на фоне терапии иАПФ наблюдалась прогрессия расширения аорты [341]. В.S. Brooke и соавт. получили противоположный результат: у детей с синдромом Марфана на фоне приема иАПФ (лозартан) наблюдалось значимое уменьшение скорости расширения ВА [342]. Кроме того, прием БАБ у пациентов, подвергающихся хирургическому лечению по поводу АВА, ассоциирован со снижением скорости расширения аорты и вероятности неблагоприятных событий, связанных с ВА [343]. Общепринятыми являются рекомендации назначать БАБ и/или лозартан пациентам с синдромом

Марфана и ДАК как до, так и после операции [344-346]. Доказательства эффективности БАБ, иАПФ и АРА2 при поражениях аорты другой этиологии отсутствуют. Имеются данные об уменьшении темпа расширения аорты атеросклеротического генеза на фоне приема статинов [347,348]. Новым направлением профилактической терапии аневризм аорты могут стать препараты, избирательно действующие на звенья патогенетических цепей формирования аортопатии. Так, таргетная делеция генов ГМК *Vsm1* и *PPAR γ* предотвращает формирование аневризмы брюшной аорты у мышей [349,350]. Перспективными в лечении пациентов с синдромом Марфана могут стать ERK- и JNK1-ингибиторы. Известно, что неканонический (Smad-зависимый) TGF β -сигналинг является серьезным фактором, влияющим на патологию аорты мышинной модели синдрома Марфана. Ингибирование сигнальных путей ERK1/2 либо JNK1 является потенциальной мишенью для медикаментозной терапии [160].

1.9. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела аорты

Хирургическое лечение аневризм грудного отдела аорты является сложнейшим разделом кардиоторакальной хирургии и представляет собой своеобразный «вызов» хирургу. Определение показаний к хирургическому лечению патологического расширения ВА основывается прежде всего на оценке ее максимального диаметра. В начале двухтысячных годов J.A. Elefteriades, R.R. Davies и соавт. провели крупное исследование, целью которого было оценка рисков неблагоприятных событий, ассоциированных с ВА, у пациентов с расширениями ВА различной степени. Пороговым значением, по достижении которого существенно возрастала встречаемость расслоения, разрыва аорты и внезапной смерти, оказался диаметр ВА 60 мм и более. Среди больных с диаметром ВА от 5 до 6 см кумулятивный показатель наступления перечисленных неблагоприятных событий составил 11,8%, а при диаметре аорты более 6 см – 15,6%. Кроме того, авторы для улучшения определения индивидуального риска ассоциированных с ВА осложнений предложили использовать показатели диаметра аорты, индексированные к ППТ. Исследователи показали, что при значении индекса

диаметра $BA > 4,25 \text{ см/м}^2$ вероятность ее расслоения, разрыва и внезапной смерти составляет около 20% в течение 1 года [18,125,270,351].

В литературе можно встретить дополнительную характеристику расширения аорты – Z-индекс, или Z-score. В данном контексте Z-индекс характеризует отклонение результата какого-либо измерения анатомического или физического параметра от среднего, и выражается в единицах СО. Другими словами, он отражает, сколько СО при конкретном измерении лежит выше или ниже среднего для популяции (диаграмма 2). Z-индекс вычисляется по формуле: $Z = (\chi - \mu) / \sigma$, где χ – полученный результат измерения, μ – ожидаемый результат измерения (среднее значение в популяции), σ – СО для популяции [352]. Z-индекс используется для дополнительной оценки различных параметров аорты и принятия решения о тактике ведения [353]. При продленном наблюдении пациента с пограничным расширением аорты и выполнении серии визуализирующих исследований Z-индекс может быть полезен для оценки степени прогрессии аортопатии и положительного (или нет) влияния медикаментозного лечения. Альтернативой Z-индексу являются перцентили, однако они менее чувствительны к изменениям размеров корня аорты, особенно в случае крайних значений [352]. Например, если у гипотетического пациента с ППТ = $1,87 \text{ м}^2$ наблюдается расширение корня аорты с 3,56 до 3,69 см (на 1,3 мм), то перцентиль увеличивается с 99 до 99,7. Рост соответствующего значения Z-индекса с +2,33 до +2,75 более нагляден. Z-индекс позволяет оценивать расширение (аорты) за пределами перцентилей и стандартизировать измерения (354). Z-индекс чаще применяется у детей, чем у взрослых пациентов. Существует несколько онлайн-калькуляторов для расчета Z-индекса. В калькуляторе ресурса <http://zscore.chboston.org> для расчета Z-индекса используется база данных с 2014 г. Калькулятор www.parameterz.com объединяет массив данных, полученных в множестве небольших исследований. Для расчета Z-индекса пациентов с синдромом Марфана на веб-сайте Фонда Марфана доступен соответствующий калькулятор (www.marfan.org/dx/zscore). Кроме того, для платформы iOS существует удобное приложение Cardio Z, с помощью которого можно рассчитать Z-индекс. Тем не менее, у Z-индекса есть недостатки.

Факторами, могущим значимо повлиять на результат расчета, является некорректное определение ППТ, неудачно выбранная для этого формула, а также использование несоответствующих реальной картине данных о популяции. Имеется определенный дефицит информации о различных показателях, характеризующих сердечно-сосудистую систему [355-357]. Для будущего успешного использования Z-индекса важным является накопление большого объема данных о населении, не имеющем патологии аорты [358].

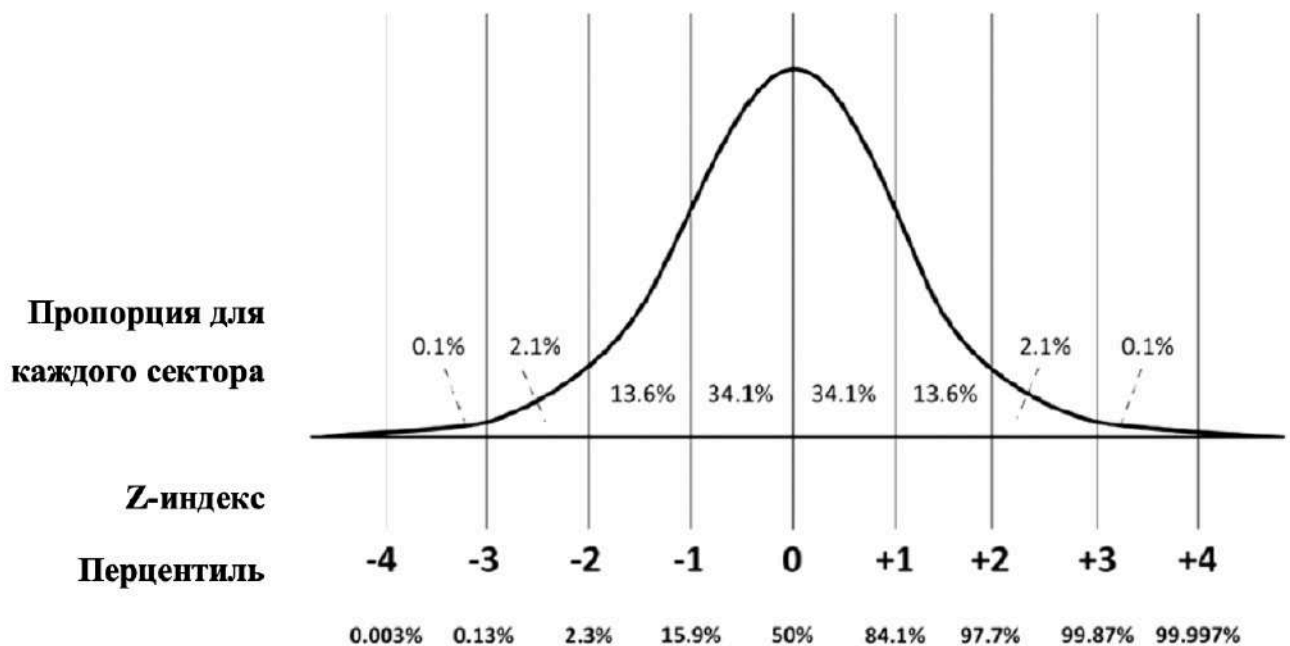


Диаграмма 2 - Взаимосвязь между Z-индексом и перцентилями в условиях нормального распределения; крайние значения перцентилей (больше трех стандартных отклонений от среднего) существенно не меняются, в то время как Z-индекс достаточно чувствителен для отражения изменений (адаптировано из Н. Chubb и J.M. Simpson, 2012) [352]

Дополнительными факторами, влияющими на тактику ведения пациента, являются синдромные формы заболеваний аорты, наличие ДАК, семейный анамнез аневризм, расслоений аорты и внезапной смерти, скорость расширения аорты в течение определенного временного промежутка. Рекомендации принимать во внимание рост и вес пациентов при определении лечебной тактики постулируются главным образом в отношении ассоциированной с соединительнотканскими дисплазиями патологии аорты [29,359,360].

Согласно Рекомендациям Европейского Кардиологического Общества и Европейской Ассоциации Кардиоторакальной Хирургии (European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery – ESC/EACTS) по лечению клапанных пороков сердца 2012 г., а также Рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний аорты ESC 2014 г., протезирование ВА абсолютно показано при ее максимальном диаметре 55 мм у пациентов с трехстворчатым АК и ДАК без дополнительных факторов риска, а также при отсутствии данных за наличие соединительнотканых дисплазий и/или мутаций рецепторов TGF β R1/2 (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C). У больных с синдромом Марфана вмешательство на восходящей аорте показано при диаметре последней ≥ 50 мм (класс I, уровень доказанности C), либо ≥ 45 мм в сочетании с факторами риска: семейный анамнез аневризм и/или расслоений аорты, скорость расширения аорты >3 мм/год, тяжелая аортальная либо митральная регургитация, планируемая беременность (класс IIa, уровень C). В предыдущей редакции Рекомендаций протезирование ВА при синдроме Марфана без дополнительных факторов риска было рекомендовано больным с максимальным диаметром аорты 45 мм. Целесообразность этого подхода не была подтверждена клиническими исследованиями, и значение порогового диаметра аорты было сдвинуто в большую сторону [361]. Для пациентов с ДАК и дополнительными факторами риска (коарктация аорты, АГ, семейный анамнез расслоений аорты, прогрессия расширения аорты более чем на 3 мм в течение 12 месяцев) пороговое значение диаметра аорты для принятия решения в пользу хирургического лечения составляет 50 мм (класс IIa, уровень доказанности C) [29,196,267,362]. Подход к лечению пациентов с марфаноидной внешностью должен быть таким же, как к больным с синдромом Марфана. В случае АВА, ассоциированных с синдромами Элерса-Данло, Лойеса-Дитца и других, пороговые значения максимального диаметра аорты должны быть еще ниже: в подобных случаях хирургическое лечение рекомендовано при диаметре аорты >42 мм [363-365]. Кроме того, пороговые значения максимального диаметра аорты могут быть снижены при гемодинамически значимом пороке АК, требующем коррекции, у пациентов с

небольшой ППТ, быстрой прогрессией расширения аорты, при планировании беременности. В частности, при ассоциированной с синдромом Тернера АВА протезирование последней показано при значении ее индексированного к ППТ диаметре $\geq 27,5$ мм/м² [366,367]. В случае пограничных значений максимального диаметра аорты дополнительно рекомендуется принимать во внимание индивидуальные предпочтения пациента. Протезирование дуги аорты показано по достижении ею диаметра 55 мм (класс Па, уровень доказанности С). Одномоментное вмешательство на дуге аорты может обсуждаться при операции на восходящем отделе аорты (класс Пб, уровень доказанности С). При изолированном расширении дуги аорты диаметром < 40 мм целесообразным является наблюдение и регулярный ежегодный контроль (МСКТ-ангиография аорты). Симптомная (сопровождающаяся осиплостью голоса, дисфагией, одышкой, болями в груди или спине) аневризма дуги аорты является показанием к хирургической коррекции. При расширении корня аорты ≥ 55 мм рекомендуется его протезирование вне зависимости от наличия и степени нарушения функции АК [368]. В случае порока АК, требующего хирургической коррекции, и расширения ВА, показания к сочетанному вмешательству на АК и ВА могут обсуждаться при диаметре последней ≥ 45 мм [29,267]. Рекомендации Фонда Американского Кардиологического Колледжа / Американской Ассоциации Сердца / Американской Ассоциации Торакальной Хирургии /... (American College of Cardiology Foundation / American Heart Association / American Association for Thoracic Surgery /... - ACCF/АНА/ААТС/...) по диагностике и лечению пациентов с заболеваниями грудной аорты 2010 г., а также Рекомендации АНА/АСС по лечению пациентов с заболеваниями клапанов сердца 2014 г. мало отличаются от рекомендаций ESC/EACTS 2012 г. и ESC 2014 г. Согласно Американским рекомендациям, у пациентов с синдромными АВА протезирование аорты показано при ее диаметре 4,0-5,0 см. Критерий скорости расширения аорты $> 0,5$ см/год, при достижении которой устанавливаются показания к хирургическому лечению при диаметре восходящей аорты менее 55 мм, более мягкий в сравнении с Европейскими рекомендациями ($> 0,3$ см/год). С другой стороны, при хирургической коррекции

порока АК рекомендуется выполнять сочетанное вмешательство на ВА при ее диаметре $\geq 4,5$ см в случаях как двустворчатого, так и трехстворчатого АК [28,369]. Дополнения и обновления Рекомендаций АНА/АСС по лечению пациентов с заболеваниями клапанов сердца 2017 г. включают изменения рекомендуемых схем антибактериальной терапии септического эндокардита, антикоагулянтной терапии, тактики ведения пациентов с первичной и вторичной митральной регургитацией, а также больных с протезированными клапанами сердца. Значимых изменений в Рекомендациях АСС/АНА 2017 г., а также Рекомендациях ESC по ведению пациентов с клапанной патологией сердца 2017 г. касательно диагностики и лечения заболеваний восходящего отдела аорты не произошло [370,371].

Главной задачей хирургического лечения аневризмы аорты является предотвращение ее расслоения и/или разрыва. Методология хирургического лечения АВА складывается из двух компонентов: подлежащей коррекции области распространения АА, и степени вовлечения АК в патологический процесс. Следовательно, методологически правильным является выделение двух групп пациентов: первой – больных с аневризмами корня аорты, у которых всегда имеется вовлечение в патологический процесс области синусов Вальсальвы и СТС, и второй – больных с аневризмами собственно восходящего отдела аорты. Как следствие, в первой группе нередко является гемодинамически значимый порок АК, во многих случаях возникающий вследствие патологических изменений в клапанно-аортальном комплексе корня аорты (как правило, это АН). В случае же второй группы порок АК может быть параллельно формирующимся, возникшим раньше (чаще) или позже (реже) образования расширения ВА, не иметь четкой механической причинно-следственной связи с АВА, но нередко сопутствовать последней; в первую очередь это относится к ДАК. Основными подходами к хирургическому лечению АВА является надкоронарное протезирование (НП) ВА, сочетанное НП ВА и АК с оставлением зоны синусов Вальсальвы, замещение ВА и АК клапаносодержащим протезом (операция Bentall – De Bono), протезирование корня и ВА биокондуитом (операция Ross, применение гомографта либо

бескаркасного биопротеза), протезирование корня и ВА с сохранением АК (операция David – реимплантация АК, операция Yasoub – ремоделирование АК).

АВА, локализующиеся дистальнее синотубулярной зоны, как правило, требуют только замещения линейного участка ВА линейным же сосудистым протезом. Супракоронарное протезирование ВА впервые было описано М. De Bakey. Данный метод технически несложен, демонстрирует хорошие ближайшие и отдаленные результаты, летальность в госпитальном периоде составляет 0-6% [372,373]. Ограничением является невозможность использования этого метода при распространенной АВА. Нередким является сочетание аневризмы тубулярной части ВА с расширением СТС, сохранной зоной синусов Вальсальвы, створками и ФК АК, и результирующей АН. В такой ситуации протезирование ВА от уровня СТС и дистальнее в большинстве случаев позволяет эффективно восстановить запирательную функцию АК. В десятилетний срок после подобных вмешательств частота рецидивов АН составляет около 20% и, как правило, связана с прогрессированием расширения зоны корня аорты [374,375].

Пациентам с аневризматическим расширением синусов Вальсальвы и тубулярного отдела ВА (в том числе ассоциированным с синдромами Марфана, Лойеса-Дитца, Элерса-Данло) рекомендуется выполнять протезирование корня и ВА с реимплантацией АК (операция David), а при невозможности – операцию Bentall – De Bono [29,376-378]. В условиях распространенного фиброза, кальциноза АК, а также разрушения полулунных створок вследствие инфекционного поражения вероятность выполнения эффективного клапаносохраняющего протезирования ВА невысока, и в таких случаях хирург оказывается перед выбором типа протеза АК. Операция одномоментного протезирования АК, корня и тубулярной части ВА была впервые предложена Н. Bentall и А. De Bono в 1968 г. Эти хирурги использовали сосудистый протез и шариковый протез АК, которые сшили интраоперационно [379]. В настоящее время доступны различные клапаносодержащие протезы корня аорты (кондуиты), содержащие как механические, так и биологические протезы клапанов сердца, и изготавливаемые фабричным способом. Частота клапан-ассоциированных осложнений при

операциях Bentall – De Bono не отличается от таковой после операций протезирования АК [380-382]. Ряд исследователей рекомендует при выполнении хирургической коррекции в условиях септического эндокардита использовать криосохраненные аллографты, однако они намного менее доступны, чем синтетические протезы с механическими либо биологическими протезами клапанов [381]. Возможным вариантом является использование клапаносодержащего кондуита из ксеноперикарда [383,384]. Главным критерием для выбора механического или биологического протеза клапана сердца является возраст пациента [267,369,370]. Устойчивой тенденцией последнего времени является расширение использования биологических протезов клапанов сердца в когорте более молодых пациентов. Положительные и отрицательные стороны использования механического протеза в аортальной позиции общеизвестны. Несомненно, позитивными являются стойкость механического протеза клапана к механическому износу, хорошая доступность протезов клапанов, простота имплантации и относительно невысокая стоимость. Отрицательными аспектами являются необходимость пожизненного приема антикоагулянтов (и, соответственно, постоянного мониторинга показателей свертывающей системы крови), риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений, вероятность развития септического эндокардита протезированного клапана, существенные ограничения при планировании беременности. Нельзя забывать о риске пациент-протезного несоответствия и необходимости подбора протеза с эффективной площадью открытия (ЭПО), соответствующей должной для конкретного пациента [385,386]. Для некоторых пациентов с механическими протезами клапанов сердца проблемой становится звук работающего клапана. Биологические протезы клапанов сердца не требуют постоянного приема антикоагулянтов, доступны, относительно недороги, возможно, ассоциированы с меньшим риском инфекционного эндокардита протезированного клапана, однако срок их функционирования ограничен. Основными биокондуитами, применяемыми в мире в настоящее время при операции Bentall – De Bono, являются Freestyle Root (Medtronic), BioValsalva (Vascutek) и Mitroflow Valsalva (Sorin) [387-389]. В

доступной литературе имеется информация о результатах применения первых двух устройств, кондуит же Mitroflow Valsalva остается малоизученным; имеются лишь сведения о входящем в его состав биопротезе Mitroflow. По разным данным, при имплантации кондуитов Freestyle Root и BioValsalva госпитальная летальность составляет 3,9 – 9,3% и 0 – 8%, соответственно. Свобода от реопераций после протезирования корня аорты клапаносодержащими протезами Freestyle Root и BioValsalva оценивается на уровне 64-100% и 94-100%, соответственно, выживаемость – 35-78% и 55-100%, соответственно, при продолжительности наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде 5 – 15 и 1,5 – 8 лет [390-396]. По данным разных авторов, госпитальная летальность после операции Bentall – De Bono составляет 3-6% [330,373,381,397-401]. Результаты операции Bentall – De Bono при АВА с сопутствующим трехстворчатым либо бicuspidальным АК значимо не различаются; госпитальная летальность сопоставима с операциями изолированного протезирования АК, а осложнения в отдаленном послеоперационном периоде нечасты [402]. Т. Nishida и соавт. представили более чем 20-летний опыт операций Bentall – De Bono с использованием кондуита с механическим протезом АК. Госпитальная летальность составила 2,8%, актуарная выживаемость – 43%, свобода от клапан-ассоциированной летальности – 85%. Показательно, что при сравнении данных показателей с аналогичными, полученными при анализе результатов изолированного протезирования АК по поводу АН, статистически значимых различий получено не было: соответствующие значения составили 0,78%, 50% и 68% [403]. В отдаленные сроки основной причиной реопераций становится структурное разрушение биопротеза. Здесь худшие показатели демонстрируют гомографты: в то время как 8-летняя свобода от дисфункции АК после имплантации протеза Freestyle оценивается на уровне 86%, 8-10-летняя свобода от структурных разрушений АК и реоперации после протезирования корня аорты гомографтом составляет лишь 37-47% [397,398,404]. Тем не менее, отдельные исследования демонстрируют отсутствие различий в частоте ближайших, отдаленных осложнений и повторных операций в

отдаленные сроки при использовании как механических, так и биокондуитов для протезирования АК и корня аорты [388,405].

Одним из решений проблемы коррекции АН без использования искусственного клапана является операция Ross. В 1967 г. Donald Ross впервые выполнил аутотрансплантацию пульмонального клапана в аортальную позицию, что позволило по-новому взглянуть на возможности лечения пациентов с патологией корня аорты и АК [406]. Аутографт легочной артерии демонстрирует прекрасные гемодинамические характеристики, функционирует в течение длительного времени, ассоциирован с низким риском тромбоэмболических и инфекционных осложнений [407-409]. Недостатками операции Ross являются ее техническая сложность, узкие показания к выполнению, сложности с подбором оптимальных кандидатов для хирургического лечения данным методом. Кроме того, при аневризме корня аорты, распространяющейся дистальнее СТС, требуется протезирование измененного отдела аорты, что может быть выполнено с синтетическим либо ксеноперикардальным протезом [408,410]. Наиболее частыми поздними осложнениями операции Ross являются расширение легочного аутографта, в ряде случаев приводящее к формированию АН, а также «ложные» аневризмы анастомозов [411-414]. В целом, при использовании этого метода хирургической реконструкции корня аорты в клиниках с достаточным опытом наблюдаются весьма позитивные непосредственные и отдаленные результаты. Так, J.W. Brown и соавт. суммировали опыт 79 операций Ross, выполненных в период с 1993 по 2013 гг. пациентам возрастом от 10 до 20 лет. Госпитальная летальность отсутствовала; выживаемость в 10-летний срок после операции составила 97%, в 20-летний – 73%. В отдаленные сроки было реоперировано 22% больных, и наиболее частым поводом к реоперации была прогрессирующая дилатация легочного аутографта [415]. Сравнительная характеристика механических, биологических протезов клапанов сердца и легочного аутографта представлена в таблице 7.

Таблица 7. Особенности заместителей аортального клапана

Тип протеза	Описание	Преимущества	Недостатки	Длительность работы
Механический	Дисковый моностворчатый Дисковый двустворчатый	Относительно большая ЭПО Относительно невысокий градиент давления Высокая прочность Легкость имплантации	Необходимость приема антикоагулянтов Шум при работе	Пожизненно
Биологический протез каркасный	Свиной Перикардиальный	Большая ЭПО Низкий градиент давления Невысокий риск ТЭО	Возможность дегенерации клапана Высокий профиль протеза	~ 15 лет
Биологический протез бескаркасный	Свиной Гомографт корня аорты	Максимальная ЭПО Низкий градиент давления Низкий риск ТЭО	Технические сложности при имплантации Возможность дегенерации протеза Ограниченная доступность	~ 15 лет
Аутографт	Клапан легочной артерии (операции Росса)	Максимальная ЭПО Низкий градиент давления Низкий риск ТЭО Низкий риск инфекционных осложнений Возможность роста	Технические сложности при имплантации Необходимость вмешательства на двух клапанах	~ 20 лет

Примечания. ТЭО – тромбэмболические осложнения; ЭПО – эффективная площадь открытия.

Поздними клапан-ассоциированными осложнениями являются [102,183,260,381,383,400,416-419]:

- тромбэмболические осложнения (биопротезы – 1% в течение 1 пациенто-года; механические протезы – 2% в течение 1 пациенто-года)

- геморрагические осложнения (биопротезы – 0,3% в течение 1 пациенто-года; механические протезы – 2-3% в течение 1 пациенто-года)
- структурное разрушение клапана (риск обратно пропорционален возрасту пациента; при имплантации современного биопротеза свобода от разрушения в течение 12 лет составляет около 90%; резкий рост данного показателя наблюдается через 15 лет после имплантации)
- эндокардит протезированного клапана (свобода от данного события составляет 90-95% в 20-25-летний срок после вмешательства)
- гемолиз (редко)

При неизмененных (мягких, нефиброзированных и некальцинированных) створках трехстворчатого АК возможно выполнение клапаносберегающего вмешательства. Оптимальными кандидатами для подобного метода лечения являются больные с АН первого (расширение корня аорты в сочетании с морфологически нормальными створками) и второго (пролапс створок) типов [276,277,283]. Первенство в разработке и внедрении в клиническую практику протезирования корня аорты с сохранением АК при хирургическом лечении аневризм корня аорты, сочетающихся с АН, принадлежит М. Yacoub. В 1983 г. коллективом авторов под его руководством было представлено короткое описание клапаносохраняющей методики лечения аневризмы и расслоения корня аорты [420]. Вне всякого сомнения, гигантский вклад в разработку хирургического лечения аневризм корня аорты внес Т. David. Он стал одним из первых, кто стал использовать само понятие клапаносберегающего протезирования аорты. В 1992 г. Т. David и соавт. опубликовали статью, описывающую протезирование корня аорты с сохранением АК методом его реимплантации в протез аорты [421]. Отличительной чертой этого подхода является стабилизация корня аорты на всех уровнях (ФК АК, синусы Вальсальвы, СТС). Годом позже М. Sarsam и М. Yacoub описали клапаносохраняющее протезирование корня аорты с ремоделированием АК [422]. От методики реимплантации Т. David ремоделирование корня аорты принципиально отличается отсутствием стабилизации аорты на уровне ФК АК, что

потенциально может приводить к рецидиву АН. Существует несколько модификаций протезирования корня аорты с сохранением АК: формирование псевдосинусов методом шовной пликации протеза аорты, использование протеза с синусами, сформированными фабричным способом, комбинация ремоделирования АК и стабилизации корня аорты путем имплантации полоски из тефлона либо опорного кольца [423-430]. Одним из подвидов клапаносохраняющего протезирования корня аорты является методика Florida sleeve, предложенная Р. Hess и соавт. в 2005 г. [431]. В отличие от операции David, при варианте Florida sleeve не производится иссечения синусов Вальсальвы – корень аорты имплантируется в протез целиком. Диаметр протеза подбирается таким образом, чтобы возможно было достичь восстановления нормальной запирающей функции АК. При необходимости в протез аорты реимплантируются одна либо обе коронарные артерии [432]. Существует несколько модификаций способа Florida sleeve, и унифицированный и широко применяемый термин «реимплантация корня аорты» обозначает данный метод коррекции. Реимплантация корня аорты в протез демонстрирует стабильно хорошие клинические результаты в ближайшем послеоперационном периоде и может стать альтернативой классической операции David [433-435].

Важным аспектом клапаносберегающего протезирования корня аорты является выбор протеза подходящего диаметра. Для дополнительного моделирования проксимальной зоны протеза аорты возможным является его дозированная шовная пликация на ограниченном участке. С целью облегчения данной задачи С.Ю. Болдырев и соавт. разработали и запатентовали новое устройство для формирования проксимальной части сосудистого протеза. По замыслу авторов, это устройство позволяет точно и удобно интраоперационно измерить размер ФК АК, а также сформировать проксимальную часть сосудистого протеза для реконструкции корня аорты в различных модификациях. Авторы получили весьма позитивные непосредственные и отдаленные результаты применения этого устройства [436,437]. При выполнении клапаносберегающего протезирования корня и ВА в клинике, обладающей достаточным опытом

выполнения таких операций, риск ближайших, отдаленных осложнений и рецидива АН невысок. Основным фактором, определяющим возможность сохранения АК, являются сами по себе их дегенеративные изменения. При неравномерном пролапсе створок их свободный край может быть укорочен путем пликации и/или резекции. Фенестрации свободного края створок могут быть ликвидированы его пликацией непрерывным двухрядным швом нитью из политетрафторэтилена с одномоментным дозированным укорочением свободного края. По данным клиник, имеющих большой опыт клапаносохраняющего протезирования ВА, дополнительные вмешательства на створках АК значимо не ухудшают непосредственные и отдаленные результаты операций [438-440]. Клапаносберегающее протезирование корня аорты позволяет снизить риск ассоциированных с протезом АК отдаленных неблагоприятных событий и повысить качество жизни пациентов [427,441-444]. Ближайшие результаты клапаносберегающего протезирования корня аорты весьма хороши. В одной из первых серий 158 операций ремоделирования корня аорты, выполненных М. Yasoub в период с 1979 по 1997 гг., госпитальная летальность составила 4,6%, однако в исследуемой группе 31% пациентов был оперирован на фоне острого расслоения ВА [445]. По результатам многоцентрового исследования, где анализировались результаты 144 случаев пластики корня аорты с помощью опорного кольца, общая летальность составила 2,8% [446]. В другом многоцентровом исследовании техники реимплантации АК с использованием протеза со сформированными синусами Valsalva в группе из 278 пациентов госпитальная летальность составила 1,8% [447]. Т. David и соавт. добились прекрасных результатов: в группе из 371 больных (75 операций ремоделирования и 296 – реимплантации АК) летальность в ближайшем послеоперационном периоде составила 1,1% [448]. В РФ доля клапаносохраняющих операций протезирования корня и ВА остается крайне малой – не более 10% от всех вмешательств на ВА, выполняемых в нескольких клиниках, и лишь в последние 2-3 года наметился некоторый рост числа пластических вмешательств на корне аорты [436,449-452]. В отдаленном периоде после операций с сохранением АК клапан-ассоциированные

осложнения редки, и их встречаемость существенно ниже по сравнению с аналогичной когортой пациентов, которым выполнялись клапаноуносящие вмешательства [453-457]. Основной проблемой клапаносохраняющих операций является АН после коррекции. Главной причиной резидуальной АН либо ее рецидива в ближайшие сроки после операции являются технические погрешности [458]. Вне зависимости от используемой техники сохранения АК после выполненной коррекции точка коаптации створок должна располагаться выше уровня ФК АК, а длина коаптации должна быть не менее 4 мм [459]. Основной причиной АН в отдаленном послеоперационном периоде являются дегенеративные изменения аортальных створок [460,461]. Существует мнение, что использование протеза с заранее сформированными синусами (Valsalva) может снижать вероятность травматизации створок при их контакте со стенками протеза аорты и, тем самым, уменьшать риск дегенерации створок в отдаленном послеоперационном периоде, однако для подтверждения данной гипотезы требуются дальнейшие исследования [424,425,462]. В общем, операция реимплантации АК имеет определенные преимущества по сравнению с ремоделированием, что выражается в меньшей встречаемости рецидивов АН (таблица 8) [445,459,461-466].

Таблица 8. Результаты клапаносохраняющего хирургического лечения аневризмы корня аорты, сочетающейся с аортальной регургитацией

Срок после операции, лет	Свобода от реоперации		Свобода от АН ≥ 2 степени	
	10	15	10	15
Ремоделирование аортального клапана, %				
М. Yasoub и соавт., 1998	89	-	64	-
D. Aicher и соавт., 2007 (ТАК)	95	-	87	-
D. Aicher и соавт., 2007 (ДАК)	97	-	96	-
Реимплантация аортального клапана, %				
T. David и соавт., 2013	98	98	93	89
T. David и соавт., 2017	-	97 (97*)	-	96 (96*)
R. De Paulis и соавт., 2016	90	-	87	-
M. Shrestha и соавт., 2012	87	-	-	-
J.P.E. Kvitting и соавт., 2013	92	-	95	-
L. Xu и соавт., 2015	90	-	91	-

Примечания. АН – аортальная недостаточность; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; ТАК – трехстворчатый аортальный клапан; * – 20 лет после операции.

Дискутабельным остается клапаносохраняющее протезирование корня аорты при бicuspidальном АК. В связи с исходной асимметрией створок адекватное восстановление планиметрии и функции АК представляет собой непростую задачу. Тем не менее, в ряде работ показаны хорошие ближайшие и отдаленные результаты протезирования корня аорты с сохранением ДАК [467-471]. Реконструкция моностворчатого АК – еще более сложная задача, и наиболее удачным ее решением является бicuspidализация моностворчатого АК. Отдельные исследователи добились вполне удовлетворительных ближайших и среднесрочных результатов данных вмешательств: госпитальная летальность, сопоставимая с такой у пациентов с трехстворчатым АК, а 5-летняя свобода от реопераций – до 80% [472,473].

Типичным осложнением протезирования корня аорты является кровотечение. Частота рестернотомий по поводу кровотечений при операциях протезирования корня и/или ВА составляет 2-10% [381,399,474,475]. Одним из

возможных источников кровотечения могут быть анастомозы коронарных артерий с протезом аорты. Восстановление коронарного кровотока может быть выполнено несколькими способами. Н. Bentall и А. De Vono формировали анастомозы устьев коронарных артерий с протезом аорты «конец-в-конец» [379]. Такой способ зачастую осложнялся прорезыванием швов на коронарной артерии, чаще левой, кровотечением и образованием «ложной» аневризмы [476]. Псевдоаневризма является причиной реоперации приблизительно у 1/5 больных, перенесших протезирование корня аорты [477]. В 1981 г. N. Kouchoykos модифицировал этап восстановления коронарного кровотока. Он предложил выделять устья коронарной артерии «на площадке» (другие обозначения – способ «таблетки» или «кнопки») с захватом участка стенки нативной аорты вокруг устья артерии. При формировании анастомоза швы проводятся не через тонкую, легко прорезывающуюся стенку коронарной артерии, а через более толстую и прочную стенку аорты [363,478]. Одной из причин, повышающих риск кровотечения из анастомозов коронарных артерий с аортой, а также формирования «ложных» аневризм этих зон, является повышенное натяжение областей анастомозов. Для профилактики подобных осложнений необходимо обращать внимание на полноту выделения устьев коронарных артерий и достаточную степень их мобилизации перед имплантацией в протез аорты. Классическим решением проблемы недостаточной для имплантации в протез длины артерий является методика С. Cabrol, предложенная им в 1981 г. Она заключается в экстраанатомическом восстановлении кровотока по коронарным артериям путем имплантации соединяющего их устья сосудистого протеза. Далее формируется анастомоз между этим сосудистым протезом и протезом ВА по типу «бок-в-бок» [479]. Техника С. Cabrol может быть использована при повторных операциях на корне аорты, когда выделение устьев коронарных артерий технически сложно и сопряжено с риском повреждения окружающих структур. Н.С. Joо и соавт. продемонстрировали лучшую выживаемость после операций Bentall – De Vono при имплантации коронарных артерий методом «таблетки» (диаграмма 3) [381]. Недостатками восстановления коронарного кровотока по С. Cabrol являются риск перегиба протеза, особенно

недалеко от устья правой коронарной артерии (ПКА), а также возможность кровотечения и формирования «ложных» аневризм анастомозов сосудистого протеза с коронарными артериями [480,481].

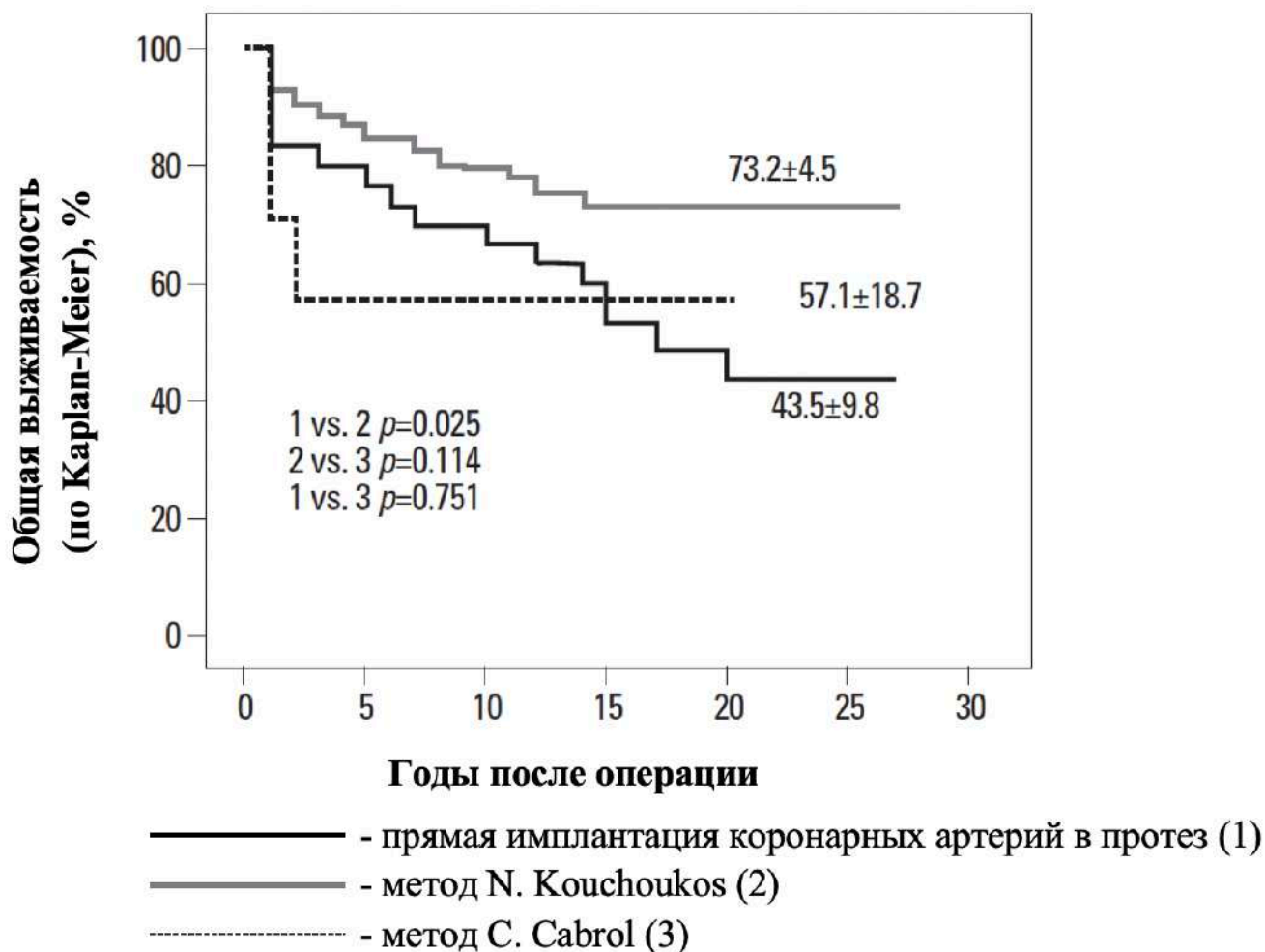


Диаграмма 3 - Отдаленная выживаемость после протезирования корня аорты в зависимости от метода восстановления коронарного кровотока (адаптировано из Н.С. Жоо и соавт.) [381]. Данные представлены в виде «среднее \pm стандартное отклонение».

Для облегчения имплантации коронарных артерий в протез аорты существуют другие технические приемы. J.M. Piehler и J.R. Pluth «надставляли» левую коронарную артерию (ЛКА) сосудистым протезом из материала Gore-Tex [482]. L.G. Svensson для имплантации устья ЛКА также использовал вставку из сосудистого протеза диаметром 8-10 мм, который затем был проведен вокруг протеза аорты и имплантирован дистальнее анастомоза с ПКА [483]. Почти

идентичной данному методу является техника D.J. Petsikas и G.V. Rorchan, которые в ситуации недостаточной длины ствола ЛКА успешно использовали короткую вставку из сосудистого протеза из дакрона диаметром 7 мм, помещенную между устьем ЛКА и протезом аорты [484]. Другим способом профилактики осложнений, ассоциированных с коронарными артериями, является использование протеза аорты с браншами для коронарных артерий. Е.В. Россейкин и соавт. разработали и внедрили в хирургическую практику модифицированный клапаносодержащий конduit, позволяющий выполнять операцию Bentall-De Bono без выделения коронарных артерий из окружающих тканей, а также формировать анастомоз между коронарной артерией и браншей кондуита «конец-в-конец». При оценке отдаленных результатов данных вмешательств в сроки до 3 лет после операций не было обнаружено значимых различий между пациентами, оперированными по общепринятой методике Bentall-De Bono, и больными, где использовался модифицированный конduit. Авторы сделали выводы, что использование модифицированного кондуита способствует уменьшению натяжения в области коронарных анастомозов и снижает риски развития в этих областях «ложных» аневризм [485,486].

Кроме анастомозов протеза ВА с коронарными артериями, источниками кровотечения могут быть проксимальный и дистальный анастомозы протеза аорты. Если в последнем случае контроль кровотечения относительно несложен, то при кровотечении из зоны проксимального анастомоза возможности осуществить хирургический гемостаз ограничены. Неконтролируемое поступление крови в парааортальное пространство может привести к сдавлению протеза аорты, коронарных артерий, формированию гематомы с последующим возможным инфицированием, а также образованию «ложной» аневризмы аорты. Одним из решений является формирование сообщения между парапротезным пространством и ушком правого предсердия (фистула Cabrol), что, однако, не гарантирует отсутствие парааортальной гематомы, а также может привести к развитию сердечной недостаточности [480,487]. Тем не менее, отдельные авторы демонстрируют хорошие результаты формирования фистулы по Cabrol после

протезирования ВА [488]. Модифицированная техника формирования проксимального анастомоза с укреплением его дополнительным непрерывным швом позволяет минимизировать кровотечения из данной зоны [489,490].

Редким, но тяжелым осложнением операций на сердце и/или восходящем отделе аорты в условиях ЭКК и кардиopleгии является острая сердечная недостаточность (СН) [491]. Как правило, данное осложнение проявляется лево-, правожелудочковой либо бивентрикулярной сердечной слабостью и нарушениями сердечного ритма различного характера вследствие периоперационной ишемии и/или повреждения миокарда. В зависимости от объема пораженного миокарда клиническое течение может быть самым разнообразным – от умеренно выраженных проявлений СН, корригируемых медикаментозно, до тяжелой сердечной слабости, резистентной к проводимой терапии и часто фатальной. Сердечная слабость после операции на АК и/или корне аорты в своей основе может иметь не только повреждение миокарда во время периода аноксии, но и более специфические причины. При рутинном протезировании АК могут быть созданы условия для развития ишемического повреждения миокарда из-за нарушений коронарного кровотока вследствие перекрытия устьев коронарных артерий оплеткой протеза АК [492,493]. Грозным осложнением протезирования корня аорты является стенозирование проксимальных отделов коронарных артерий вследствие их перегиба либо подтягивания швами [494-496]. А. Ramarathnam и соавт. проанализировали 271 операцию протезирования корня аорты. У 4 (1,5%) пациентов на этапе восстановления сердечной деятельности и прекращения ЭКК отмечались признаки ишемии миокарда. Во всех случаях хирургическое вмешательство незамедлительно было дополнено шунтированием коронарных артерий. Двое больных в связи с тяжелой сердечной недостаточностью потребовали подключения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), один – механической поддержки кровообращения с помощью левожелудочкового обхода. При экстренной коронарографии после операции в одном случае значимых стенозов коронарного русла выявлено не было, у трех пациентов было обнаружено стенозирование ствола ЛКА. Авторы делают вывод о высокой вероятности

стенозирования коронарных артерий как причины острой СН и/или желудочковых нарушений ритма после протезирования корня аорты, особенно при наличии электрокардиографических признаков ишемии и зон регионарных нарушений сократимости миокарда, и эффективности незамедлительного коронарного шунтирования. Предрасполагающим фактором стенозирования коронарной артерии может стать ее интрамуральная кальцификация [497].

В ситуации гемодинамически значимого порока АК, сочетающегося с аневризматическим расширением ВА дистальнее СТС, возможным методом лечения может быть раздельное протезирование АК и ВА с оставлением зоны синусов Вальсальвы. При планировании данного способа коррекции основной задачей является оценка риска прогрессирования расширения корня аорты в отдаленном послеоперационном периоде. Предпочтительными кандидатами для подобного вмешательства являются пациенты среднего и старшего возраста, с АС и отсутствием данных за дисплазию соединительной ткани, семейный анамнез аневризм и расслоений аорты. Госпитальная летальность при НП ВА в сочетании с протезированием АК составляет 2-5% [373,475]. Свобода от повторных вмешательств в течение 10 лет после раздельного протезирования АК и ВА составляет 90-95% и значимо не отличается от аналогичного показателя после операции Bentall – De Bono [475].

Дискутабельным вопросом является целесообразность и эффективность редуцирующей аортопластики для одномоментной коррекции расширения аорты при протезировании АК. По результатам анализа большинства исследований аортопластика представляется несложной процедурой, значимо не повышающей риск периоперационных осложнений. Свобода от редилатации в сроки 3-5 лет после операции составляет 93-97% [498-503]. Тем не менее, отдельные исследования, напрямую сравнивающие методы пластики и протезирования ВА, демонстрируют худшие показатели выживаемости в отдаленном послеоперационном периоде после пластик аорты [383,504]. Превалирующая часть исследований эффективности редуцирующей пластики ВА включает небольшое число пациентов (группы из 10-100 человек), прослеженные в течение 1-3 лет, а

больные с дисплазиями соединительной ткани, семейным анамнезом аневризм и расслоений аорты, как правило, исключаются. Также из некоторых исследований были исключены пациенты с ДАК. Существенных различий между результатами изолированной аортопластики и пластики с обертыванием аорты сосудистым протезом обнаружено не было [505-507]. Ряд исследователей сформулировали несколько условий, с учетом которых возможно и целесообразно выполнение эффективной редукционной аортопластики: 1) диаметр ВА ≤ 6 см; 2) достигнутый после пластики диаметр ВА должен быть $< 3,5$ см; 3) расширение не должно распространяться до уровня устья брахиоцефального ствола и дистальнее; 4) пациенты с синдромными формами аневризм аорты и расслоениями аорты должны быть исключены; 5) пациенты с АН должны быть исключены; 6) сосудистый протез, использованный для обертывания аорты, должен быть фиксирован швами; 7) оптимальные кандидаты – больные с серьезными сопутствующими заболеваниями, для которых критичным может быть увеличение длительности аноксии миокарда, ЭКК и операции [508,509].

Вероятным отдаленным осложнением протезирования ВА является формирование «ложных» аневризм анастомозов нативной аорты с ее протезом, а также прогрессия расширения зоны аорты, расположенной дистальнее дистального анастомоза. По данным разных авторов, встречаемость этих осложнений составляет до 5% [510-513]. Вероятность расширения нативной аорты в отдаленные сроки дистальнее зоны коррекции выше при синдромных формах АВА. Некоторые исследователи для профилактики расширения нерезецированного отдела аорты обертывают дистальный отдел и часть дуги аорты сосудистым протезом с отверстием для брахиоцефального ствола, тем самым создавая нечто вроде опорного каркаса дуги аорты [505,507,514]. Радикальным решением является профилактическое протезирование ВА с захватом той или иной части дуги аорты, однако оно сопряжено с повышением риска периоперационных неврологических и геморрагических осложнений [515,516]. Несложной и значимо не увеличивающей риск периоперационных осложнений дополнительной процедурой при

вмешательстве по поводу АВА является экзопротезирование дистального анастомоза и дистального отдела ВА [517].

Независимыми факторами риска осложнений и неблагоприятных исходов (как ближайших, так и отдаленных) при протезировании ВА являются возраст, синдром Марфана, расслоение аорты, снижение ФВ ЛЖ ниже 35%, септический эндокардит, перенесенные ранее открытые хирургические вмешательства на сердце, экстренный характер операции, сопутствующая ИБС, высокий функциональный класс (ф.кл.) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по New York Heart Association (NYHA), сахарный диабет (СД). Неблагоприятным фактором риска летальности в отдаленные сроки после операции является АГ [380,475,518-520]. Поздние инфекционные осложнения протезирования ВА редки (1-2%), но при их развитии вероятность неблагоприятного исхода крайне высока [521,522].

Во многих случаях при первично сформировавшейся аневризме ВА в зону патологического расширения вовлекается и дуга аорты [523]. В такой ситуации стоящая перед хирургом задача усложняется: увеличивается сам по себе объем вмешательства, этап на дуге аорты должен быть выполнен на сухом операционном поле, что требует прекращения системного ЭКК и принятия особых мер для защиты головного мозга [524-526]. При планировании и выполнении операции на восходящем отделе и дуге аорты необходимо решить две основные задачи. Первая: собственно, определение необходимости в расширении вмешательства на дугу аорты и вид коррекции. Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с заболеваниями аорты ESC 2014 г., вмешательство на дуге аорты показано при изолированной аневризме дуги аорты диаметром ≥ 55 мм (класс IIa, уровень доказанности C). Рекомендуется обсуждать целесообразность коррекции расширения дуги аорты при одномоментном вмешательстве на восходящем или нисходящем отделе аорты, без указания на диаметр дуги аорты (класс IIb, уровень доказанности C) (29). В литературе обсуждается эффективность профилактического протезирования дуги аорты при хирургическом лечении АВА у пациентов с синдромом Марфана. В нескольких исследованиях показано, что

риск прогрессирования расширения дуги аорты у данного контингента пациентов после изолированного протезирования ВА невысок [527,528]. Аналогичные данные получены относительно пациентов, подвергающихся протезированию ВА по поводу ее аневризмы, ассоциированной с ДАК [529]. Профилактическая реконструкция дуги аорты одновременно с протезированием ВА целесообразна лишь при наличии ее патологического расширения. Методом коррекции умеренного расширения дуги аорты является ее реконструкция по типу полудуги (hemiarch). Данный вид реконструкции позволяет выполнить тщательную ревизию дуги аорты в условиях сухого операционного поля и сформировать анастомоз достаточно дистально по отношению к уровню отхождения брахиоцефального ствола. Дополнение к протезированию ВА реконструкция дуги аорты по типу «hemiarch» увеличивает длительность операции и ЭЖК, однако значимо не влияет на риск периоперационных осложнений [530,531]. Более радикальным, но и более травматичным методом хирургического лечения аневризмы либо расслоения дуги аорты является операция полного протезирования дуги аорты (full/total arch). При сравнении реконструкции дуги аорты по типу «hemiarch» с полным протезированием дуги аорты последний характеризуется более высокой госпитальной летальностью и встречаемостью неврологических осложнений, однако сопоставимыми показателями выживаемости в отдаленном послеоперационном периоде [532-534].

Для снижения риска неврологических осложнений при вмешательствах на дуге аорты целесообразно использовать антеградную церебральную перфузию (АЦП). При вмешательствах на дуге аорты предпочтительной точкой артериальной канюляции является аксиллярная артерия, а сам этап реконструкции дуги целесообразно выполнять в условиях АЦП [29]. Хирургические вмешательства на дуге аорты проводятся в условиях ЭЖК и гипотермии разной степени. Защита головного мозга обеспечивается двумя основными путями: изолированной глубокой гипотермией либо умеренной гипотермией в сочетании с моно- либо билатеральной АЦП [515,535-538]. Неотъемлемым компонентом вмешательства на дуге аорты должен быть контроль сатурации головного мозга [539].

Предотвращение повреждения головного мозга является важным компонентом хирургического вмешательства по поводу аневризмы дуги аорты и главной целью применяемых методик защиты головного мозга. Периоперационный инсульт ассоциирован с ростом госпитальной летальности, а стойкий неврологический дефицит ухудшают отдаленную выживаемость и качество жизни пациентов [540]. S. Yamashiro и соавт. на небольшой группе из 17 пациентов, перенесших протезирование дуги аорты по методике total arch в период с 2001 по 2008 гг., демонстрируют отсутствие стойкого неврологического дефицита после операций у всех больных. В описанной группе погиб 1 пациент (общая летальность 5,9%); обращает на себя внимание средняя (СО) длительность ИВЛ 4,6 (3,1) суток [541]. Во многих работах подчеркивается эффективность канюляции правой аксиллярной артерии и АЦП при вмешательствах на дуге аорты [538,542-544]. Возраст больных, которым выполняются реконструктивные вмешательства на дуге аорты, не ассоциирован со значимыми послеоперационными осложнениями, и, в целом, расширение вмешательства на дугу аорты в виде ее реконструкции по типу «hemiarch» существенно не увеличивает риск периоперационных осложнений [530,545,546]. Большую роль играет не возраст пациентов сам по себе, а характер основного заболевания и сопутствующая патология. Сопутствующее атеросклеротическое поражение, длительность ишемии миокарда, головного мозга и внутренних органов, общая продолжительность вмешательства влияют на риск развития неврологического дефицита в послеоперационном периоде [547]. По данным J. Elefteriades и соавт., госпитальная летальность при операциях на ВА и дуге аорты, выполненных наиболее опытными хирургами, составляет 2,5%, риск интраоперационного ОНМК – 8% [17].

С сожалением приходится констатировать, что, несмотря на тенденцию к росту числа хирургических вмешательств на ВА в нашей стране, общее их число остается небольшим. В 2015 г. в России вмешательства на ВА выполнялись в 78 клиниках; наблюдается большой разброс по соотношению числа операций на ВА в расчете на одну клинику. Почти четверть пациентов в 2015 г. имела расслоение и/или разрыв ВА, и также наблюдается рост доли больных с этим заболеванием

восходящей аорты (24,8% в 2015 г., 24,4% в 2014 г. и 22,4% в 2013 г.). Госпитальная летальность при вмешательствах на восходящей аорте в 2015 г. составила 7,88% (8,59% в 2014 г.), при плановых операциях – 4,8% (7,0% в 2014 г.). У подавляющего большинства пациентов была выполнена надкоронарная резекция и протезирование ВА (79,7% операций), более чем в половине случаев вмешательство на ВА сочеталось с протезированием АК (62,9%). Лишь у очень небольшой доли больных выполнялись реконструктивные пластические (клапаносохраняющие) вмешательства на АК и корне аорты – 4,4% и 7,2% случаев, соответственно. Сочетанные вмешательства на ВА и дуге аорты были проведены у 19,6% пациентов. Также наблюдается рост числа повторных операций на ВА, хотя их доля в общей структуре вмешательств невелика (3,2% в 2015 г., 2,9% в 2014 г., 2,6% в 2013 г.); обращают на себя внимание высокие показатели госпитальной летальности в данной группе пациентов (16,07% в 2015 г., 15,2% в 2014 г. и 13,5% в 2013 г.) [451,548]. В течение последующего времени наблюдаются позитивные тенденции: рост числа операций на ВА (1954 вмешательства в 2017 г.), снижение числа случаев протезирования АК при хирургической коррекции патологии ВА (в 2017 г. – 56,8%, в 2016 г. – 68,7%). В 2017 г. из всех случаев операций на ВА у 7,8% пациентов выполнялась пластика АК, у 5,94% - реконструкция корня аорты. Некоторый рост среднего уровня послеоперационной летальности (в 2017 г. – 9,26%, в 2016 г. – 9,45%, в 2015 г. – 7,88%) может объясняться повышением исходной тяжести состояния поступающих на операцию пациентов. Наблюдается снижение числа сочетанных операций на восходящем отделе и дуге аорты, и рост доли гибридных вмешательств [452].

1.10. Нерешенные вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения несиндромных несемейных аневризм восходящей аорты

В вопросах этиопатогенеза несиндромных несемейных АВА на сегодняшний день остается большое количество «белых пятен». Знание причины расширения аорты может помочь в выборе тактики ведения пациента, определения объема оперативного вмешательства и метода хирургической коррекции. К сожалению, на

сегодняшний день установление этиологии АВА у подавляющего большинства пациентов возможно только после выполнения хирургической коррекции и патогистологического исследования удаленного операционного материала.

Одной из нередких причин патологического расширения ВА является ДАК. Существуют различные взгляды на ведение пациентов с ДАК и расширением ВА различной степени. Есть представление, что при имеющемся ДАК расширение аорты развивается вследствие как нарушений структуры последней на клеточном уровне, так и изменений характера потока крови в восходящем отделе и дуге аорты [101,188]. Тем не менее, в настоящее время у пациентов с ДАК, не имеющих факторов риска неблагоприятных событий, ассоциированных с ВА, при выборе метода лечения используются те же критерии, что и у больных с нормально сформированным трехстворчатым АК. Строгие критерии, позволяющие отнести пациента с ДАК к той или иной группе риска расслоения и разрыва ВА, на сегодняшний день отсутствуют.

Тромбоэмболические и геморрагические неблагоприятные события являются одними из типичных осложнений отдаленного послеоперационного периода при использовании для замещения АК механического протеза [418,549-551]. Необходимость постоянного поддержания контролируемого уровня снижения свертываемости крови, пожизненного приема антикоагулянтов накладывают определенные ограничения на образ жизни пациентов и снижают ее качество. Кроме тромбоэмболических и геморрагических осложнений, нельзя забывать о риске инфицирования протезированного клапана аорты. Такая ситуация обуславливает актуальность дальнейшего совершенствования клапаносохраняющих методов коррекции АВА.

В настоящее время отсутствуют четкие критерии, позволяющие сделать выбор в пользу клапаносберегающего либо клапаноуносящего вмешательства, а также выбора метода сохранения АК у пациента с несемейной несиндромной АВА. Главным критерием является результат интраоперационной ревизии и выбор метода лечения на основании личного опыта хирурга. Реимплантация АК предпочтительна у пациентов молодого возраста, с расширением ВА на всех

уровнях, а также больных с дисплазиями соединительной ткани. Ремоделирование корня аорты может быть выполнено пациентам среднего и старшего возраста с АН, развившейся вследствие аневризмы тубулярного отдела ВА с расширением СТС и синусов Вальсальвы. Дискутабельным остается вопрос хорошего долгосрочного эффекта клапаносохраняющего протезирования корня аорты в условиях бicuspidального АК. Осложнения различных методов хирургического лечения заболеваний ВА (протезирование корня либо восходящего отдела) могут различаться и требуют проведения дальнейших исследований. Не сформулированы четкие показания к выбору метода коррекции у пациентов с АВА и пограничным расширением аорты на уровне синусов Вальсальвы. Отсутствие в литературе комплексного анализа результатов клапаносохраняющего и клапанозамещающего протезирования ВА, а также протезирования ДАК в условиях пограничного расширения ВА диктуют актуальность настоящего диссертационного исследования.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Принципы формирования исследуемых групп пациентов

В настоящем исследовании были проанализированы исходные данные, ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с несиндромной несемейной АВА и гемодинамически значимыми пороками АК, а также больных с значимыми нарушениями функционирования бicuspidального АК и сопутствующим расширением ВА. Все пациенты проходили лечение в отделениях сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 01.01.2009 по 01.07.2015 гг. Исследование было спланировано как ретроспективное и проспективное, одноцентровое, параллельное, состоящее из двух неравных групп наблюдения, с применением псевдорандомизации методом попарного сравнения (propensity score matching). Работа была одобрена Локальным Этическим Комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заключение ЛЭК №95 от 13.05.2013 г.). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. В первичный анализ было включено 588 пациентов с расширениями ВА ≥ 45 мм и гемодинамически значимыми пороками АК. Из исследования были исключены 112 больных с РА любой локализации, 214 пациентов с расширениями ВА специфического генеза, с дисплазиями соединительной ткани, семейными АВА, острым инфекционным эндокардитом и ревматическим поражением клапанного аппарата сердца. Также были исключены 5 больных с аневризмами и расширениями ВА, оперированные в экстренном и срочном порядке по причине декомпенсации порока АК, 4 пациента, перенесших операцию Bentall-De Bono в условиях пограничного расширения корня аорты, 31 пациент, оперированный повторно после ранее выполненных вмешательств на сердце и/или ВА. Образовавшаяся когорта из 222 больных была разделена на 2 группы: пациенты с АВА (максимальный диаметр ВА > 50 мм) в сочетании с пороком АК, требующим коррекции ($n = 120$), и больные с пороками АК и погранично (45-50 мм)

расширенной ВА ($n = 102$). 27 пациентов с трехстворчатым АК из последней группы были исключены (схема 1).

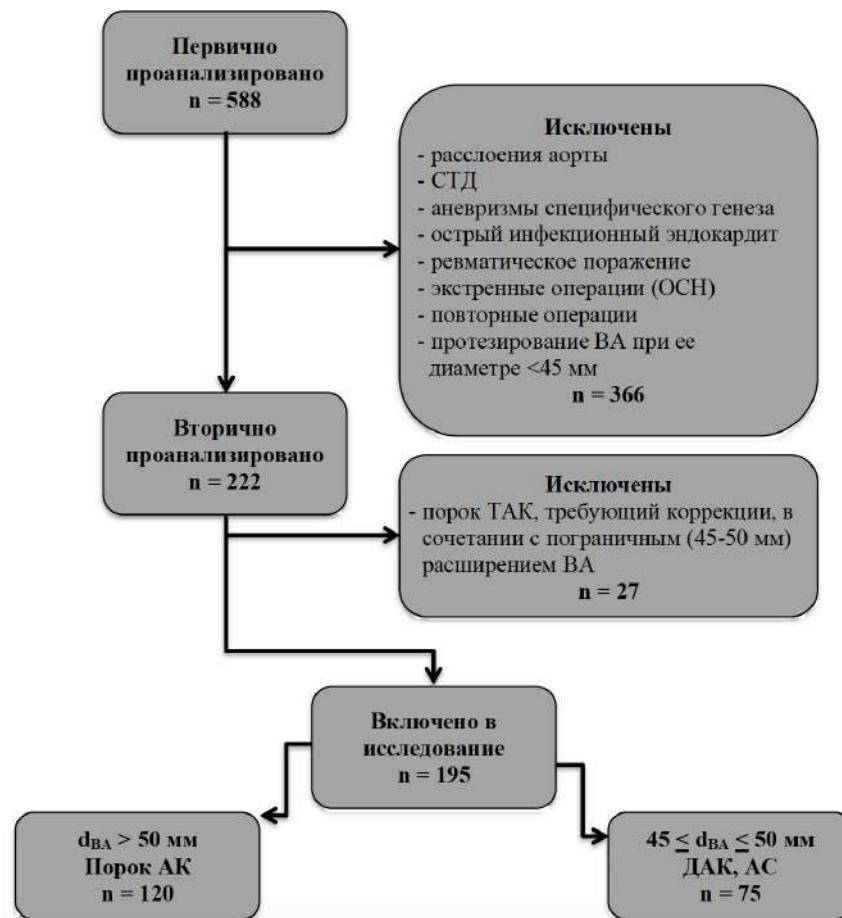


Схема 1 - Отбор пациентов для включения в диссертационное исследование. АК – аортальный клапан; АС – аортальный стеноз; ВА – восходящая аорта; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; $d_{ВА}$ – диаметр восходящей аорты; ОСН – острая сердечная недостаточность; СТД – соединительнотканная дисплазия; ТАК – трехстворчатый аортальный клапан.

Таким образом, для анализа непосредственных и отдаленных результатов хирургических вмешательств было отобрано 195 пациентов. Исследование было разделено на 2 части. Первая часть (исследование I – хирургическое лечение АВА и пороков АК) была посвящена изучению 120 пациентов с АВА (максимальный диаметр ВА >50 мм) и пороками АК, требующими хирургической коррекции. 120 пациентов были разделены на 2 группы. Исследуемую группу 1 ($n = 69$) составили больные с АВА (диаметр аорты >50 мм) и пороком АК с преобладанием

регургитации. Далее в этой группе было выделено 3 подгруппы: 1а – лица, перенесшие клапаносберегающее протезирование корня и ВА с сохранением АК методом реимплантации (операция David I, n = 30); 1б – подгруппа клапанозамещающего протезирования корня и ВА (операция Bentall-De Bono, n = 29); 1в – больные, перенесшие раздельное протезирование АК и надкоронарного отдела ВА с оставлением зоны синусов Вальсальвы (n = 10). В исследуемую группу 2 (n = 51) вошли пациенты с АВА (диаметр аорты >50 мм) и пороком АК с преобладанием стеноза. В группе 2 было выделено 2 подгруппы: 2а – подгруппа клапаноуносящего протезирования корня и ВА (n = 26); 2б – больные, перенесшие раздельное протезирование АК и надкоронарного отдела ВА с оставлением зоны синусов Вальсальвы (n = 25). Дизайн исследования I представлен на схеме 2.

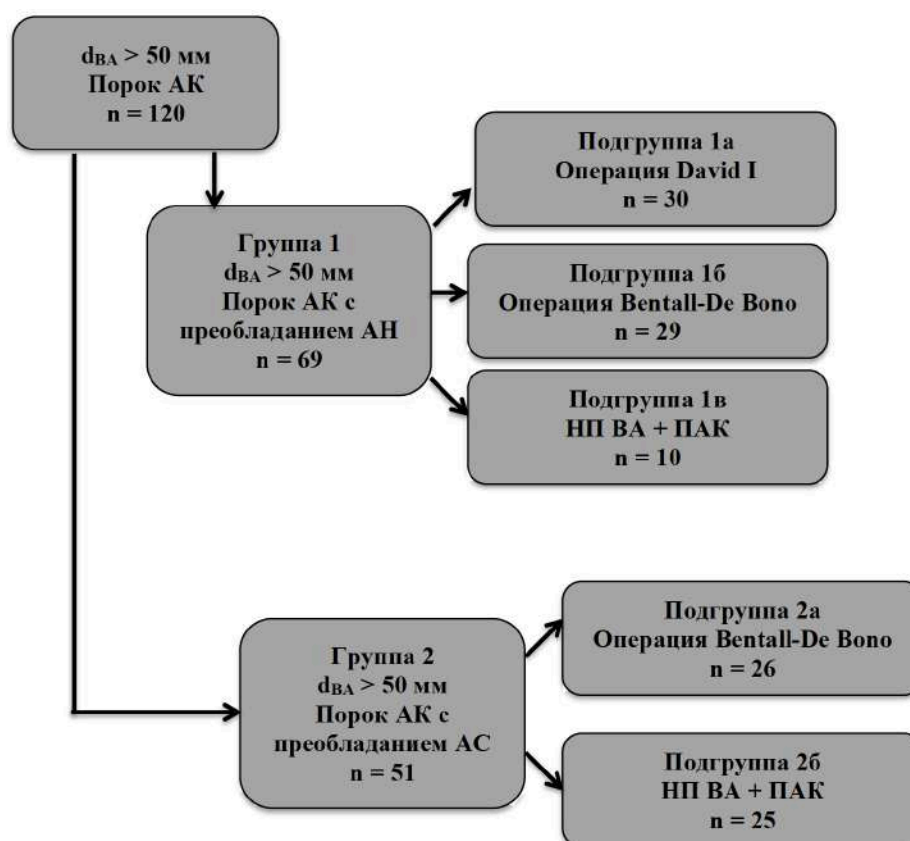


Схема 2 - Дизайн исследования I. АК – аортальный клапан; АС – аортальный стеноз; d_{ВА} – диаметр восходящей аорты; НП ВА – надкоронарное протезирование восходящей аорты; ПАК – протезирование аортального клапана.

Вторая часть (исследование II – хирургическое лечение стеноза ДАК и пограничного расширения ВА) была посвящена 75 пациентам (исследуемая группа 3) с гемодинамически значимым стенозом бicuspidального АК и пограничным расширением ВА (45-50 мм). Среди данных больных было выделено 3 группы пациентов: перенесшие изолированное протезирование АК (группа 3а, n = 22), протезирование АК в сочетании с линейной (редукционной) пластикой ВА (группа 3б, n = 36), протезирование АК с НП ВА (группа 3в, n = 17). Дизайн исследования II представлен на схеме 3.

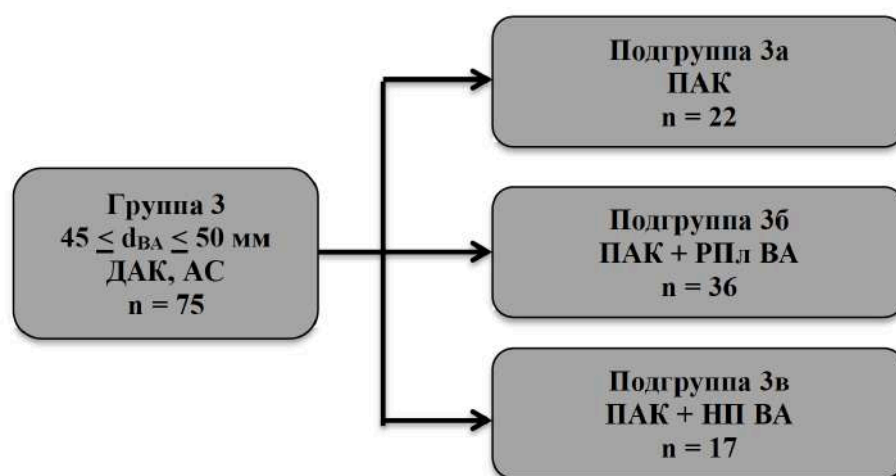


Схема 3 - Дизайн исследования II. *Примечания.* АС – аортальный стеноз; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; $d_{ВА}$ – диаметр восходящей аорты; НП ВА – надкоронарное протезирование восходящей аорты; РПл ВА – редукционная пластика восходящего отдела аорты.

Критерии формирования групп исследований I и II представлены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9. Критерии формирования групп исследования I (хирургическое лечение аневризмы восходящего отдела аорты и порока аортального клапана)

Группа	Подгруппа	Критерии включения	Критерии не включения
1 n = 69	1a n = 30	<ul style="list-style-type: none"> • АВА • Порок АК с преобладанием АН • Операция David 	<ul style="list-style-type: none"> • Расслоение аорты любого типа и характера • Синдромные формы АВА (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Тернера, Нунана) • Хирургическое лечение в экстренном порядке • Болезни печени, почек, ЦНС, гематологические, гастроэнтерологические, иммунные, эндокринные, метаболические заболеваниями, которые могут значительно ограничить продолжительность жизни пациента и/или отрицательно повлиять на течение основного заболевания
	1б n = 29	<ul style="list-style-type: none"> • АВА • Порок АК с преобладанием АН • Операция Bentall-De Bono 	
	1в n = 10	<ul style="list-style-type: none"> • АВА • Порок АК с преобладанием АН • ПАК + НП ВА 	
2 n = 51	2a n = 26	<ul style="list-style-type: none"> • АВА • Порок АК с преобладанием АС • Операция Bentall-De Bono 	<ul style="list-style-type: none"> • Аневризма либо расширение аорты воспалительного генеза • Острый ИЭ клапанного аппарата сердца • Хроническая ревматическая болезнь сердца • Ожидаемая плохая приверженность к лечению • Алкогольная и/или наркотическая зависимость
	2б n = 25	<ul style="list-style-type: none"> • АВА • Порок АК с преобладанием АС • ПАК + НП ВА 	

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; ВА – восходящая аорта; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; ИЭ – инфекционный эндокардит; НП ВА – надкоронарное протезирование восходящей аорты; ПАК – протезирование аортального клапана; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; ЦНС – центральная нервная система.

Таблица 10. Критерии формирования групп исследования II (протезирование двустворчатого аортального клапана в условиях расширения восходящей аорты 45-50 мм)

Группа	Критерии включения	Критерии не включения
3а n = 22	<ul style="list-style-type: none"> • $45 \leq BA \leq 50$ мм • ДАК с морфо-функциональными нарушениями, соответствующими критериям тяжелого АС, и требующий протезирования • ПАК изолированно 	<ul style="list-style-type: none"> • Расслоение аорты любого типа и характера • Синдромные формы АВА (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Тернера, Нунана) • Хирургическое лечение в экстренном порядке • Болезни печени, почек, ЦНС, гематологические, гастроэнтерологические, иммунные, эндокринные, метаболические заболеваниями, которые могут значительно ограничить продолжительность жизни пациента и/или отрицательно повлиять на течение основного заболевания • Аневризма либо расширение аорты воспалительного генеза • Острый ИЭ клапанного аппарата сердца • Хроническая ревматическая болезнь сердца • Ожидаемая плохая приверженность к лечению • Алкогольная и/или наркотическая зависимость
3б n = 36	<ul style="list-style-type: none"> • $45 \leq BA \leq 50$ мм • ДАК с морфо-функциональными нарушениями, соответствующими критериям тяжелого АС, и требующий протезирования ПАК + РПл ВА 	
3в n = 17	<ul style="list-style-type: none"> • $45 \leq BA \leq 50$ мм • ДАК с морфо-функциональными нарушениями, соответствующими критериям тяжелого АС, и требующий протезирования • ПАК + НП ВА 	

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; ВА – восходящая аорта; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; ИЭ – инфекционный эндокардит; НП ВА – надкоронарное протезирование восходящей аорты; ПАК – протезирование аортального клапана; РПл ВА – редукционная пластика восходящей аорты; ЦНС – центральная нервная система.

2.2. Исходная характеристика пациентов исследования I (хирургическое лечение несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты и аортального порока)

В исследование I было включено 120 пациентов с АВА и гемодинамически значимым пороком АК, разделенных на 2 группы – с преобладающими регургитацией (группа 1, 69 пациентов) и стенозом клапана аорты (группа 2, 51 пациент). Средний возраст (СО) всех пациентов составил 55,8 (11,6) (от 25 до 75) лет; значимых различий по данному параметру между группами выявлено не было

($p = 0,413$, U-критерий Mann-Whitney). В обеих группах преобладали пациенты мужского пола; доли мужчин составили, соответственно, 76,8% и 78,4%. По росту, весу, ППТ и индексу массы тела (ИМТ) группы также значимо не различались (таблица 11).

Таблица 11. Распределение пациентов исследования I по полу, возрасту и ростовым характеристикам

Признак	Группа		P – уровень
	1 (АВА+АН) n = 69	2 (АВА+АС) n = 51	
Мужчин, n (%)	53 (76,8)	40 (78,4)	0,507 ^F
Возраст, лет (M (SD))	56,4 (12,1)	55,1 (10,9)	0,413 ^U
Рост, см (M (SD))	173,7 (9,0)	174,0 (9,1)	0,593 ^U
Вес, кг (M (SD))	85,0 (15,3)	85,7 (17,0)	0,979 ^U
Индекс массы тела (M (SD))	28,1 (4,3)	28,3 (5,0)	0,884 ^U
Площадь поверхности тела*, м ² (M (SD))	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)	0,863 ^U

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; М – среднее; n – число пациентов; SD – стандартное отклонение; * - по формуле DuBois (552); ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher; ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

АГ наблюдалась у большинства пациентов (59 (85,5%) и 43 (62,3%) больных групп 1 и 2, соответственно), и в большинстве случаев была умеренной. Можно отметить более мягкий характер АГ у лиц с АС и АВА (группа 2). Встречаемость врожденных аномалий АК (двустворчатый, моностворчатый, четырехстворчатый АК) преобладала у пациентов 2 группы, чаще встречался ДАК 1 типа «R-L» (176). Один пациент 2 группы имел редкую аномалию – четырехстворчатый АК. Семейный анамнез аневризм и расслоений аорты имелся у двух пациентов 1 группы. Около ¼ всех больных имели стаж курения, приблизительно 10% продолжали курить в период хирургического лечения. Случаи мультифокальных аневризм восходящей и нисходящей аорты преобладали среди лиц с АН (таблица 12, диаграммы 4-6).

Таблица 12. Встречаемость факторов риска расширения грудной аорты у пациентов исследования I

Признак	Группа		P - уровень
	1 (АВА+АН) n = 69	2 (АВА+АС) n = 51	
АГ (сАД > 130 мм рт.ст.), n (%)	59 (85,5)	43 (62,3)	0,527 ^F
АГ (сАД > 130 мм рт.ст.) «повседневное», n (%)	48 (69,6)	29 (42,0)	0,420 ^{X2}
АГ (сАД > 130 мм рт.ст.) максимально, n (%)	59 (85,5)	42 (60,9)	0,617 ^{X2}
Уровень сАД в покое, мм рт.ст. (M (SD))	131,1 (13,4)	128,5 (12,2)	0,189 ^U
Курение, n (%)	18 (26,1)	14 (20,3)	0,580 ^F
Семейный анамнез аневризм, расслоений аорты и внезапной смерти, n (%)	2 (2,9)	0 (0)	0,329 ^F
Врожденная аномалия аортального клапана*, n (%)	14 (20,3)	42 (60,9)	<1,0*10^{-6F}
Мультифокальная аневризма аорты**, n (%)	4 (5,8)	1 (2,0)	0,290 ^F

Примечания. АГ – артериальная гипертензия; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; сАД – систолическое артериальное давление; M – среднее; n – число пациентов; SD – стандартное отклонение; * – врожденный двустворчатый, моностворчатый либо четырехстворчатый аортальный клапан; ** – сочетание аневризмы восходящей аорты и аневризмы нисходящего грудного и/или брюшного отдела аорты; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher, ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney, ^{X2} – сравнение с использованием критерия χ^2 .

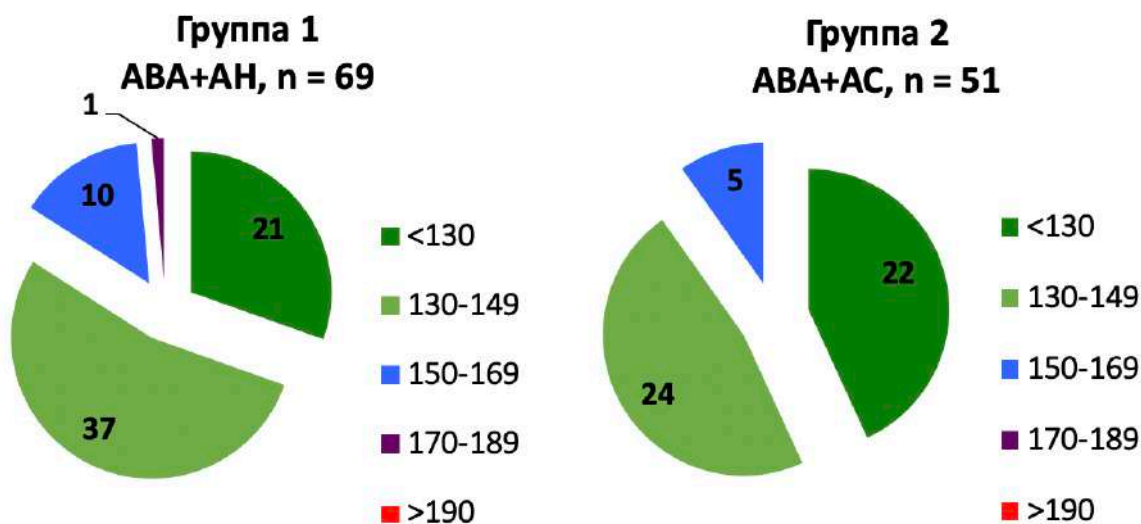


Диаграмма 4 - Распределение пациентов исследования I по «повседневным» значениям систолического артериального давления (миллиметры ртутного столба). На сегментах диаграммы указано число пациентов.

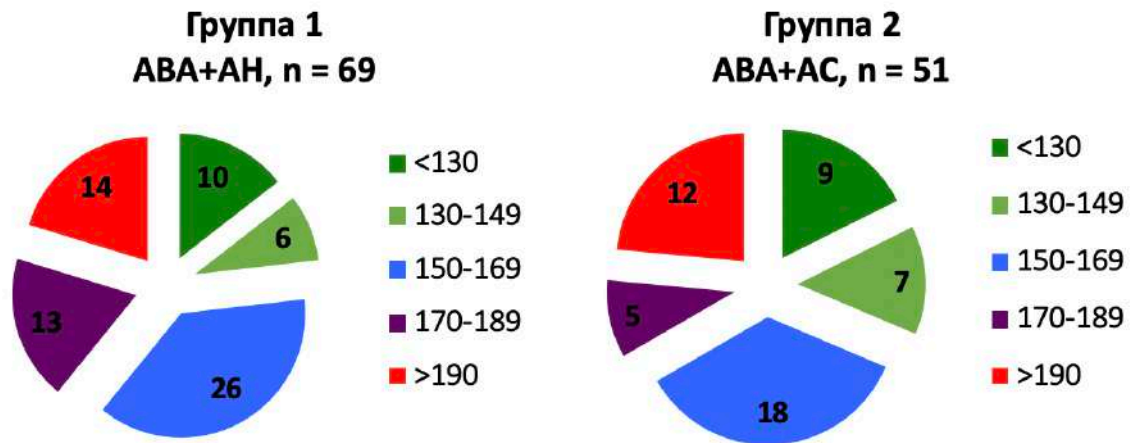


Диаграмма 5 - Распределение пациентов исследования I по максимальным значениям систолического артериального давления (миллиметры ртутного столба). На сегментах диаграммы указано число пациентов.



Диаграмма 6 - Аномалии формирования аортального клапана у пациентов исследования I. АК – аортальный клапан; ДАК – двустворчатый или моностворчатый аортальный клапан, тип ДАК классифицирован по Н.-Н. Sievers и С. Schmidtke [176]. На сегментах диаграммы указано число пациентов.

В среднем, диаметр ВА на уровне синусов Вальсальвы и СТС были больше у пациентов первой группы (с преобладающей АН). Зона максимального расширения ВА у больных обеих групп располагалась дистальнее СТС. В группе 1 чаще наблюдалось вовлечение в расширение аорты и зоны корня, и тубулярного

отдела ВА. При преобладающем АС зона максимального расширения ВА локализовалась преимущественно дистальнее СТС. Средние значения диаметров ФК АК у пациентов обеих групп не отличались от нормальных значений в общей популяции [553]. У одного пациента имелась мультифокальная аневризма рудной аорты (рисунок 3). Особенности поражения ВА и АК представлены в таблице 13.

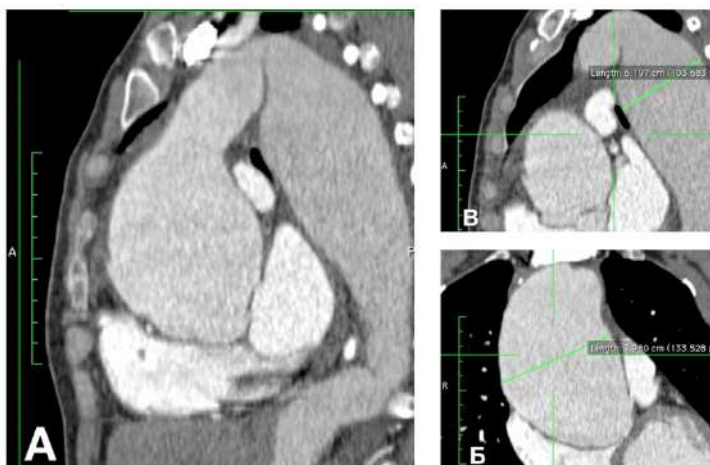


Рисунок 3 - Мультифокальная аневризма грудной аорты (А – МСКТ-ангиография пациента с мультифокальной аневризмой грудной аорты; указаны максимальные диаметры аневризм восходящего (Б) и нисходящего грудного (В) отделов аорты).

Таблица 13. Диаметры восходящей аорты и функциональные характеристики аортального клапана у пациентов исследования I

Признак	Группа		Р –уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	1 n = 69 (АВА+АН) М (SD)	2 n = 51 (АВА+АС) М (SD)	
D, уровень фиброзного кольца АК, мм	27,0 (2,4)	27,1 (3,4)	0,857
Индекс к ППТ D, уровень фиброзного кольца АК, мм/м ²	13,5 (1,5)	13,5 (1,8)	0,776
D, уровень синусов Вальсальвы, мм	55,0 (9,3)	47,2 (8,6)	2,0*10⁻⁶
Индекс к ППТ D, уровень синусов Вальсальвы, мм/м ²	27,4 (4,7)	23,5 (4,6)	2,6*10⁻⁵
D, уровень СТС, мм	53,4 (8,0)	46,3 (9,0)	7,0*10⁻⁶
Индекс к ППТ D, уровень СТС, мм/м ²	26,6 (4,2)	23,1 (4,7)	7,4*10⁻⁵
D, уровень тубулярной части ВА, мм	56,4 (11,6)	56,6 (7,4)	0,936
Индекс к ППТ D, уровень тубулярной части ВА, мм/м ²	28,4 (7,6)	28,3 (5,0)	0,712
D, уровень отхождения БЦС, мм	38,9 (5,4)	40,1 (5,9)	0,164
Индекс к ППТ D, уровень отхождения БЦС, мм/м ²	19,6 (4,0)	20,1 (4,1)	0,311
D, уровень дуги аорты, мм	34,2 (4,8)	33,2 (5,8)	0,311
Индекс к ППТ D, уровень дуги аорты, мм/м ²	17,2 (3,3)	16,6 (3,7)	0,267
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.	12,6 (5,7)	58,8 (32,7)	<1,0*10⁻⁶
Степень АН	2,6 (0,7)	1,8 (1,1)	7,5*10⁻⁵

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ППТ – площадь поверхности тела; М – среднее; SD – стандартное отклонение; СТС – синотубулярное соединение; D – диаметр; n – число пациентов.

Осложнения основного заболевания у пациентов исследования I

У всех пациентов исследования I наблюдались клинические проявления ХСН, преимущественно 2 ф.кл. (по NYHA); ХСН высокого ф.кл. чаще наблюдалась при преобладающей АН, как и МН ≥ 2 степени. Расчетные риски осложнений и неблагоприятного исхода операции по шкале EuroSCORE II между группами значимо не различались (таблица 14).

Таблица 14. Осложнения основного заболевания и риск операции у пациентов исследования I

Признак	Группа		P –уровень
	1 (АВА+АН) n = 69	2 (АВА+АС) n = 51	
Функциональный класс ХСН* (M (SD))	2,3 (0,7)	2,2 (0,5)	0,140 ^U
ХСН 2 функционального класса (NYHA), n (%)	37 (53,6)	45 (88,2)	<5,5*10^{-5F}
ХСН 3 функционального класса (NYHA), n (%)	22 (31,9)	7 (13,7)	0,030^F
ХСН 4 функционального класса (NYHA), n (%)	3 (4,3)	1 (2,0)	0,636 ^F
МН ≥ 2 степени (n (%))	12 (17,4)	1 (2,0)	0,007^F
ТН ≥ 2 степени (n (%))	4 (5,8)	2 (3,9)	0,393 ^F
ФП, пароксизмальная форма (n (%))	10 (14,5)	9 (17,6)	0,412 ^F
ФП, постоянная форма (n (%))	10 (14,5)	4 (7,8)	0,204 ^F
Суправентрикулярная экстрасистолия (n (%))	1 (1,4)	2 (3,9)	0,387 ^F
Желудочковая экстрасистолия (n (%))	9 (13,0)	9 (17,7)	0,328 ^F
Постоянный электрокардиостимулятор (n (%))	1 (1,4)	0	0,575 ^F
Систолическое дЛА, мм рт.ст. (M (SD))	37,0 (13,0)	37,8 (12,0)	0,227 ^U
Риск операции по EuroSCORE II, % (M (SD))	5,2 (3,2)	4,6 (2,8)	0,091 ^U

Примечания. дЛА – давление в легочной артерии; МН – митральная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; М – среднее; n – число пациентов; SD – стандартное отклонение; * - по классификации New York Heart Association* ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher, ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

Сопутствующие заболевания у пациентов исследования I

Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречались язвенная болезнь (ЯБ), варикозная болезнь (ВБ), болезни почек. Приблизительно у четверти пациентов обеих групп имелось гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарного русла. У 26% больных группы 1 и 14% пациентов группы 2 наблюдались проявления энцефалопатии ≥ 2 степени; случаев стойкого неврологического дефицита не встречалось. В целом по встречаемости сопутствующих заболеваний группы 1 и 2 значимо не различались (таблица 15).

Таблица 15. Сопутствующие заболевания у пациентов исследования I

Признак	Группа		P - уровень
	1 (АВА+АН) n = 69	2 (АВА+АС) n = 51	
ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе (n (%))	7 (10,1)	2 (3,9)	0,178 ^F
ИБС, стеноз(ы) коронарных артерий $\geq 70\%$ (n (%))	17 (24,6)	11 (21,6)	0,433 ^F
Сахарный диабет либо НТГ (n (%))	6 (8,7)	6 (11,8)	0,399 ^F
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (n (%))	4 (5,8)	2 (3,9)	0,491 ^F
Проявления энцефалопатии ≥ 2 ст. (n (%))	18 (26,1)	7 (13,7)	0,076 ^F
Атеросклероз артерий нижних конечностей (n (%))	0	0	-
Заболевания почек (n (%))	19 (27,5)	6 (11,8)	0,035^F
Уровень креатинина плазмы крови, мкмоль/л (M (SD)) / (минимально-максимально)	88,7 (30,7) / (54-241)	82,7 (18,3) / (50-154)	0,287 ^U
СКФ*, мл/мин/1,73 м ² (M (SD)) / (минимально-максимально)	81,8 (21,7) / (27,0-132,1)	88,9 (19,9) / (41,1-130,6)	0,077 ^U
СКФ* <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	10 (14,5)	3 (5,9)	0,077 ^F
Хроническая обструктивная болезнь легких (n (%))	5 (7,2)	6 (11,8)	0,296 ^F
Бронхиальная астма (n (%))	3 (4,3)	2 (3,9)	0,641 ^F
Анамнез тромбоза легочной артерии (n (%))	2 (2,9)	0	0,329 ^F
Желчнокаменная болезнь (n (%))	5 (7,2)	3 (5,9)	0,536 ^F
Язвенная болезнь (n (%))	21 (30,4)	5 (9,8)	0,005^F
Варикозная болезнь (n (%))	17 (24,6)	8 (15,7)	0,167 ^F

Примечания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; M – среднее; n – число пациентов; SD – стандартное отклонение; * – по формуле MDRD (554); ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher, ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

2.3. Исходная характеристика пациентов исследования II (хирургическое лечение пограничного расширения восходящего отдела аорты в сочетании с двустворчатым аортальным клапаном, требующим протезирования)

В исследование II было включено 75 пациентов, разделенных в зависимости от факта и способа коррекции расширения ВА на 3 группы (3а, 3б и 3в). Средний возраст (СО) больных группы 3 составил 61,4 (11,0) лет, диапазон 26-82 лет. Доля мужчин в группах 3а, 3б и 3в составила 86,4% (19 человек), 83,3% (30 человек) и 41,2% (7 человек), соответственно, по данному показателю различия оказались значимыми ($p = 0,001$, критерий χ^2). Значимых различий по росту-весовым признакам между группами выявлено не было (таблица 16).

Таблица 16. Распределение пациентов исследования II по возрасту, полу и росту-весовым характеристикам

Признак	Группа			P – уровень (критерий Kruskal-Wallis)
	3а n = 22 (ПАК) Me (25-й; 75-й процентили)	3б n = 36 (ПАК+РПлВА) Me (25-й; 75-й процентили)	3в n = 17 (ПАК+ПВА) Me (25-й; 75-й процентили)	
Возраст, лет	55,0 (51,0; 62,0)	60,5 (54,5; 67,5)	54,0 (49,0; 61,0)	0,168
Рост, см	171 (168; 180)	174 (166; 177)	168 (163; 175)	0,195
Вес, кг	87,5 (76,0; 92,0)	82,0 (75,0; 91,5)	80,0 (70,0; 94,0)	0,793
Индекс массы тела	28,0 (24,8; 32,3)	27,4 (24,5; 29,7)	25,6 (24,2; 35,2)	0,776
ППТ*, м ²	2,01 (1,91; 2,13)	2,00 (1,87; 2,08)	2,00 (1,85; 2,08)	0,592

Примечания. ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; ППТ – площадь поверхности тела; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; Me – медиана; * - по формуле DuBois (552).

ДАК 1 типа «L-R» в группе 3 встречался наиболее часто – у трех четвертей пациентов групп 3а и 3б и у половины больных группы 3в. У большинства пациентов исследования 2 имела место АГ. Доля курильщиков преобладала в группе 3а. Мультифокальная аневризма аорты имелась лишь у одного больного (группа 3б). В целом пациенты групп 3а, 3б и 3в по встречаемости факторов риска расширения ВА не различались (таблица 17).

Таблица 17. Факторы риска расширения восходящей аорты у пациентов исследования II

Признак	Группа			Р - уровень
	3а n = 22 (ПАК)	3б n = 36 (ПАК+РПлВА)	3в n = 17 (ПАК+ПВА)	
Артериальная гипертензия (сАД > 130 мм рт.ст), n (%)	19 (86,4)	28 (77,8)	14 (82,4)	0,712 ^{χ²}
Артериальная гипертензия (сАД > 130 мм рт.ст.) «повседневное», n (%)	13 (59,1)	17 (47,2)	9 (52,9)	0,571 ^{χ²}
Артериальная гипертензия (сАД > 130 мм рт.ст.) максимально, n (%)	19 (86,4)	29 (80,6)	14 (82,4)	0,214 ^{χ²}
Уровень сАД в покое, мм рт.ст. (Ме (25-й; 75-й процентиля))	130 (120; 130)	120 (120; 130)	130 (120; 130)	0,347 ^{к^W}
Курение, n (%)	13 (59,1)	13 (36,1)	4 (23,5)	0,064 ^{χ²}
Семейный анамнез аневризм, расслоений аорты и внезапной смерти, n (%)	0	0	0	-
Аневризма нисходящей аорты, n (%)	0	1 (2,8)	0	0,578 ^{χ²}
Врожденная аномалия АК*, n (%)	22 (100)	36 (100)	17 (100)	-

Примечания. АК – аортальный клапан; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; сАД – систолическое артериальное давление; Ме – медиана; * - врожденный двустворчатый, моностворчатый либо четырехстворчатый аортальный клапан; ^{к^W} – критерий Kruskal-Wallis; ^{χ²} – критерий χ^2 .

Во всех случаях максимальное расширение аорты располагалась на уровне ее тубулярного отдела (таблица 18).

Таблица 18. Особенности поражения восходящего отдела аорты и аортального клапана у пациентов группы 3

Признак	Группа			Р – уровень (критерий Kruskal- Wallis)
	3а n = 22 (ПАК) Ме (25-й; 75-й процентиля)	3б n = 36 (ПАК+РПлВА) Ме (25-й; 75-й процентиля)	3в n = 17 (ПАК+ПВА) Ме (25-й; 75-й процентиля)	
D на уровне фиброзного кольца аортального клапана, мм	26 (25; 29)	25 (24; 27)	24 (22; 26)	0,176
Индекс к ППТ D на уровне фиброзного кольца аортального клапана, мм/м ²	13,0 (12,2; 13,6)	13,2 (12,1; 14,1)	12,6 (11,1; 13,5)	0,500
D на уровне синусов Вальсальвы, мм	42 (40; 45)	41 (37; 44)	38 (35; 40)	0,007
Индекс к ППТ D на уровне синусов Вальсальвы, мм/м ²	20,3 (19,8; 20,8)	21,3 (19,2; 23,2)	18,6 (17,5; 20,7)	0,115
D на уровне СТС, мм	41 (40; 43)	39 (36; 43)	37 (36; 42)	0,150
Индекс к ППТ D на уровне СТС, мм/м ²	19,8 (19,2; 21,1)	20,0 (18,6; 22,2)	19,2 (17,5; 22,5)	0,602

D на уровне тубулярной части восходящей аорты, мм	47 (46; 49)	49 (47; 50)	49 (48; 50)	6,0*10⁻⁶
Индекс к ППТ D на уровне тубулярной части восходящей аорты, мм/м ²	23,4 (21,0; 25,2)	25,0 (22,6; 27,0)	25,0 (24,0; 27,0)	0,007
D на уровне отхождения брахиоцефального ствола, мм	38 (35; 42)	38 (36; 41)	40 (38; 41)	0,003
Индекс к ППТ D на уровне отхождения брахиоцефального ствола, мм/м ²	19,4 (16,3; 21,9)	19,7 (17,7; 21,9)	20,3 (19,1; 22,3)	0,030
D на уровне дуги аорты, мм	33 (31; 38)	34 (32; 37)	34 (32; 36)	0,806
Индекс к ППТ D на уровне дуги аорты, мм/м ²	16,8 (15,1; 18,9)	17,6 (16,2; 19,3)	17,5 (14,4; 19,1)	0,808
Пиковый градиент давления на аортальном клапане, мм рт.ст.	77 (44; 87)	60 (33; 91)	90 (78; 115)	0,034
Степень аортальной недостаточности	1,8 (0,5; 2,5)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (0,5; 1,0)	0,401

Примечания. м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; ППТ – площадь поверхности тела; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; СТС – синотубулярное соединение; D – диаметр; Me – медиана.

Осложнения основного заболевания у пациентов исследования II

У всех пациентов исследования II наблюдались клинические проявления ХСН, в большинстве своем умеренные. Наиболее частым осложнением основного заболевания были нарушения ритма сердца: пароксизмальная либо постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) и желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) встречались приблизительно у четверти всех больных. Легочная гипертензия (ЛГ) 1 степени осложняла порок АК у половины больных групп 3а и 3б и трех четвертей пациентов группы 3в; высокая ЛГ встречалась нечасто. В целом по осложнениям основного заболевания группы значимо не различались. Расчетный риск вмешательства по шкале EuroSCORE II был больше у пациентов групп 3б и 3в (таблица 19).

Таблица 19. Осложнения основного заболевания и риск хирургического вмешательства у пациентов исследования II

Признак	Группа			P - уровень
	3а (ПАК) n = 22	3б (ПАК+РПлВА) n = 36	3в (ПАК+ПВА) n = 17	
ХСН*, ф.кл. (Ме (25-й; 75-й процентиля))	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,241 ^{KW}
ХСН 2 ф.кл. (NYHA), n (%)	15 (68,2)	17 (47,4)	13 (76,5)	0,083 ^{X2}
ХСН 3 ф.кл. (NYHA), n (%)	5 (22,7)	14(38,9)	4 (23,5)	0,332 ^{X2}
ХСН 4 ф.кл. (NYHA), n (%)	0	2 (5,6)	0	0,329 ^{X2}

Митральная недостаточность ≥ 2 ст., n (%)	1 (4,5)	0	2 (11,8)	0,123 ^{X2}
ТН ≥ 2 ст., n (%)	0	2 (5,6)	0	0,329 ^{X2}
ФП, пароксизмальная форма, n (%)	2 (9,1)	5 (13,9)	3 (17,6)	0,731 ^{X2}
ФП, постоянная форма, n (%)	2 (9,1)	4 (11,1)	0	0,370 ^{X2}
Суправентрикулярная экстрасистолия, n (%)	2 (9,1)	2 (5,6)	2 (11,8)	0,721 ^{X2}
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	5 (22,7)	8 (22,2)	3 (17,6)	0,914 ^{X2}
Постоянный электрокардиостимулятор, n (%)	1 (4,5)	0	0	0,295 ^{X2}
сдЛА, мм рт.ст. (Ме (25-й; 75-й процентиля))	35 (30; 40)	35 (30; 44)	39 (32; 45)	0,733 ^{KW}
Риск операции по EuroSCORE II, % (Ме (25-й; 75-й процентиля))	1,1 (0,7; 1,5)	4,0 (2,6; 6,7)	3,6 (2,7; 4,5)	<1,0*10⁻⁶KW

Примечания. сдЛА – систолическое давление в легочной артерии; ст. – степень; ф.кл. – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Ме – медиана; * - по классификации New York Heart Association; ^{KW} – критерий Kruskal-Wallis; ^{X2} – критерий χ^2 .

Сопутствующие заболевания у пациентов исследования II

В структуре сопутствующей патологии больных исследования II, как и в исследовании I, наиболее часто встречались ИБС, язвенная и варикозная болезни. У 4 (11,1%) пациентов группы 3б была диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП). Медианы дооперационного уровня креатинина плазмы были выше в группе 3б. По встречаемости остальных сопутствующих заболеваний группы 3а, 3б и 3в значимо не различались (таблица 20).

Таблица 20. Сопутствующие заболевания у пациентов исследования II

Признак	Группа			P - уровень
	3а (ПАК) n = 22	3б (ПАК+РПлВА) n = 36	3в (ПАК+ПВА) n = 17	
ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (9,1)	4 (11,1)	0	0,370 ^{X2}
ИБС, стеноз(ы) коронарных артерий $\geq 70\%$, n (%)	5 (22,7)	9 (25,0)	3 (17,6)	0,837 ^{X2}
Сахарный диабет либо НТГ, n (%)	4 (18,2)	4 (11,1)	2 (11,8)	0,727 ^{X2}
НМК в анамнезе, n (%)	0	4 (11,1)	0	0,101 ^{X2}
Стойкий неврологический дефицит, n (%)	0	1 (2,8)	0	0,578 ^{X2}
Гемодинамически значимые стенозы БЦА, n (%)	0	1 (2,8)	0	0,578 ^{X2}
Проявления энцефалопатии ≥ 2 ст., n (%)	2 (9,1)	8 (22,2)	1 (5,9)	0,198 ^{X2}
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	1 (2,8)	1 (2,8)	0	0,682 ^{X2}
Заболевания почек, n (%)	3 (13,6)	8 (22,2)	1 (5,9)	0,298 ^{X2}
Уровень креатинина плазмы крови, мкмоль/л (Ме (25-й; 75-й процентиля))	80 (72; 90)	82 (74; 94)	72 (65; 78)	0,020^{KW}
Скорость клубочковой фильтрации*, мл/мин/1,73 м ² (Ме (25-й; 75-й процентиля))	88 (76; 103)	84 (71; 91)	89 (76; 98)	0,270 ^{KW}

Скорость клубочковой фильтрации* <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	0	5 (13,9)	0	0,050 ^{X2}
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	4 (18,2)	4 (11,1)	1 (5,9)	0,490 ^{X2}
Желчнокаменная болезнь, n (%)	0	1 (2,8)	2 (11,8)	0,155 ^{X2}
Язвенная болезнь, n (%)	8 (36,4)	13 (36,1)	2 (11,8)	0,158 ^{X2}
Варикозная болезнь, n (%)	3 (13,6)	8 (22,2)	4 (23,5)	0,670 ^{X2}
Офтальмопатии, n (%)	0	0	1 (5,9)	0,177 ^{X2}

Примечания. БЦА – брахиоцефальные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НМК – нарушение мозгового кровообращения; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; Ме – медиана; * – по формуле MDRD (554); ^{KW} – критерий Kruskal-Wallis; ^{X2} – критерий χ^2 .

2.4. Общая характеристика оперативных вмешательств

Пациентам исследования I выполнялась одномоментная хирургическая коррекция аневризмы ВА аорты и порока АК. Пациентам исследования II, имевшим сочетание гемодинамически значимого порока ДАК и пограничного расширения ВА, выполнялись как операции одномоментного протезирования АК с коррекцией (пластикой либо протезированием) расширения ВА, так и изолированное протезирование АК. Дополнительными вмешательствами были коррекция расширения дуги аорты (hemiarch либо total arch), устранение митральной и трикуспидальной регургитации, коронарное шунтирование, закрытие дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП), устранение обструкции ВТЛЖ при сопутствующей гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), а также одномоментная каротидная эндартерэктомия при наличии гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий. Общая характеристика оперативных вмешательств представлена в таблице 21.

Таблица 21. Общая характеристика оперативных вмешательств

Вид операции	Группа	Группа 1 (n = 69)			Группа 2 (n = 51)		Группа 3 (n = 75)			Всего (n = 195)
		1а	1б	1в	2а	2б	3а	3б	3в	
Операция David, n (%)		30 (43,5)	-	-	-	-	-	-	-	30 (15,4)
Операция Bentall-De Bono, n (%)		-	29 (42,0)	-	26 (51,0)	-	-	-	-	55 (28,2)
ПАК + СкПВА, n (%)		-	-	10 (14,5)	-	25 (49,0)	-	-	17 (22,7)	52 (26,7)
ПАК + РПлВА, n (%)		-	-	-	-	-	36 (48,0)	-	-	36 (18,5)
ПАК изолированно, n (%)		-	-	-	-	-	22 (29,3)	-	-	22 (11,3)
Реконструкция дуги аорты										
Реконструкция дуги аорты – hemiarch, n (%)		1 (1,4)	5 (7,2)	7 (10,1)	9 (17,6)	14 (27,5)	-	-	6 (8,0)	42 (21,5)
Реконструкция дуги аорты – total arch, n (%)		-	1 (1,4)	-	-	-	-	-	-	1 (0,5)
ПлМК, n (%)		6 (8,7)	6 (8,7)	-	-	-	-	-	-	12 (6,2)
ПлТК, n (%)		-	1 (1,4)	3 (4,3)	1 (2,0)	-	-	2 (2,7)	-	7 (3,6)
КШ, n (%)		5 (7,2)	7 (10,1)	5 (7,2)	7 (13,7)	7 (13,7)	5 (6,7)	8 (10,7)	3 (4,0)	47 (24,1)
Устранение ДМПП, n (%)		-	-	-	-	-	-	-	1 (1,3)	1 (0,5)
Миоэктомия ВТЛЖ, n (%)		-	-	-	-	-	-	-	1 (1,3)	1 (0,5)
КЭАЭ, n (%)		-	-	-	-	-	1 (1,3)	1 (1,3)	-	2 (1,0)

Примечания. ВТЛЖ – выходной тракт левого желудочка; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; КШ – коронарное шунтирование; КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия; ПАК – протезирование аортального клапана; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; ПлМК – пластика митрального клапана; СкПВА – супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты.

2.5. Методы исследования

Диагностика патологии аорты и АК, дефиниция нозологических форм, составление плана обследования пациента, установление показаний к хирургическому лечению, определение вида хирургического лечения, курация пациента интраоперационно и в послеоперационном периоде проводились с учетом рекомендаций Американского Кардиологического Колледжа/Американской Ассоциации Сердца (ACC/АНА) по ведению пациентов с заболеваниями клапанов сердца 2006 г., рекомендаций Американского

Кардиологического Колледжа/Американской Ассоциации Сердца/Американской Ассоциации Торакальных Хирургов/... (ACC/AHA/AATS/...) по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями грудного отдела аорты 2010 г., рекомендаций Европейского Общества Кардиологов / Европейского Общества Кардиоторакальных Хирургов (ESC/EACTS) по ведению клапанных пороков сердца 2012 г. и рекомендаций Европейского Общества Кардиологов / Европейского Общества Кардиоторакальных Хирургов (ESC/EACTS) по диагностике и лечению заболеваний аорты 2014 г. [28,29,267,555]. Сбор и анализ ближайших и отдаленных результатов диссертационного исследования проводились в соответствии с действующим локальным протоколом обследования пациента перед оперативным вмешательством на ВА и с учетом рекомендацией по оценке осложнений и летальности при хирургических вмешательствах на клапанах сердца [556]. Исходное состояние пациентов перед операцией оценивалось путем опроса, стандартного физикального исследования, лабораторных и инструментальных методик обследования в соответствии с локальным протоколом предоперационного обследования.

Оценка анамнеза, жалоб и объективного статуса

До операции оценивался анамнез заболевания в отношении семейных случаев неблагоприятных событий, ассоциированных с аортой (расслоения, разрывы аорты, случаи внезапной смерти, выявление врожденных пороков сердца, прежде всего, ДАК, у родственников). Оценивалось наличие и выраженность жалоб, в том числе характеризующих наличие порока АК (кардиалгии, симптоматическая стенокардия), аневризмы ВА (дискомфорт в грудной клетке), осложнений основного заболевания (проявления ХСН, нарушения ритма сердца), конкурирующей патологии, прежде всего ИБС.

Лабораторные методы обследования

Лабораторные методы обследования включали клинический анализ крови (12 основных параметров), общий анализ мочи, биохимический анализ крови. При исследовании биохимических параметров плазмы крови оценивались уровни креатинина, мочевины, глюкозы, общего холестерина, фракции билирубина (общий, свободный и связанный), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), фибриногена, показатели ионного состава крови (содержание натрия, калия, кальция, железа), параметры свертывающей системы крови (международное нормализованное отношение (МНО), АПТВ, ПТИ). Выполнялся иммунологический анализ крови (антистрептолизин-О, антистрептокиназа, С-реактивный белок). Также в перечень обследований входили исследования крови на предмет инфицирования (HBsAg, антитела к HCV, анализ крови на антитела к вирусу иммунодефицита человека, а также реакция Вассермана).

Инструментальные методы обследования

Всем пациентам при поступлении в отделение сердечно-сосудистой хирургии, далее – ежедневно, а также перед выполнением ЭхоКГ на всех этапах обследования проводилось неинвазивное измерение АД на верхних конечностях по стандартной методике Рива-Рочи [557]. В до- и послеоперационном периоде выполнялась ЭКГ в 12 отведениях по стандартной методике [558]. Верификация ишемии и повреждения миокарда проводилась с учетом рекомендаций Американского Кардиологического Колледжа / Американской Ассоциации Сердца по диагностике и лечению инфаркта миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST и рекомендаций Европейского Кардиологического Общества по реваскуляризации миокарда 2014 г., а также по ведению пациентов с острым коронарным синдромом 2015 г. [559-561]. В до- и послеоперационном периоде выполнялась обзорная рентгенография грудной полости в прямой и левой боковой проекциях (методика цифровой рентгенографии, название аппаратов). До операции, в госпитальном и отдаленном послеоперационном периодах проводилась ТТ-ЭхоКГ (аппарат Vivid

7, GE), интраоперационно рутинно выполнялась ЧП-ЭхоКГ (аппарат Vivid i с мультипланарным транспищеводным датчиком Vivid, GE). Эхокардиографическое исследование выполнялось в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Сердца / Американского Кардиологического Колледжа (АНА/АСС) по клиническому применению ЭхоКГ 2003 г., при оценке степени морфофункциональных изменений клапанного аппарата сердца учитывались рекомендации АСС-АНА и ESC по лечению клапанных пороков 2017 г. [286,371,562]. При ТТ-ЭхоКГ из парастеральной позиции по длинной оси измерялись размеры правого предсердия, правого желудочка (ПЖ), левого предсердия (ЛП), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ. В М-режиме проводилось измерение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров ЛЖ, рассчитывались конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ по методу Teichholz, абсолютное и индексированное к ППТ значение массы миокарда, показатель относительной толщины стенки ЛЖ, преобладание эксцентрической либо концентрической гипертрофии ЛЖ. При исследовании из апикальной проекции оценивалось наличие зон асинергии миокарда ЛЖ. При исследовании из апикальной и парастеральной проекций оценивалось наличие и выраженность патологического внутрисердечного шунтирования, морфологические особенности и функция клапанного аппарата сердца. При интраоперационной ЧП-ЭхоКГ проводилось измерение диаметров ВА на уровнях ФК АК, синусов Вальсальвы, СТС и в тубулярном отделе ВА, а также оценивались морфофункциональные нарушения со стороны клапанов сердца. При повторном эхокардиографическом исследовании в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах в дополнение к дооперационному протоколу проводилась оценка функции сохраненного АК (при клапаносберегающих операциях), функционирующих протезов клапанов сердца (в случае клапаноуносящей коррекции), определялось наличие выпота в полости перикарда.

Всем пациентам перед этапом хирургического лечения проводилась МСКТ-ангиография грудного отдела аорты на 128-спиральном компьютерном томографе

III поколения Somatom Definition (Siemens, Германия). Зона сканирования – от устья брахиоцефальных артерий до нижней границы сердца, направление сканирования – краниокаудальное. Сканирование проводилось с толщиной среза 1,0 мм с использованием ЭКГ-синхронизированного сбора данных. При проведении МСКТ-ангиографии грудной аорты со скоростью 5 мл/с вводилось йодсодержащее контрастное вещество концентрацией 300 мг/мл. Объем вводимого контрастного вещества рассчитывался индивидуально в зависимости от планируемой длительности сканирования и массы тела пациента; в среднем объем вводимого контрастного препарата составил 100 мл. Дополнительно к контрастному веществу проводилось введение «болюса-преследователя» (0,9% раствор хлорида натрия) со скоростью 4 мл/с, объем которого также определялся в соответствии с длительностью сканирования и массой тела пациента. Исследование начиналось через 6 секунд после достижения болюс-триггером отметки 120 единиц Хаунсфилда (Hounsfield units – HU) в проксимальной трети нисходящего отдела грудной аорты. Выполнялась серия снимков в аксиальной плоскости с последующим построением MPR и VRT реконструкций. Оценивалась локализация расширения грудной аорты, ее размеры и форма на различных уровнях, состояние стенки, исключалось расслоение аорты, анализировались взаимоотношения грудной аорты с прилежащими структурами.

Пациентам старше 40 лет, либо более молодым, имеющим факторы риска ИБС (семейная гиперхолестеринемия, стенокардия, безболевого ишемия миокарда, признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным МСКТ-ангиографии грудной полости) проводилась прямая (инвазивная) коронароангиография и манометрия правых отделов сердца в соответствии с рекомендациями по выполнению коронароангиографии и ведению пациентов со стабильной ИБС Американского Кардиологического Колледжа / Американской Ассоциации Сердца 1999 г. и Европейского Кардиологического Общества 2013 г. [563,564]. Инвазивное исследование проводилось под местной анестезией путем катетеризации правой лучевой либо правой бедренной артерии по Сельдингеру, катетеризации устьев коронарных артерий катетерами Judkins, введения в

коронарную артерию контрастного препарата Ultravist-300 либо Ultravist-350 с одномоментным выполнением съемки в различных проекциях. Манометрия правых камер сердца и легочной артерии проводилась после катетеризации по Сельдингеру правой общей бедренной вены и проведения диагностического катетера в правое предсердие, ПЖ и легочную артерию (ЛА) с определением в них давления прямым методом.

У пациентов старше 40 лет, а также лиц с выявленным атеросклеротическим поражением коронарных и/или периферических артерий в план предоперационного обследования было включено визуализирующее исследование брахиоцефальных артерий: ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование, либо прямая (инвазивная) ангиография брахиоцефальных артерий, либо МСКТ-ангиография брахиоцефальных артерий. При планируемой хирургической коррекции расширения дуги аорты дополнительно выполнялась транскраниальная ультразвуковая доплерография для оценки наличия перетоков между системами артерий правого и левого полушарий.

Во всех случаях перед операцией для исключения эрозивных и язвенных поражений желудочно-кишечного тракта выполнялась фиброэзофагогастродуоденоскопия (аппарат Olympus). По показаниям выполнялось исследование функции внешнего дыхания (при наличии бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, консультации врачей-специалистов (неврологов, эндокринологов, пульмонологов и пр.).

В отдаленном послеоперационном периоде обследование пациентов проводилось на базе клинических и поликлинических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Оценка клинического состояния проводилось путем опроса и физикального обследования. Пациентам выполнялась ТТ-ЭХОКГ по стандартному протоколу, включающему все параметры, оцененные в дооперационном и послеоперационном периодах. Части пациентов в отдаленном послеоперационном периоде была выполнена МСКТ-ангиография грудной аорты.

Методы обследования пациентов на различных этапах курации приведены в таблице 22.

Таблица 22. Методы обследования пациентов до операции, в госпитальном и отдаленном послеоперационном периодах

Метод исследования \ Этап лечения	До операции	Интра-операционный период	Ближайший после-операционный период	Отдаленный после-операционный период
ЭКГ	+	+	+	+–
Лабораторная диагностика	+	+	+	+–
ТТ-ЭхоКГ	+	–	+	+
ЧП-ЭхоКГ	+–	+	+–	+–
Рентгенография грудной клетки	+	–	+	+–
МСКТ-АГ грудной аорты	+	–	+–	+–
КАГ+ММ	+–	–	–	+–
УЗДГ и ДС БЦА	+–	–	+–	–
ТКДГ	+–	–	+–	–
Ангиография БЦА	+–	–	+–	–
МСКТ-ангиография БЦА	+–	–	+–	–
МСКТ головного мозга	+–	–	+–	+–
МРТ головного мозга	+–	–	+–	+–
Церебральная оксиметрия	–	+	–	–
УЗДГ и ДС артерий НК	+–	–	–	–
ФЭГДС	+	–	–	–
Спирография	+–	–	–	–
УЗИ органов брюшной полости	+–	–	+–	+–

Примечания. БЦА – брахиоцефальные артерии; ДС – дуплексное сканирование; КАГ – коронароангиография; ММ – манометрия; МРТ – магнитно-резонансная томография; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; НК – нижние конечности; ТТ-ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография; ТКДГ – транскраниальная доплерография; ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; ФЭГДС – фиброэзофагогастроскопия; ЭКГ – электрокардиография. «+» – исследование выполнялось; «+–» – исследование выполнялось по показаниям; «–» – исследование не выполнялось.

Гистологические и молекулярно-генетические методы исследования

Иссеченные участки стенки ВА и створки АК направлялись на патогистологическое и молекулярно-биологическое исследования. Выполнялась микроскопия парафиновых срезов материала, окрашенных гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

У 12 пациентов с ДАК и аневризмой ВА выполнялся интраоперационный забор участков резецированной ВА с последующим проведением молекулярно-

биологических и генетических исследований, направленных на изучение нарушений функционирования эндотелиальных клеток стенки аорты. Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 23.

Таблица 23. Клинические характеристики исследуемой группы

Признак	Группа	Двустворчатый АК + аневризма ВА (n = 12)
Мужской пол, n (%)		7 (58)
Возраст, лет (минимальный-максимальный)		42-65
Артериальная гипертензия, n (%)		10 (83)
Максимальный диаметр ВА, см (М (СОш))		5,9 (0,2)
Отношение площади поперечного сечения ВА к росту, см ² /м (М (СОш))		7,6 (0,6)
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст. (М (СОш))		86 (11)
Средний градиент давления на АК, мм рт.ст. (М (СОш))		59 (9)
Индекс к ППТ площади открытия АК, см ² /м ² (М (СОш))		0,38 (0,02)

Примечания. АК – аортальный клапан; ВА – восходящая аорта; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; СОш – стандартная ошибка среднего; М – среднее.

В качестве контрольных были использованы образцы стенки неизменной аорты, забранной у 9 доноров сердца, использованного для ортотопической аллогенной трансплантации в рамках программы мультиорганного забора. Доноры имели нормально сформированный трехстворчатый АК, признаки артериальных аневризм либо расслоений каких-либо отделов сердечно-сосудистой системы у них отсутствовали.

Изоляция первичных культур

Эндотелиальные клетки пуповинной крови забирали из пупочной вены методом ферментного разделения [565]. Изоляция эндотелиальных клеток аорты проводилась в соответствии с протоколом [566]. У забранных образцов стенки аорты в стерильных условиях отделяли адвентициальную оболочку. После промывания в фосфатно-солевом буфере (PBS) фрагменты стенки инкубировали в 0,1% растворе коллагеназы в течение 30 минут при температуре 37⁰С (коллагеназа, тип 3, Worthington Biochemical Corporation, USA). Далее эндотелиальный слой

механически снимали скребком, эндотелиальные клетки дважды промывали и помещали в питательную среду площадью 3 см², на чашки, покрытые 0,1% желатином (Sigma) и средой EGM2 (Promocell), и инкубировали при температуре 37°C. На следующий день клетки промывали в PBS и питательную среду меняли на свежую. После заполнения клетками культуральной чашки производили очищение культуры от интерстициальных клеток при помощи магнитного сепаратора (MACS) и добавления антител против CD31, конъюгированных с магнитными частицами (Miltenyi Biotec, Германия). Для создания лентивирусных частиц использовали плазмиды, несущие функциональные гены вируса иммунодефицита человека и гены, необходимые для его сборки. Плазмиды были любезно предоставлены лабораторией D. Trono (Ecole Pol Lausanne, Швейцария). Для оценки качества произведенных лентивирусных частиц и количества заражаемых ими клеток также совместно производили вирусные частицы, несущие *GFP*.

Индукция ЭМП

Для индукции ЭМП 50 x 10³ клеток эндотелия аорты рассеивали на 6-луночный планшет и трансдуцировали вирусами, несущими соответствующие гены. Через 2-3 суток клетки снимали с культуральной чашки раствором 3% трипсина.

Полимеразная цепная реакция

Выделение РНК из клеток проводили при помощи реагента для экстракции общей РНК (Евроген, Россия). Для оценки уровня экспрессии компонентов сигнального пути Notch использовали праймеры, специфичные для соответствующих генов. Для анализа данных, полученных в ходе количественной ПЦР в режиме реального времени, в качестве метода представления относительной экспрессии гена использован сравнительный $\Delta\Delta C_t$ метод.

Иммуногистохимическое исследование

После завершения этапа выращивания клетки фиксировали 1% параформальдегидом и инкубировали в течение 1 часа с первичными антителами: SMA (sc-32251, Santa Cruz). В качестве вторичных использовались антитела конъюгированные с Alexa546 (Invitrogen). Микрофотографии производили при помощи микроскопа AxioObserver (Zeiss) при увеличении x20 с использованием программного обеспечения AxioVision.

Исследование мутаций гена NOTCH1

Геномная ДНК была получена из периферической крови с использованием набора реагентов FlexiGene (Qiagen GmbH, Hilden, Германия). Использовали стратегию целевого скрининга мутаций, обследовав 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1*, ранее выявленных у пациентов с ДАК, аневризмой аорты и стенозом АК (567). Амплификация экзонов 10, 11, 12, 13, 20, 23, 24, 29, 30 и 34 проводилась с использованием праймеров, которые были выбраны на основе ранее опубликованных исследований о роли гена *NOTCH1* в формировании ДАК и аневризмы ВА [205,568]. Поиск мутаций в исследуемой и контрольной группах проведен путем прямого секвенирования амплифицированных фрагментов на капиллярном секвенаторе ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, США) с использованием BigDye Terminator v3.1 mix (Applied Biosystems). Полученные последовательности проанализированы и выровнены с помощью программного обеспечения BioEdit и Geneious. Для сравнительного анализа ДНК использовали референсные последовательности *NOTCH1* из соответствующей базы данных секвенированных геномов.

Обследование пациентов в отдаленном послеоперационном периоде

В отдаленном послеоперационном периоде было прослежено 173 (88,7%) пациентов, средний срок наблюдения (СО) составили 42,0 (22,6) месяцев (от 3 до 102 месяцев). Контроль состояния пациентов в отдаленном послеоперационном периоде производился путем телефонного опроса, анализа специального опросного

листа, заполненного пациентами и данных обследования в отдаленном периоде, пересланных пациентами по электронной почте, а также, при очном осмотре и выполнении трансторакальной ЭхоКГ, при необходимости – МСКТ-ангиографии грудной аорты. Обследование проводилось на базе клинических и поликлинических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Пациентам выполнялась ТТ-ЭхоКГ по протоколу, включающему все параметры, оцененные в дооперационном и послеоперационном периодах. У ряда пациентов выполнялась МСКТ-ангиография грудной аорты.

2.6. Обеспечение анестезиологического пособия, экстракорпорального кровообращения, защиты миокарда и головного мозга

Анестезиологическое пособие во всех случаях представляло собой общую комбинированную анестезию с использованием севофлурана и фентанила. Индукция в наркоз осуществлялась с помощью медленной (в течение 6 минут) внутривенной инфузии пропофола в дозе 0,75–1 мг/кг в комбинации с введением фентанила (5 мкг/кг). Также применялась альтернативная методика индукции в анестезию, которая предполагала ингаляцию севофлурана (8 объемных %) через лицевую маску до момента засыпания пациента в комбинации с внутривенным введением фентанила (2 мкг/кг). Интубацию трахеи осуществляли на фоне мышечной релаксации пипекурония бромидом (0,15 мг/кг). Последующая миоплегия поддерживалась дробным введением этого же препарата с интервалами 60-80 мин в средней дозе 0,05 мг/кг×ч. Для поддержания анестезии применялась ингаляция севофлурана с концентрацией его в конечно-выдыхаемой смеси 1,0–2,5%. Во время периода ЭКК севофлуран в концентрации 1,5% подавался в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения (АИКа). Анальгетический компонент обеспечивался инфузией фентанила (5 мкг/кг×ч) при помощи автоматических дозаторов лекарственных веществ «Infusomat-FM» и «Perfusor C» (B.Braun, Германия). После восстановления самостоятельного кровообращения и после прекращения ЭКК продолжалась комбинированная анестезия на основе севофлурана и фентанила по описанной выше методике. Тотальная гепаринизация

осуществлялась по следующей методике: за 5–6 минут до начала ЭКК внутривенно вводили гепарин (3 мг/кг). Контроль системной гепаринизации выполняли путем измерения активированного времени свертывания, которое поддерживалось на уровне более 480 секунд. После индукции в наркоз выполнялась оротрахеальная интубация трахеи, ИВЛ осуществлялась при помощи наркозно-дыхательных аппаратов «GE Datex Ohmeda S/5 ADU Carestation» в режиме нормовентиляции по полужакрытому контуру. Следующим этапом выполнялась катетеризация ВПВ по Сельдингеру через правую внутреннюю яремную вену двухпросветным катетером CertoFix Duo 720 (B.Braun) 16G, установка интродьюсера Intradin (B.Braun) 12F в правую внутреннюю яремную вену, через который выполнялась катетеризация ВПВ, правых отделов сердца и ЛА катетером Swan-Ganz. Интраоперационно и в течение всего времени наблюдения пациентов в реанимационном отделении проводился мониторинг параметров сердечно-сосудистой системы (Datex, Финляндия). Измерение АД выполнялось прямым методом через катетер, установленный в лучевой или бедренной артерии. Для оценки сердечной деятельности выполнялось постоянное монитирование ЭКГ. Мониторинг центрального венозного давления и давления в ЛА производился с помощью катетера Swan-Ganz; методом термодилуции проводилось измерение минутного объема кровообращения, общего периферического сосудистого сопротивления, ударного объема и результирующего сердечного индекса. Во всех случаях выполнялось монитирование сатурации капиллярной крови кислородом, с использованием газоанализаторов осуществлялся контроль газового состава и буферных систем артериальной и венозной крови. Мониторинг температуры тела пациента проводился при помощи термодатчиков, установленных в носоглотку и прямую кишку [569,570]. При планируемом вмешательстве на дуге аорты в условиях ЦА интраоперационно проводился постоянный неинвазивный мониторинг сатурации головного мозга при помощи абсолютного церебрального оксиметра FORE-SIGHT (CAS Medical Systems, Inc. Branford, CT, USA). После индукции в наркоз и интубации пациента одноразовые сенсоры церебрального оксиметра фиксировались в лобной области и обеспечивали отдельное

определение уровней сатурации в полушариях. Фиксация уровней сатурации проводилась с интервалом 2 с, сбор информации осуществлялся на внешний электронный носитель. До хирургической коррекции при интраоперационной ЧП-ЭхоКГ выполнялось измерение диаметров ВА на уровнях ФК АК, синусов Вальсальвы, СТС, тубулярного отдела ВА, оценивались размеры и сократительная функция ЛЖ и ПЖ, морфологические и функциональные характеристики клапанов сердца. После выполнения хирургической коррекции оценивалось наличие резидуальной АН, адекватность функционирования протеза АК и наличие парапротезных токов крови, наличие резидуальной митральной либо трикуспидальной регургитации после выполнения одномоментных пластических вмешательств на митральном клапане (МК) и трикуспидальном клапане (ТК), адекватность функционирования протеза МК и наличие парапротезных токов после выполнения одномоментно с вмешательством на ВА протезирования МК, а также наличие патологических токов крови между левыми и правыми отделами сердца.

Положение пациента на операционном столе – горизонтальное, лежа на спине, руки приведены к туловищу. В качестве хирургического доступа во всех случаях была использована полная срединная стернотомия. После выполнения гемостаза мягких тканей и системной гепаринизации выполнялась перикардотомия, взятие перикарда на швы-держалки («Dagrofil» 2/0) и подключение АИКа. Накладывались двойные кисетные швы («Premilene» 2/0) на ВА, кисетный шов («Premilene» 3/0) на ушко правого предсердия для введения двухступенчатой венозной канюли АИКа, кисетный шов («Premilene 3/0») на стенку правого предсердия для введения в коронарный синус канюли для кардиopleгии. При необходимости коррекции ТН, закрытия ДМПП либо ДМЖП выполнялась бикавальная канюляция двумя «Г»-образными канюлями с предварительным наложением кисетных швов («Premilene» 3/0) на ВПВ и область правого предсердия, прилежащей к месту впадения в него нижней поллой вены. Далее накладывался кисетный шов («Premilene» 4/0) на правую верхнюю легочную вену, через которую осуществлялся дренаж левых отделов сердца. В случае

отсутствия значимого расширения ВА в дистальном отделе и расширения дуги аорты для подключения артериальной магистрали АИКа использовался тубулярный отдел ВА. При умеренном расширении дистального отдела аорты (на уровне отхождения брахиоцефального ствола) выполнялась канюляция дуги аорты.

При планируемом дополнении вмешательства на ВА коррекцией расширения дуги аорты в условиях циркуляторного ареста (ЦА) выполнялась канюляция правой аксиллярной артерии через отдельный доступ. После стернотомии, гемостаза грудины и мягких тканей через линейный разрез параллельно и ниже на 1-2 см правой ключицы выделялась правая аксиллярная артерия на границе I и II сегментов на протяжении 4-6 см, бралась на эластичную держалку. Для фиксации канюли в просвете артерии предварительно вокруг последней проводилась нить («Mersilk» 2/0), фиксируемая турникетом. Во всех случаях мы использовали прямую технику канюляции артерии после ее частичного поперечного пересечения канюлями для периферической артериальной канюляции диаметрами 5,3 мм или 6,0 мм. После завершения основного этапа и удаления канюли разрез стенки артерии ушивался непрерывным двухрядным швом («Premilene» 6/0). После контроля гемостаза выполнялось послойное ушивание раны правой подключичной области двухрядным швом («Novosyn» 2/0) и непрерывным косметическим внутрикожным швом («Vicryl» 3/0) с оставлением активного дренажа по Редону на 24 часа. ЭКК проводилось по утвержденному локальному протоколу на аппаратах «Maquet HL-20» (Maquet, Германия) с использованием мембранных «Maquet» (Германия) либо «Тегито» (Япония). Для первичного заполнения контура АИКа использовались стандартные среды. Во время перфузии поддерживались следующие параметры: среднее перфузионное давление – 70 мм рт.ст., объемная скорость перфузии – 2,5 л/мин×м². Парциальное давление кислорода в артериальной крови поддерживалось в диапазоне от 150 до 250 мм рт.ст., а парциальное давление углекислоты в артериальной крови – на уровне 33-38 мм рт.ст. В большинстве случаев основной этап вмешательства проходил в условиях умеренной спонтанной гипотермии (31-33⁰С) с последующим активным

согреванием до значения температуры в носоглотке $36,5^{\circ}\text{C}$ перед прекращением ЭКК. Для защиты миокарда мы использовали кровяную кардиоплегию, активным компонентом которой являлся раствором, содержащий 25 ммоль/л хлорида калия. Продолжительность сеанса кардиоплегии составляла 2,5 минуты со скоростью подачи крови 250 мл/мин. Для проведения повторных сеансов ретроградной кардиоплегии с интервалами 15 минут использовался раствор хлорида калия с концентрацией 10 ммоль/л. После формирования дистальных анастомозов проводился сеанс ретроградной реперфузии (“hot shot”) кровью без хлорида калия в течение 2 минут со скоростью 250 мл/мин. При невозможности проведения ретроградной кардиоплегии вследствие анатомических особенностей коронарного синуса, наличия дополнительной полой вены, дренирующей в коронарный синус, защита миокарда осуществлялась при помощи фармакохолодовой кардиоплегии (ФХКП) раствором «Кустодиол», вводимом антеградно селективно в устья коронарных артерий. Объем и скорость ведения кардиоплегического раствора «Кустодиол» определялись исходя из массы миокарда (ММ) ЛЖ в соответствии с рекомендациями производителя препарата [571]. При использовании данного метода защиты миокарда после завершения основного этапа вмешательства реперфузия не проводилась, сразу после заполнения полостей сердца кровью и профилактики воздушной эмболии зажим с аорты снимался. При дополнительном выполнении коррекции расширения дуги аорты данный этап проходил в условиях ЦА, системной гипотермии $26-28^{\circ}\text{C}$ и топической гипотермии на лобную, теменную, затылочную и височные области под контролем уровня церебральной сатурации. Для защиты головного мозга использовалась унилатеральная АЦП через правую общую сонную артерию. На этапе вмешательства на дуге аорты пациента поворачивали в положение Тренделенбурга, снижали производительность основного насоса АИКа до 300-400 мл/мин, пережимали устья брахиоцефального ствола (БЦС) и левой общей сонной артерии (ЛОСА), снимали зажим с ВА. Далее во время реконструкции дуги аорты производительность основного насоса АИКа поддерживали на уровне 10-12 мл/мин/кг массы тела пациента под контролем сатурации головного мозга. После

завершения этапа реконструкции дуги аорты протез аорты пережимали, снимали зажимы с устьев БЦС и ЛОСА, восстанавливали системную перфузию с расчетной скоростью.

После завершения основного этапа хирургического вмешательства, восстановления сердечной деятельности, прекращения ЭКК, контрольной ЧП-ЭхоКГ, профилактики воздушной эмболии и удаления всех канюль АИКа, кроме артериальной, проводилась нейтрализация гепарина. После нейтрализации гепарина удалялась артериальная канюля АИКа и выполнялся окончательный контроль гемостаза. 2 электрода для временной электрокардиостимуляции подшивали к передней стенке ПЖ и краю перикарда в области диафрагмы. Устанавливались силиконовые дренажи «Blake» в полость перикарда и загрудинное пространство. Перикард ушивали непрерывным обвивным швом («Vicryl» 3/0). В случае, если в ходе операции плевральные полости вскрывались, перед металлоостеосинтезом грудины выполнялась постановка отдельных дренажей в плевральные полости. Металлоостеосинтез грудины выполнялся 7-8 металлическими лигатурами Sternum Set (B. Braun). При наличии ожирения у ряда пациентов для фиксации грудины дополнительно были использованы пластиковые лигатуры ZipFix. Операционная рана ушивалась послойно наглухо. Целостность подкожной жировой клетчатки восстанавливалась двух-трехрядным непрерывным обвивным швом («Novosyn» 2/0), кожи – непрерывным косметическим внутрикожным швом («Vicryl» 3/0). После завершения операции пациент в условиях продолжающейся ИВЛ переводился в отделение реанимации. Экстубация выполнялась по восстановлению сознания, при наличии хорошего мышечного тонуса и адекватном спонтанном дыхании через интубационную трубку. Дренажи послеоперационной раны груди удалялись после обзорной рентгенографии грудной клетки и при прогрессивном снижении темпа дренажных потерь (до 4-5 мл/час и менее), но не ранее вторых суток после операции. Критериями перевода из реанимационного отделения в общую палату отделения сердечно-сосудистой хирургии были восстановившееся сознание, нормальный мышечный тонус, ориентация в пространстве и времени, отсутствие проявлений

сердечно-сосудистой, дыхательной недостаточности, требовавшие инотропной, респираторной поддержки, временной электрокардиостимуляции, почечной недостаточности, требовавшей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), отсутствие активного поступления воздуха по дренажам послеоперационной раны груди, отсутствие анемии (уровень гемоглобина <100 г/л), отсутствие признаков пневмоторакса, гидроторакса и/или гидроперикарда по данным обзорной рентгенографии грудной клетки. При заживлении послеоперационной раны (ран) первичным натяжением, стабильности грудины, отсутствии данных за скопление жидкости в плевральных полостях, полости перикарда, нормализации показателей лабораторных анализов, удовлетворительном результате контрольной ТТ-ЭхоКГ, на 7-е сутки после операции пациент переводился в кардиологическое реабилитационное отделение, где находился в среднем в течение 10-15 суток до выписки из стационара.

2.7. Хирургические техники коррекции аневризмы восходящей аорты и порока аортального клапана

После пережатия аорты и проведения кардиopleгии выполнялась аортотомия, ревизия восходящего отдела аорты и АК, оценивалась возможность выполнения клапаносберегающей реконструкции корня аорты.

Клапаносохраняющее протезирование корня и восходящего отдела аорты по методике David I

При наличии значимого расширения корня, ВА и визуально неизмененных, симметричных створках АК, не имеющих участков фиброза, кальциноза и/или фенестраций принималось решение о выполнении клапаносохраняющего протезирования корня и ВА. Мы отдавали предпочтение методике АК David I. Измененные зоны стенки ВА иссекались, устья коронарных артерий выкраивались по N. Kouchoikos, с формированием «таблеток» – участков стенки ВА вокруг собственно устьев коронарных артерий диаметром 7-10 мм. Створки АК выкраивались на комиссурах по периметру корня аорты до уровня ВТЛЖ с

оставлением вдоль комиссур участка стенки аорты шириной 2-3 мм для последующей фиксации створок внутри протеза аорты (рисунок 4А). Для фиксации протеза корня аорты использовались 12 «П»-образных швов с тефлоновыми прокладками («PremiCron» 2/0), проведенных из ВТЛЖ кнаружи, с выколом под створками АК (по 4 шва со стороны каждого синуса Вальсальвы) (рисунок 4Б). Для замещения ВА при выполнении операции David I мы использовали линейные плетеные сосудистые протезы Vascutek Gelweave (Terumo), а также протезы корня и восходящей аорты со сформированными синусами Вальсальвы Gelweave Valsalva (Terumo) диаметрами в проксимальной зоне от 26 до 30 мм (рисунок 5).

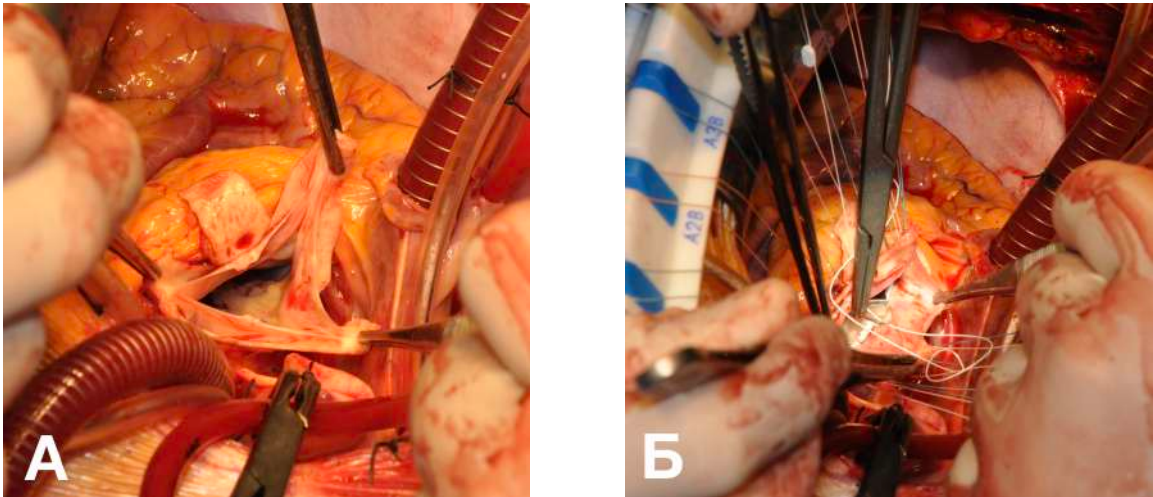


Рисунок 4 - Этапы операции David. А – иссечены синусы Вальсальвы и восходящий отдел, выкроены устья коронарных артерий на «площадках» и створки аортального клапана. Б – выходной тракт левого желудочка обшивается «П»-образными швами.

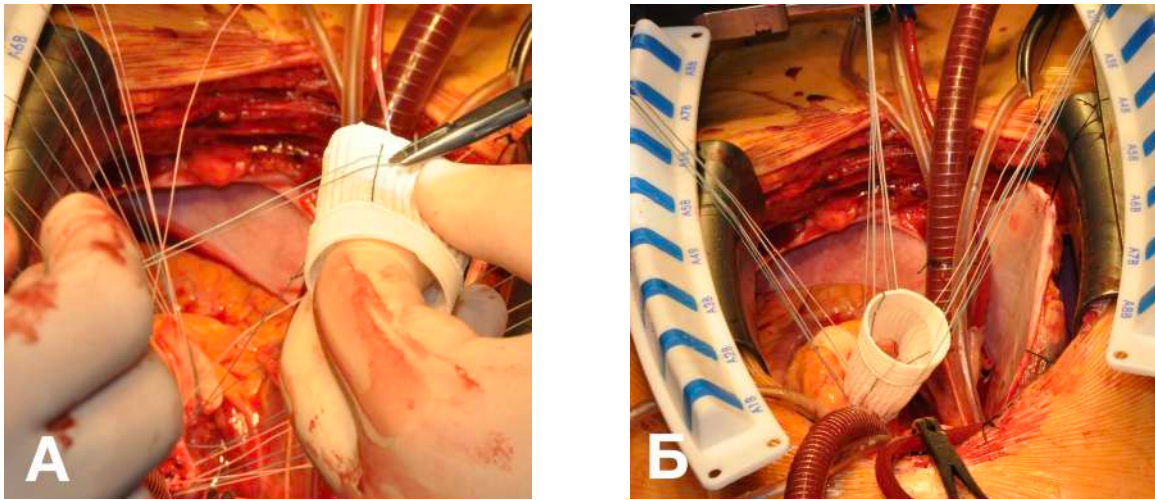


Рисунок 5 - Этапы операции David. А – протез корня аорты обшивается «П»-образными швами. Б – формирование проксимального анастомоза протеза аорты с выходным трактом левого желудочка.

Перед окончательной фиксацией внутри протеза корня аорты створок АК последние подтягивались внутри протеза с помощью швов-держалок; оценивалась симметрия АК, локализация точки коаптации и ее длина, выполнялась гидравлическая проба. При формировании симметричного АК, отсутствии пролапса створок, хорошем результате гидравлической пробы выполняли окончательную фиксацию створок АК за комиссуры внутри протеза аорты непрерывным однорядным обвивным швом («Premilene» 5/0) (рисунок 6).

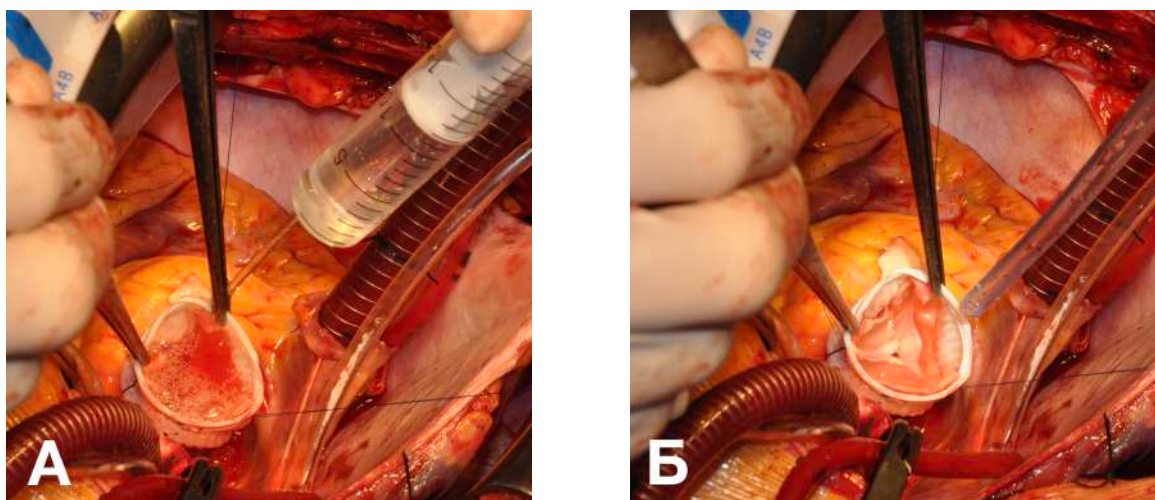


Рисунок 6 - Этапы операции David. А – гидравлическая проба. Б – окончательный вид после реимплантации створок аортального клапана в протез аорты.

После реимплантации АК выполнялась имплантация заранее выкроенных на «площадках» устьев коронарных артерий в протез аорты. Отверстия диаметром 8-10 мм в протезе корня аорты напротив устьев коронарных артерий формировали при помощи скальпеля №11. Формирование анастомозов коронарных артерий с протезом аорты проводилось непрерывным обвивным швом («Premilene» 5/0), вначале формировали анастомоз с устьем ЛКА (рисунок 7). Завершающим этапом операции David I было формирование дистального анастомоза протеза с неизменной частью ВА непрерывным однорядным обвивным швом («Premilene» 4/0). Все анастомозы обрабатывались гемостатическим клеем BioGlue Surgical Adhesive (CryoLife, Inc. Kennesaw, GA, USA).

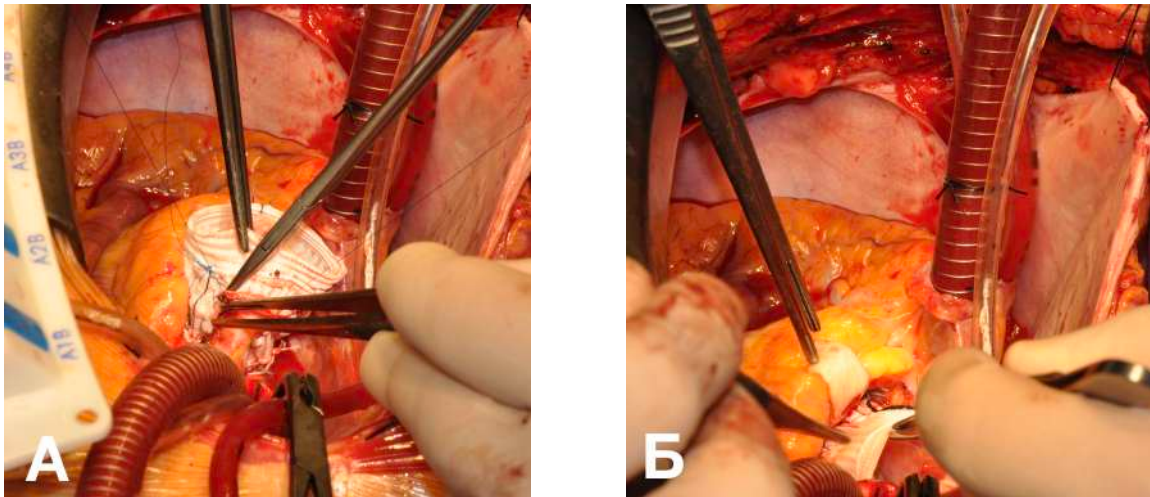


Рисунок 7 - Этапы операции David. Имплантация в протез корня аорты устье левой (А) и правой (Б) коронарных артерий.

После снятия зажима с аорты, восстановления сердечной деятельности, профилактики воздушной эмболии и прекращения ЭКК выполнялась ЧП-ЭхоКГ, оценивалась функция АК, наличие и характер резидуальной регургитации, локализация точки коаптации створок АК, длина коаптации, наличие и выраженность пролапса створок, диаметр ФК АК. При удовлетворительном результате ЧП-ЭхоКГ операция завершалась.

Протезирование аортального клапана, корня и восходящего отдела аорты по методике Bentall-De Bono

При наличии значимого расширения зон корня и ВА, также при выявлении фиброза, кальциноза и/или фенестраций створок АК принималось решение о выполнении клапаноуносящего протезирования корня и ВА. Иссекались створки АК, измененные участки аорты, створки АК выкраивались на «площадках» по N. Kouchooukos. При кальцинозе АК для профилактики материальной эмболии после иссечения АК, декальцинации ФК АК и окружающих структур полость ЛЖ тщательно промывалась физиологическим раствором. Диаметр протеза АК определялся на основании прямого измерения диаметра ФК АК стандартными калибрами (сайзерами). Мы использовали протезы АК, посадочный размер которых был меньше диаметра ФК АК на 1-3 мм. Для замещения АК, корня и восходящего отдела аорты мы использовали клапаносодержащие протезы (кондуиты) «МедИнж», состоящие из двустворчатого механического протеза сердечного клапана «МедИнж-2» и сосудистого протеза Vascutek (Terumo). Проксимальный конец кондуита фиксировался к ФК АК отдельными «П»-образными швами («PremiCron» 2/0) на прокладках, расположенных со стороны аорты. Далее этими же «П»-образными швами обшивалась оплетка протеза АК, швы завязывались. После фиксации протеза корня аорты к ВТЛЖ выполнялась имплантация заранее выкроенных на «площадках» устьев коронарных артерий в протез аорты по N. Kouchooukos (рисунок 8). Заключительным этапом операции было формирование дистального анастомоза сосудистого протеза с неизменным отделом ВА непрерывным однорядным обвивным швом («Premilene» 4/0). Все анастомозы обрабатывались гемостатическим клеем BioGlue Surgical Adhesive (CryoLife, Inc. Kennesaw, GA, USA).

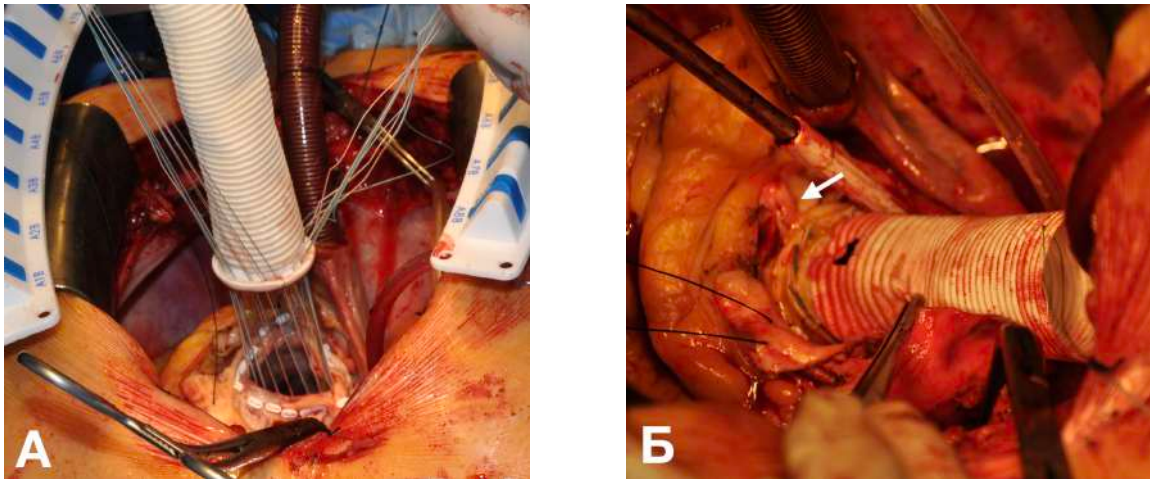


Рисунок 8 - Этапы операции Bentall-De Bono. А – створки аортального клапана иссечены, фиброзное кольцо аортального клапана обшито «П»-образными швами, эти же швы проведены через оплетку клапаносодержащего кондуита; Б – имплантация в конduit устья правой коронарной артерии (стрелка).

Изолированное протезирование аортального клапана

При наличии гемодинамически значимого порока АК и пограничного (45-50 мм) расширения ВА группе пациентов выполнялось изолированное протезирование АК. Выполнялась косопоперечная аортотомия, оценивалось состояние АК, аорты в области синусов Вальсальвы, СТС и, насколько возможно, в восходящем отделе. В случае принятия решения о замещении АК протезом створки АК иссекались, при необходимости выполнялась декальцинация ФК АК и прилежащих структур. Протез АК фиксировался отдельными «П»-образными швами с тефлоновыми прокладками («PremiCron» 2/0). При использовании биологического протеза АК прокладки на «П»-образных швах располагались со стороны ЛЖ и протез имплантировался супрааннулярно. Механические протезы АК имплантировались интрааннулярно; прокладки на швах располагались как со стороны ЛЖ, так и со стороны аорты. После прошивания «П»-образными швами ФК АК этими же швами последовательно прошивалась оплетка протеза АК, швы завязывались, и протез фиксировался в аортальной позиции. Выполнялся контроль подвижности створок протеза АК, отсутствия обструкции устьев коронарных артерий и парапротезных фистул. Для восстановления целостности ВА

использовался двухрядный (1 ряд – матрасный, 2 ряд – непрерывный обвивной) шов («Premilene» 5/0). Операция завершилась типично.

Супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты в сочетании с протезированием аортального клапана

При наличии аневризмы ВА в сочетании с требующим коррекции пороком АК и без значимого расширения области синусов Вальсальвы выполнялось супракоронарное протезирование ВА в сочетании с протезированием АК. После пережатия аорты и кардиopleгии выполнялась аортотомия, ревизия АК, зоны корня и тубулярного отдела ВА, далее иссекались створки АК, а также стенка ВА дистальнее СТС. Протезирование АК выполнялось аналогично вышеописанной методике. Для замещения ВА использовали линейные плетеные сосудистые протезы Maquet Intergard диаметрами 26-32 мм. Проксимальный и дистальный анастомозы сосудистого протеза с аортой формировали непрерывным однорядным обвивным швом («Premilene» 3/0). Все анастомозы обрабатывались гемостатическим клеем BioGlue Surgical Adhesive (CryoLife, Inc. Kennesaw, GA, USA).

Редукционная пластика восходящего отдела аорты в сочетании с протезированием аортального клапана

В ряде случаев при наличии расширения ВА 45-50 мм дистальнее СТС и гемодинамически значимого порока АК выполнялось протезирование АК в сочетании с редукционной пластикой ВА. После пережатия аорты и кардиopleгии выполнялась J-образная аортотомия, ревизия АК, зоны корня и тубулярного отдела ВА. В случае принятия решения о протезировании АК и редукционной пластике ВА иссекались створки АК; протезирование АК выполнялось по вышеописанной методике. Редукционная пластика ВА заключалась в иссечении краев разреза аорты в ее тубулярном отделе и восстановлении целостности аорты двухрядным швом: первый ряд – матрасный шов, второй ряд – непрерывный обвивной шов (нить Prolen 5/0 без прокладок). Значение диаметра ВА после пластики не должно

было превышать 35 мм [508,509]. Ширина иссекаемой зоны стенки ВА рассчитывалась путем вычитания из исходного значения периметра ВА желаемого значения периметра ВА ($35 \text{ мм} \times \pi = 109,9 \text{ мм}$) и ширины краев аорты, которые должны были войти в шов (4-5 мм с каждой стороны). Операция завершалась типично.

Реконструкция дуги аорты по типу hemiarch

У части пациентов при выявлении распространения расширения ВА на дугу аорты и диаметре последней проксимальнее и дистальнее зоны отхождения брахиоцефального ствола, соответственно, 41-45 и 35-40 мм, выполняли протезирование нижней части дуги аорты с формированием дистального косоанастомоза (реконструкция по типу «полудуги» – hemiarch). В условиях ЦА выполнялась ревизия дуги аорты, оценивались изменения стенки аорты, проксимальных зон брахиоцефальных артерий, иссекалась нижняя часть дуги аорты. Для реконструкции аорты использовали плетеные сосудистые протезы Intergard (Maquet) диаметрами 28-32 мм. На дистальном конце протеза формировали скос под углом $30-50^\circ$. Анастомоз сосудистого протеза с дугой аорты формировали однорядным непрерывным обвивным швом («Premilene» 3/0 либо 4/0) без использования прокладок. «Нос» анастомоза располагали на уровне устья левой подключичной артерии, «пятку» – на уровне устья БЦС. Анастомоз обрабатывали гемостатическим клеем BioGlue Surgical Adhesive (CryoLife, Inc. Kennesaw, GA, USA). После завершения реконструкции дуги протез заполняли кровью, пережимали и восстанавливали системную перфузию с расчетной скоростью.

Протезирование дуги и нисходящего отдела грудной аорты методом elephant trunk (хобот слона)

В одном случае у пациентки с мультифокальной аневризмой грудной аорты мы выполнили операцию «хобот слона» (conventional elephant trunk). После пережатия устьев БЦС и ЛОСА разрезом вдоль оси дуги аорты выполнялась

аортотомия, проводилась ревизия дуги и, по возможности, нисходящего отдела грудной аорты, оценивалось наличие и степень дегенеративных изменений стенки аорты, вовлечение в патологический процесс проксимальных отделов брахиоцефальных артерий. Измененные стенки дуги аорты иссекались, проксимальные зоны брахиоцефальных артерий выделялись на единой площадке. Для реконструкции дуги и нисходящего отдела грудной аорты был использован плетеный сосудистый протез Maquet Intergard диаметром 28 мм и длиной 30 см. Мы применяли модификацию Crawford–Svensson, т.е. первым этапом формировали дистальный анастомоз протеза с аортой на уровне ее перешейка; предварительно протез был свернут сам в себя и низведен на 10-15 см в нисходящий отдел аорты. Дистальный анастомоз был сформирован непрерывным однорядным обвивным швом («Premilene» 3/0) без прокладок, затем ранее свернутый конец сосудистого протеза был вывернут проксимально, оставляя дистальный конец низведенным в нисходящем отделе грудной аорты. Далее непрерывным однорядным обвивным швом («Premilene» 3/0) без прокладок формировали анастомоз площадки с брахиоцефальными артериями и протеза дуги аорты. Анастомозы обрабатывали гемостатическим клеем BioGlue Surgical Adhesive (CryoLife, Inc. Kennesaw, GA, USA), протез аорты после заполнения кровью пережимали и восстанавливали системную перфузию с расчетной скоростью.

Коронарное шунтирование

При необходимости реваскуляризации миокарда для шунтирования передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии использовалась левая внутренняя грудная артерия, для шунтирования коронарных артерий других бассейнов применялась аутологичная большая подкожная вена. Формирование дистальных анастомозов проводилось первым этапом, первыми формировались анастомозы аутовен с коронарными артериями (однорядный непрерывный обвивной шов Premilene 7/0 либо 8/0), заключительным этапом производилось формирование анастомоза левой внутренней грудной артерии с передней межжелудочковой ветвью левой коронарной артерии (однорядный непрерывный

обвивной шов Prolen 8/0). Формирование проксимальных анастомозов аутовенозных шунтов с восходящим отделом аорты производилось после снятия зажима с аорты, восстановления сердечной деятельности после бокового отжатия протеза либо нативной аорты на фоне параллельного ЭКК (однорядный непрерывный обвивной шов Premilene 6/0 либо 7/0). Операции завершались типично.

Коррекция митральной регургитации

При наличии значимой митральной регургитации выполняли ее коррекцию одновременно с вмешательством на ВА. Интраоперационно до начала ЭКК при ЧП-ЭхоКГ оценивались морфологические изменения створок МК, наличие и выраженность МН, направление струи регургитации (центральное, асимметричное), наличие и степень пролапса створок МК, диаметр ФК МК, возможность клапаносохраняющей коррекции. После пережатия аорты и кардиopleгии выполнялась ревизия МК, при отсутствии морфологических изменений его створок и расширении МК выполнялась шовная безимплантационная пластика ФК по Randas Batista [572]. Данный метод заключается в прошивании задней полуокружности ФК МК двумя параллельными нитями («PremiCron» 2/0) на расстоянии 3-4 мм друг от друга от внутренней к наружной комиссурам МК, с двумя прокладками, располагающимися в начале и конце шва. После наложения каждого шва нити связываются между собой, таким образом выполняется сужение левого атриовентрикулярного отверстия до достижения его оптимального диаметра (рисунок 9). После выполнения аннулопластики выполнялась гидравлическая проба. Случаев протезирования МК в нашем исследовании не было. Целостность стенки ЛП восстанавливалась однорядным непрерывным швом (Prolen 4/0).

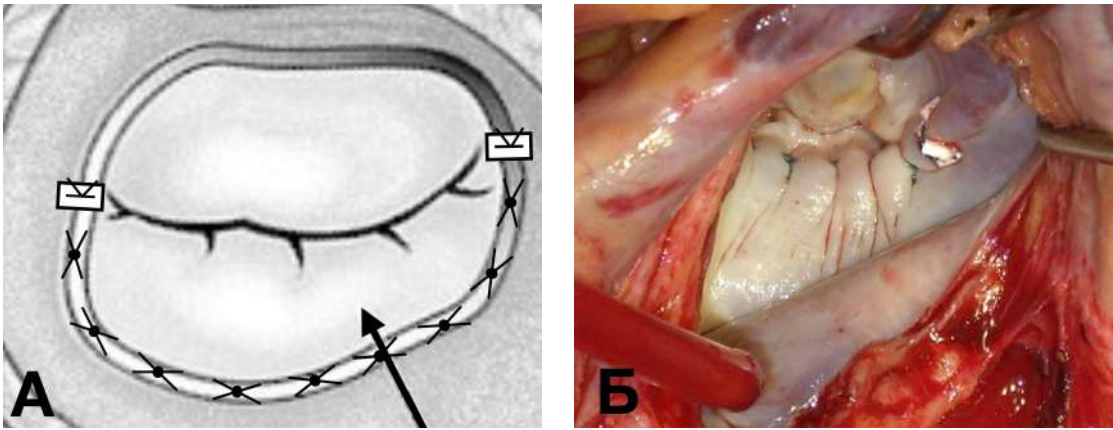


Рисунок 9 - Шовная безимплантационная пластика фиброзного кольца митрального клапана по R. Batista. А – схема аннулопластики митрального клапана по R. Batista, стрелкой указана задняя створка митрального клапана. Б – интраоперационный вид митрального клапана после выполнения аннулопластики.

Коррекция трикуспидальной регургитации

В случае выявления тяжелой трикуспидальной регургитации выполняли пластику ТК. Интраоперационно до начала ЭКК при ЧП-ЭхоКГ оценивалось наличие и выраженность ТН, морфологические изменения створок ТК, диаметр ФК ТК. Выполнялась бикавальная канюляция, наложение эластичных обтяжек вокруг устьев полых вен, доступ к ТК через правое предсердие. Ни у одного из пациентов с комбинацией патологии АК, ВА и тяжелой ТН не было выраженных дегенеративных изменений створок ТК; ТН была обусловлена выраженным расширением ФК ТК. Во всех случаях выполнялась шовная пластика ФК ТК по Randas Batista с использованием нерассасывающейся плетеной нити с двумя колющими иглами (PremiCron 2/0) и начинается с фиксирующего шва на прокладке в области комиссуры между передней и септальной створками ТК. Далее ФК ТК в проекции оснований передней и задней створок прошивается параллельно проводимыми нитями со связыванием последних после каждого стежка. Шаг шва составляет 6-10 мм. Пластика завершается приблизительно на уровне устья коронарного синуса, где нити завершающего шва завязываются на прокладке (рисунок 10). После выполнения аннулопластики компетентность клапана оценивалась при гидравлической пробе. Целостность стенки правого предсердия восстанавливалась двухрядным (1 ряд – непрерывный «матрасный» шов, 2 ряд –

непрерывный обвивной шов) швом (Premilene 4/0). После восстановления сердечной деятельности и прекращения ЭКК при интраоперационной ЧП-ЭхоКГ оценивалась функция ТК и диаметр ФК ТК.

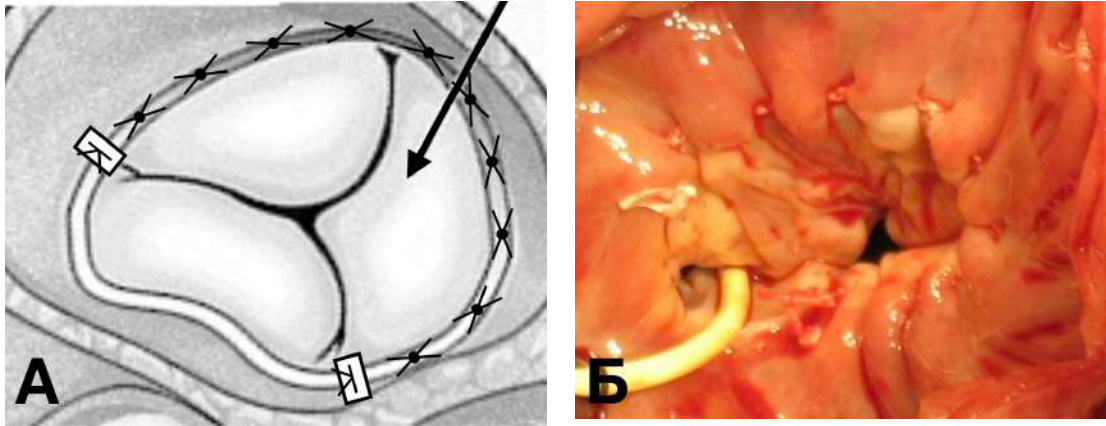


Рисунок 10 - Шовная безимплантационная пластика фиброзного кольца трикуспидального клапана по R. Batista. А – схема аннулопластики трикуспидального клапана по R. Batista, стрелкой указана задняя створка клапана. Б – интраоперационный вид трикуспидального клапана после выполнения аннулопластики клапана по R. Batista.

Закрытие ДМПП

В одном случае потребовалось одномоментное закрытие ДМПП. Выполнялась бикавальная канюляция, наложение эластичных обтяжек вокруг устьев полых вен, доступ к МПП через правое предсердие. Дефект был закрыт заплатой из аутоперикарда однорядным непрерывным обвивным швом (Premilene 5/0). Целостность стенки ПП восстанавливалась двухрядным (1 ряд – непрерывный «матрасный» шов, 2 ряд – непрерывный обвивной шов) швом (Premilene 4/0). После восстановления сердечной деятельности и прекращения ЭКК при интраоперационной ЧП-ЭхоКГ оценивалось наличие резидуальных токов крови через МПП.

Миоэктомия ВТЛЖ

У одного пациента в связи с выявленными признаками ГКМП с формированием гемодинамически значимой обструкции на уровне ВТЛЖ

одномоментно с протезированием АК была выполнена миозэктомия выходного отдела ЛЖ по стандартной методике Morrow [573].

Каротидная эндартерэктомия

В двух случаях в связи с сопутствующим гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением БЦА на экстракраниальном уровне мы выполняли одномоментную каротидную эндартерэктомию. Определение показаний к данному вмешательству и сама коррекция выполнялись в соответствии с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий 2013 г. [574].

2.8. Статистические методы обработки полученных данных

Для статистического анализа данных были подобран ряд программ, наиболее пригодных для решения возникающих задач. В частности, была использована программа PAST (<http://folk.uio.no/ohammer/past/>), в которой реализованы современные наиболее надежные непараметрические процедуры статистического оценивания и проверки статистической значимости наблюдаемых эффектов с применением перестановочно-рандомизационных алгоритмов бутстрепа и Монте-Карло. Для оценки статистической неоднородности в диагностических таблицах сопряженности 2×2 по точному критерию Фишера использовали интерактивный калькулятор Fisher's exact test p-value calculator, 2x2 and 2x3 (<https://www.cog-genomics.org/software/stats>). Основным объемом полученных данных были подвергнут статистической обработке с применением программного продукта Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Категориальные данные представлены в виде единиц и процентов (долей). Непрерывные данные представлены в виде «среднее (стандартное отклонение)», «среднее (95% доверительного интервала)» и «медиана (значения 25-го; 75-го перцентилей)» в зависимости от распределения. Значимость различий между сравниваемыми группами для непрерывных данных рассчитывалась с использованием непараметрических критериев: U-критерия Mann-Whitney для независимых групп, критерия Wilcoxon для зависимых групп. Для категориальных

данных значимость различий определялась с применением критерия χ^2 и точного критерия Fisher. Значимость различий между тремя группами переменных оценивалась для непрерывных данных с использованием критерия Kruskal-Wallis, для категориальных - χ^2 . Различия признавались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Однофакторный корреляционный анализ выполнялся с применением критерия Spearman. Степень корреляции оценивалась как выраженная при значении r больше 0,66, умеренная – при r от 0,33 до 0,66 и незначительная – при r менее 0,33. Первичной конечной точкой обоих исследований являлась свобода от неблагоприятного исхода в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Вторичными конечными точками были так называемые «большие неблагоприятные сердечно-сосудистые и церебральные события» (Major Adverse Cardiovascular and Cerebral Events – MACCE): острое расслоение, разрыв аорты, ИМ, ОНМК, эмболические осложнения, повторная операция на восходящем отделе аорты и/или АК. Псевдорандомизация была проведена среди пациентов исследований I и II методом propensity score matching с использованием способа поиска ближайшего соседа. Для больных с АВА и АН, которым были выполнены клапаносохраняющие операции David I, был выполнен поиск соответствующих пар среди пациентов с аневризмами восходящего отдела аорты и АН, которым были выполнены клапаноуносящие вмешательства (операции Bentall-De Bono). Для пациентов с гемодинамически значимыми пороками ДАК и пограничными расширениями ВА, перенесших изолированное протезирование АК, был выполнен поиск соответствующих пар среди больных с гемодинамически значимыми пороками АК и пограничными расширениями ВА, которым было выполнено протезирование АК в сочетании с коррекцией (пластикой либо протезированием) расширения восходящего отдела аорты.

Построение кривых Kaplan-Meier использовалось для всех пациентов от момента установления диагноза аневризмы либо пограничного расширения восходящего отдела аорты до наступления комплексной конечной точки. Однофакторный анализ использовался для установления факторов риска наступления комплексной конечной точки; применялись методы Kaplan-Meier (для

категориальных предикторов), линейный регрессионный анализ (для непрерывных предикторов). Для оценки влияния различных переменных на наступление событий в отдаленном послеоперационном периоде был использован логистический регрессионный анализ. Взаимодействия между характеристиками пациентов и переменными, относящимися к ассоциированным с аортой факторами риска, также оценивались.

Граничные значения переменных, оказывающих значимое влияние на события в отдаленном периоде, оценивались при помощи ROC-анализа. При проведении ROC-анализа и интерпретации результатов мы руководствовались стандартом (ГОСТР 53022.3-2008) и рекомендациями [575] и использовали интерактивные программы EasyROC [576] и MetaboAnalyst [577]. Для точечных и интервальных оценок основных показателей информативности проверяемого диагностического теста, таких как чувствительность (Se), специфичность (Sp), отношения правдоподобий для положительных ($LR\{+\}$) и отрицательных ($LR\{-\}$) результатов теста и соответствующих предсказательностей (PPV и NPV) использовали программу DiagStat.xls (Хромов-Борисов Н.Н.). Дополнительно были использованы программы BoxPlotR (<http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/>), ESCI-JSMS.xls (<https://www.newstatistics.blogspot.org/itns/wp-content/uploads/2016/08/ESCI-JSMS.xls>), G*Power (<http://www.gpower.hhu.de/>). Для интервальных статистических оценок использовали компактную и наглядную форму их представления, при которой нижняя и верхняя границы доверительных интервалов указываются слева и справа от точечной оценки в виде подстрочных индексов [578].

Резюме

В диссертационное исследование было включено 195 пациентов, разделенные на 2 неравные когорты: больные с АВА, сочетающейся с пороком АК, требующим коррекции ($n = 120$), и лица с ДАК и сформировавшимся гемодинамически значимым АС, сочетающимся с погранично (45-50 мм) расширенным восходящим отделом аорты ($n = 75$). 120 пациентов исследования I

были разделены на 2 группы. В группу 1 вошло 69 больных с пороком АК с преобладанием регургитации, в свою очередь, разделенные на 3 подгруппы: 1а – лица, перенесшие клапаносберегающее протезирование корня и ВА с сохранением АК методом реимплантации (операция David I, n = 30), 1б – подгруппа клапанозамещающего протезирования корня и ВА (операция Bentall-De Bono, n = 29), 1в – больные, перенесшие раздельное протезирование АК и надкоронарного отдела ВА с оставлением зоны синусов Вальсальвы (n = 10). В группу 2 (n = 51) вошли пациенты с пороком АК с преобладанием стеноза, также разделенные на 2 подгруппы: 2а – подгруппа протезирования корня и ВА (операция Bentall-De Bono, n = 26), и 2б – лица, перенесшие протезирование АК и НП ВА (n = 25). Из исследования были исключены случаи расслоений аорты любой локализации, расширений ВА специфического генеза, обусловленные дисплазиями соединительной ткани, семейными АВА, острым инфекционным эндокардитом, ревматическим поражением, ранее оперированные на открытом сердце больные, а также лица с погранично расширенной ВА и трехстворчатым АК. Среди пациентов исследования I исходно не было выявлено значимых различий по возрастным, половым, конституциональным характеристикам между лицами с преобладанием аортальной регургитации или стеноза. Во второй группе (АВА в сочетании с АС) чаще встречались врожденные аномалии АК. В группе 1 (АВА в сочетании с АН) чаще наблюдалось вовлечение в расширение аорты и зоны корня, и тубулярного отдела ВА. Доля больных с ХСН высокого ф.кл. была больше в случае преобладающей АН; умеренная и тяжелая МН также чаще встречалась при превалирующей АН. Существенных различий по сопутствующей патологии между группами 1 и 2 не наблюдалось. В исследование II было включено 75 пациентов с нарушениями функционирования ДАК, требующим хирургической коррекции, и расширением ВА от 45 до 50 мм, и разделенных в зависимости от факта и способа коррекции расширения ВА на 3 группы: 3а (изолированное протезирование АК, n = 22), 3б (протезирование АК в сочетании с редуccionной пластикой ВА, n = 36) и 3в (протезирование АК в сочетании с супракоронарным протезированием ВА, n = 17). Доля мужчин в группах 3а и 3б была больше, значимых различий по возрасту

и росто-весовым признакам между группами выявлено не было. Бикуспидальный АК типа 1 «L-R» встречался наиболее часто. Во всех случаях максимально расширенная зона ВА располагалась на уровне ее тубулярного отдела; медиана диаметра ВА на данном уровне была больше в группе 3в. Значимо больший показатель пикового градиента давления на АК был у пациентов группы 3в. В целом по характеру осложнений основного заболевания и сопутствующей патологии группы значимо не различались. Риск планируемой операции по шкале EuroSCORE II был больше в группах 3б и 3в.

Исходно оценивался личный и семейный анамнез аортопатии. Лабораторные методы обследования включали клинический анализ крови (12 основных параметров), общий анализ мочи, биохимический анализ крови. В до- и послеоперационном периоде выполнялась электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях по стандартной методике, обзорная рентгенография грудной полости в прямой и левой боковой проекциях трансторакальная (ТТ)-ЭхоКГ (аппарат Vivid 7, GE), интраоперационно рутинно выполнялась чреспищеводная (ЧП)-ЭхоКГ. При ЧП-ЭхоКГ измерялись диаметры ВА на уровнях фиброзного кольца (ФК) АК, синусов Вальсальвы, СТС и в тубулярном отделе ВА, а также оценивались морфофункциональные нарушения со стороны клапанов сердца. При ЭхоКГ в послеоперационном периоде оценивалась функция сохраненного АК или характеристики протезов АК. У всех пациентов перед хирургическим этапом оценивались параметры грудной аорты при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием на 128-спиральном компьютерном томографе III поколения Somatom Definition (Siemens, Германия). По показаниям выполнялись прямая коронароангиография и визуализирующее исследование брахиоцефальных артерий. В отдаленном периоде было прослежено 173 (88,7%) пациентов, средний срок наблюдения (СО) составили 42,0 (22,6) месяцев (3 – 102 месяца). Обследование пациентов проводилось на базе клинических и поликлинических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; контроль состояния пациентов производился путем телефонного опроса, анализа опросного листа и данных обследования в

отдаленном периоде, пересланных по электронной почте, а также при очном осмотре и выполнении трансторакальной ЭхоКГ, при необходимости – МСКТ-ангиографии грудной аорты.

В части исследования, посвященной поиску нарушений функционирования сигнального пути Notch, для анализа были использованы образцы стенки ВА, забранной интраоперационно у 12 пациентов с ДАК, которым выполнялось протезирование ВА. В качестве контрольных были использованы образцы стенки неизменной аорты 9 доноров сердца, использованного для ортотопической аллогенной трансплантации в рамках программы мультиорганного забора для трансплантаций. Для индукции эндотелиально-мезенхимального перехода (ЭМП) 50×10^3 клеток эндотелия аорты рассеивали на 6-луночный планшет и трансдуцировали вирусами, несущими соответствующие гены. Через 2-3 суток клетки снимали с культуральной чашки раствором 3% трипсина. Выделение РНК из клеток проводили при помощи реагента для экстракции общей РНК (Евроген, Россия). Для оценки уровня экспрессии компонентов сигнального пути Notch использовали праймеры, специфичные для соответствующих генов. Для анализа данных, полученных в ходе количественной ПЦР в режиме реального времени, в качестве метода представления относительной экспрессии гена использован сравнительный $\Delta\Delta C_t$ метод. После завершения этапа выращивания клетки фиксировали 1% параформальдегидом и инкубировали в течение 1 часа с первичными антителами: SMA (sc-32251, Santa Cruz). В качестве вторичных использовались антитела конъюгированные с Alexa546 (Invitrogen). Геномная ДНК была получена из периферической крови с использованием набора реагентов FlexiGene (Qiagen GmbH, Hilden, Германия). Амплификация экзонов 10, 11, 12, 13, 20, 23, 24, 29, 30 и 34 проводилась с использованием праймеров, которые были выбраны на основе ранее опубликованных исследований о роли гена *NOTCH1* в формировании ДАК и аневризмы ВА [205,568]. Поиск мутаций в исследуемой и контрольной группах проведен путем прямого секвенирования амплифицированных фрагментов на капиллярном секвенаторе ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, США) с использованием BigDye Terminator v3.1 mix

(Applied Biosystems). Полученные последовательности проанализированы и приведены в соответствие с помощью программного обеспечения BioEdit и Geneious. Для сравнительного анализа ДНК использовали эталонные последовательности *NOTCH1* из соответствующей базы данных секвенированных геномов.

Глава 3. Хирургическое лечение несиндромной несемейной аневризмы восходящего отдела аорты, сочетающейся с гемодинамически значимым пороком аортального клапана (исследование I)

3.1. Исходные характеристики пациентов исследования I

В исследование I (хирургическое лечение АВА, сочетающейся с пороком АК) было включено 120 больных, разделенных на 2 группы по признаку преобладания аортальной регургитации (группа 1, 69 пациентов) либо стеноза (группа 2, 51 пациент) (схема 2, стр. 104). У пациентов обеих групп наблюдалось выраженное расширение и гипертрофия ЛЖ, умеренное расширение ЛП. Закономерно, что у больных с преобладающей АН (группа 1) как абсолютные, так и индексированные к ППТ показатели конечно-диастолического размера (КДР), конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) ЛЖ были больше по сравнению с аналогичными показателями пациентов группы 2. ФВ ЛЖ между группами значимо не различались. В группе 1 преобладали больные с эксцентрической, в группе 2 – с концентрической гипертрофией ЛЖ, что отражает нормально функционирующий механизм компенсации порока АК [579,580]. Доля пациентов с МН ≥ 2 степени также была больше в первой группе (таблица 24).

Таблица 24. Результаты трансторакальной эхокардиографии пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты) до операции

Признак	Группа		P – уровень
	1 (АВА+АН) n = 69	2 (АВА+АС) n = 51	
Размер правого желудочка, мм (M (SD))	30,8 (4,1)	29,6 (5,7)	0,532 ^U
Размер левого предсердия, мм (M (SD))	39,8 (16,5)	41,4 (7,6)	0,503 ^U
Толщина межжелудочковой перегородки, мм (M (SD))	12,6 (2,9)	15,2 (3,3)	0,002^U
Толщина задней стенки ЛЖ, мм (M (SD))	11,6 (2,2)	13,4 (2,3)	0,005^U
КДР ЛЖ, мм (M (SD))	65,2 (8,7)	59,1 (10,5)	0,006^U
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ² (M (SD))	33,2 (5,9)	29,6 (4,5)	0,010^U
КДО ЛЖ*, мл (M (SD))	219,0 (70,5)	175,8 (72,8)	0,007^U
Индекс КДО ЛЖ*, мл/м ² (M (SD))	111,3 (36,3)	87,5 (33,7)	0,007^U
КСО ЛЖ*, мл (M (SD))	91,2 (34,6)	81,4 (61,0)	0,034^U
Индекс КСО ЛЖ*, мл/м ² (M (SD))	46,4 (18,0)	40,0 (29,3)	0,020^U
Фракция выброса ЛЖ*, % (M (SD))	58,9 (7,8)	57,7 (14,6)	0,766 ^U

Масса миокарда ЛЖ, г (М (SD))	373,3 (131,6)	402,0 (137,7)	0,549 ^U
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ² (М (SD))	186,8 (59,4)	199,6 (59,9)	0,620 ^U
Относительная толщина стенки ЛЖ (М (SD))	0,36 (0,09)	0,47 (0,10)	6,8*10^{-5U}
Относительная толщина стенки ЛЖ $\leq 0,42$ (n (%))	50 (73)	22 (43)	0,001^F
Максимальное ускорение кровотока на митральном клапане, м/с (М (SD))	0,76 (0,18)	0,84 (0,20)	0,061 ^U
Митральная недостаточность ≥ 2 ст. (n (%))	12 (17,4)	1 (2,0)	0,007^F
Трикуспидальная недостаточность ≥ 2 ст. (n (%))	4 (5,8)	1 (2,0)	0,393 ^F

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; М – среднее; n – число пациентов; SD – стандартное отклонение; * - по Teichholz; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher, ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

У пациентов с преобладающей АН наблюдались слабо и умеренно выраженные фиброз и кальциноз створок АК, в то время как больные с доминирующим стенозом АК отличались выраженными дегенеративными изменениями створок АК (таблица 25).

Таблица 25. Особенности поражения аортального клапана у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты)

Признак	Группа		P - уровень
	1 (АВА+АН) n = 69	2 (АВА+АС) n = 51	
Пиковый градиент давления на АК, м/с (М (SD))	12,8 (6,1)	57,8 (36,1)	<1,0*10^{-6U}
Степень аортальной недостаточности (М (SD))	2,5 (0,7)	1,8 (1,1)	7,5*10^{-5U}
Аортальная недостаточность ≥ 2 ст. (n (%))	60 (87,0)	30 (58,8)	0,001^F
Дегенеративные изменения створок АК, степень* (М (SD)), в том числе:	1,4 (0,7)	3,2 (1,0)	<1,0*10^{-6U}
- фиброз АК, степень* (М (SD))	1,4 (0,6)	3,2 (1,0)	<1,0*10^{-6U}
- кальциноз АК, степень* (М (SD))	1,1 (0,2)	2,6 (1,2)	<1,0*10^{-6U}

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АК – аортальный клапан; АС – аортальный стеноз; М – среднее; n – число пациентов; SD – стандартное отклонение; * - 1-нет изменений створок АК, 2-легкие изменения, 3-умеренные изменения, 4-выраженный фиброз/кальциноз створок АК; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher, ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

У возрастных пациентов чаще наблюдалось снижение СКФ; также с возрастом коррелировала степень АГ и диаметры грудной аорты дистальнее

синотубулярной зоны, что может говорить о вкладе АГ в расширение ВА (таблица 26).

Таблица 26. Корреляционные связи между исходными характеристиками пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты)

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции Spearman (ρ)	P – уровень
Возраст	Исходный уровень сАД в покое	0,264	0,004
	Исходное значение скорости клубочковой фильтрации*	-0,356	$6,5 \cdot 10^{-5}$
	Индекс к ППТ диаметра ВА в тубулярном отделе	0,302	0,001
	Индекс к ППТ диаметра ВА на уровне отхождения БЦС	0,454	$<1,0 \cdot 10^{-6}$
	Индекс к ППТ диаметра ВА на уровне дуги аорты	0,482	$<1,0 \cdot 10^{-6}$
Фракция выброса ЛЖ	Систолическое давление в ЛА	-0,260	0,004
	Конечно-диастолический размер ЛЖ	-0,472	$<1,0 \cdot 10^{-6}$
	Индекс конечно-диастолического размера ЛЖ	-0,378	$2,1 \cdot 10^{-5}$
	Конечно-диастолический объем** ЛЖ	-0,470	$<1,0 \cdot 10^{-6}$
	Индекс конечно-диастолического объема** ЛЖ	-0,442	$<1,0 \cdot 10^{-6}$
Относительная толщина стенки ЛЖ	Дегенеративные изменения аортального клапана	0,390	$1,1 \cdot 10^{-5}$
	Пиковый градиент давления на аортальном клапане	0,393	$9,0 \cdot 10^{-6}$
	Степень аортальной недостаточности	-0,510	$<1,0 \cdot 10^{-6}$

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; ЛА – легочная артерия; ЛЖ – левый желудочек; ППТ – площадь поверхности тела; сАД – систолическое артериальное давление; * - по формуле MDRD; ** - по Teichholz.

3.2 Непосредственные результаты хирургического лечения несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты и аортального порока

Все пациенты были оперированы в плановом порядке. Анестезиологическое и перфузиологическое обеспечение, методика защиты миокарда и технические аспекты хирургических вмешательств описаны в главе 2. Решение о возможности выполнения клапаносохраняющей коррекции АВА и аортального порока принималось на основании анализа параметров корня аорты при дооперационной МСКТ-ангиографии, результатов интраоперационной ЧП-ЭхоКГ и ревизии АК после пережатия аорты и кардиopleгии. 29 (42,0%) пациентам группы 1 были выполнены клапаносохраняющие операции David I, 30 (43,5%) – операции Bentall-De Bono, 10 (14,5%) – протезирование АК в сочетании с НП ВА. Пациентам группы 2 во всех случаях выполнялась клапаноуносящая коррекция патологии АК и ВА –

26 (51,0%) и 25 (49,0%) больных перенесли, соответственно, операции Bentall – De Bono и супракоронарное протезирование ВА в сочетании с протезированием АК. В 73 (60,8%) случаях точкой подключения артериальной магистрали АИКа являлся восходящий отдел аорты. У 9 (7,5%) больных канюлировалась дуга аорты, у 38 (31,7%) пациентов в связи с планируемой реконструкцией дуги аорты для подключения артериальной магистрали АИКа была выбрана правая аксиллярная артерия; бедренная канюляция не использовалась ни в одном случае. Применяемая нами методика прямой канюляции правой аксиллярной артерии технически несложна, позволяет без дополнительных манипуляций обеспечивать проведение унилатеральной АЦП. L.G. Svensson и соавт. сообщают о меньшей встречаемости неврологических осложнений при канюляции правой аксиллярной артерии через «отвод» из сосудистого протеза в сравнении с прямой канюляцией [581]. Альтернативной точкой артериальной канюляции при необходимости сочетанных вмешательств может быть БЦС [536,537].

Режимы гипотермии между группами значимо не различались. Для защиты миокарда в 117 (97,5%) случаях была использована ретроградная кровяная изотермическая прерывистая кардиopleгия, в 3 (2,5%) – антеградная селективная фармакохолодовая кардиopleгия раствором «Кустодиол». Длительность ЭКК и аноксии миокарда была значимо больше у пациентов группы 1, где части пациентов выполнялось клапаносохраняющее протезирование ВА (таблица 27). У четверых пациентов группы 1 потребовалось повторное подключение АИКа в связи с (а) выраженной острой СН, резистентной к медикаментозной терапии, (б) нестабильной гемодинамикой на фоне желудочковых нарушений сердечного ритма, резистентных к медикаментозной терапии, (с) необходимостью ревизии и гемостаза в условиях ЭКК и кардиopleгии, (d) выраженной резидуальной АН после операции David I и необходимостью повторного пережатия аорты и протезирования АК. Во второй группе потребность в повторном подключении АИКа возникла в двух случаях: (а) с целью ревизии и гемостаза в условиях ЭКК, (б) при нестабильной гемодинамике на фоне желудочковых нарушений ритма сердца, резистентных к медикаментозной терапии. У двоих больных из группы 1

(обоим выполнялась операция David I в сочетании с пластикой МК по R. Batista) в связи с тяжелой СН потребовалось применение механической поддержки гемодинамики: в одном случае это было устройство Maquet PLS, во втором – ВАБК. При исследовании корреляционных связей была обнаружена зависимость объема суммарных дренажных потерь от общей продолжительности операции ($\rho = 0,325$, $p = 0,002$, критерий Spearman). Других значимых связей между исходными характеристиками пациентов, параметрами ВА, морфофункциональными характеристиками АК, осложнениями основного заболевания, сопутствующей патологией и интраоперационными параметрами обнаружено не было.

Таблица 27. Интраоперационные параметры пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты)

Признак	Группа		P – уровень
	1 (АВА+АН) n = 69	2 (АВА+АС) n = 51	
Длительность операции, минут (M (SD))	282,5 (77,1)	273,0 (73,3)	0,720 ^U
Длительность ЭКК, минут (M (SD))	152,3 (46,6)	146,5 (51,0)	0,037^U
Длительность аноксии миокарда, минут (M (SD))	116,7 (32,9)	106,6 (34,0)	0,005^U
Максимальная гипотермия, °C (M (SD))	30,9 (2,2)	30,1 (2,7)	0,371 ^U
Канюляция восходящего отдела аорты (n (%))	48 (69,6)	25 (49,0)	0,025^F
Канюляция дуги аорты (n (%))	4 (5,8)	5 (9,8)	0,493 ^F
Канюляция правой аксиллярной артерии (n (%))	17 (24,6)	21 (41,2)	0,074 ^F
Кровяная изотермическая кардиopleгия (n (%))	66 (95,7)	51 (100)	0,261 ^F
Фармакохолодовая кардиopleгия (n (%))	3 (4,3)	0	0,261 ^F
Необходимость циркуляторного ареста (n (%))	11 (15,9)	19 (37,3)	0,010^F

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АИК – аппарат искусственного кровообращения; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; НРС – нарушения ритма сердца; ЭКК – экстракорпоральное кровообращение; М – среднее; n – число пациентов; SD – стандартное отклонение; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher; ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

В 1 группе большей длительностью ЭКК и аноксии миокарда отличались вмешательства, сопровождавшиеся манипуляциями на корне аорты – операции David и Bentall – De Bono. По другим интраоперационным параметрам значимых отличий между операциями David, Bentall-De Bono и НП ВА в сочетании с протезированием АК при превалирующей АН выявлено не было (таблица 28).

Таблица 28. Интраоперационные параметры при коррекции аневризмы восходящей аорты в сочетании с аортальной регургитацией (группа 1)

Признак	Группа 1 (АВА+АН) n = 69	Подгруппа			P – уровень
		1а (операция David) n = 29	1б (операция Bentall - De Vono) n = 30	1в (СкПВА + ПАК) n = 10	
Длительность операции, минут (Me (25-й; 75-й процентиля))		275 (240; 322)	248 (215; 315)	260 (230; 340)	0,713 ^{KW}
Длительность ЭКК, минут (Me (25-й; 75-й процентиля))		165 (149; 185)	144 (105; 170)	125 (118; 151)	0,001^{KW}
Длительность аноксии миокарда, минут (Me (25-й; 75-й процентиля))		132 (116; 144)	104 (81; 129)	92 (87; 120)	0,001^{KW}
Максимальная гипотермия, °C (Me (25-й; 75-й процентиля))		31,1 (30,7; 31,5)	31,3 (29,5; 32,6)	28,5 (26,4; 31,9)	0,169 ^{KW}
Канюляция восходящего отдела аорты (n (%))		23 (79,3)	22 (73,3)	3 (30,0)	0,012^{X2}
Канюляция дуги аорты (n (%))		3 (10,3)	1 (3,3)	0	0,359 ^{X2}
Канюляция правой аксиллярной артерии (n (%))		3 (10,3)	7 (23,3)	7 (70,0)	0,001^{X2}
Кровяная изотермическая КП (n (%))		28 (96,6)	28 (93,3)	10 (100)	0,638 ^{X2}
Фармакоолододовая КП (n (%))		1 (3,4)	2 (6,7)	-	0,638 ^{X2}
Циркуляторный арест (n (%))		1 (3,4)	6 (20,0)	7 (70,0)	3,8*10^{-5X2}

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; КП – кардиоплегия; ПАК – протезирование аортального клапана; СкПВА – супракоронарное протезирование восходящей аорты; ЭКК – экстракорпоральное кровообращение; Me – медиана; ^{KW} – сравнение с использованием критерия Kruskal-Wallis; ^{X2} – сравнение с использованием критерия χ^2 .

Значимых различий между операциями Bentall-De Vono и супракоронарного протезирования восходящего отдела аорты в сочетании с протезированием АК при ведущем стенозе АК по особенностям перфузиологического обеспечения и интраоперационного периода, длительности ЭКК, пережатия аорты и интраоперационным осложнениям выявлено не было (таблица 29).

Таблица 29. Интраоперационные параметры при коррекции аневризмы восходящей аорты в сочетании с аортальным стенозом (группа 2)

Признак	Группа 2 (АВА+АС) n = 51	Подгруппа		P – уровень
		2а (операция Bentall-De Vono) n = 26	2б (СкПВА + ПАК) n = 25	
Длительность операции, минут (Me (25-й; 75-й процентиля))		265 (220; 295)	290 (220; 320)	0,528 ^U
Длительность ЭКК, минут (Me (25-й; 75-й процентиля))		140 (120; 166)	128 (100; 154)	0,509 ^U

Длительность аноксии миокарда, минут (Ме (25-й; 75-й процентиля))	100 (93; 131)	93 (75; 116)	0,200 ^U
Максимальная гипотермия, °С (Ме (25-й; 75-й процентиля))	30,9 (28,0; 32,6)	29,0 (27,0; 32,4)	0,390 ^U
Канюляция восходящего отдела аорты (n (%))	16 (61,5)	9 (36,0)	0,061 ^F
Канюляция дуги аорты (n (%))	1 (3,8)	4 (16,0)	0,163 ^F
Канюляция правой аксиллярной артерии (n (%))	9 (34,6)	12 (48,0)	0,246 ^F
Кровяная изотермическая кардиоплегия (n (%))	26 (100,0)	25 (100,0)	-
Фармакоолододовая кардиоплегия (n (%))	0	0	-
Циркуляторный арест (n (%))	7 (26,9)	12 (48,0)	0,102 ^F

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АС – аортальный стеноз; ПАК – протезирование аортального клапана; СкПВА – супракоронарное протезирование восходящей аорты; ЭКК – экстракорпоральное кровообращение; Ме – медиана; n – число пациентов; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher; ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

У 14 (20,3%) больных из группы 1 и 23 (45,1%) группы 2 дополнительно выполнялись вмешательства на дуге аорты, чаще всего – реконструкция по типу hemiarch. Лишь в одном случае при аневризмах восходящего и нисходящего отделов грудной аорты была выполнена классическая операция «хобот слона» – тотальное протезирование дуги аорты с низведением дистального конца протеза в нисходящий отдел грудной аорты; проксимальные отделы брахиоцефальных артерий были реимплантированы в протез дуги аорты на единой площадке. Медианы длительности ЦА при вмешательствах на дуге аорты в группах 1 и 2 составили 23 и 18 минут, соответственно, и значимо не различались ($p = 0,267$, U-критерий Mann-Whitney). Сочетанные операции на ВА и дуге аорты от изолированных вмешательств на ВА отличались большей глубиной гипотермии и общей продолжительностью (таблица 30).

Таблица 30. Интраоперационные параметры у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты) при разном объеме реконструкции аорты

Признак	Исследование I n = 120		P – уровень
	Протезирование восходящей аорты n = 83	Протезирование восходящей и дуги аорты n = 37	
Длительность операции, минут (M (SD))	265 (70)	305 (70)	0,001^U
Длительность ЭКК, минут (M (SD))	141 (42)	166 (53)	0,157 ^U
Длительность аноксии миокарда, минут (M (SD))	107 (30)	121 (33)	0,425 ^U
Длительность ЦА, минут (M (SD))	0	19,7 (6,5)	<1,0*10^{-6U}

Максимальная гипотермия, °С (М (SD))	31,6 (1,4)	27,5 (1,9)	< 1,0*10⁻⁶ ^U
Кровяная изотермическая кардиоплегия (n (%))	80 (96,4)	37 (100)	0,552 ^F
Фармакохолодовая кардиоплегия (n (%))	3 (3,6)	0	0,552 ^F

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АИК – аппарат искусственного кровообращения; АН – аортальная недостаточность; ЦА – циркуляторный арест; ЭКК – экстракорпоральное кровообращение; М – среднее; n – число пациентов; SD – стандартное отклонение; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher; ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

У пациентки с мультифокальной аневризмой грудной аорты после выполнения первого хирургического этапа (протезирование ВА с реконструкцией дуги по типу «хобот слона») была выполнена МСКТ-аортография, на основании которой были рассчитаны параметры модуля стент-графта. Далее последовал второй этап – транскатетерная изоляция аневризмы нисходящей грудной аорты при помощи одного модуля стент-графта. Дополнительными видами коррекций были пластика митрального (n = 12, 10%), трикуспидального (n = 5, 4,2%) клапанов, коронарное шунтирование (n = 31, 25,8%). По данным признакам значимое преобладание было отмечено лишь в отношении случаев коррекции МН в группе 1 (таблица 31).

Таблица 31. Коррекция осложнений и конкурирующей патологии у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты)

Признак	Группа		P - уровень
	1 (АВА+АН) n = 69	2 (АВА+АС) n = 51	
Пластика митрального клапана, n (%)	12 (17,4)	0	0,002^F
Пластика трикуспидального клапана, n (%)	4 (5,8)	1 (2,0)	0,636 ^F
Коронарное шунтирование, n (%)	17 (24,6)	14 (27,5)	0,671 ^F
Индекс ревазуляризации при коронарном шунтировании (М (SD))	1,7 (1,1)	1,9 (0,9)	0,410 ^U
Минимальное – максимальное число дистальных анастомозов при коронарном шунтировании	1 – 4	1 – 4	-

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; М – среднее; n – число пациентов; SD – стандартное отклонение; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher; ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

Приблизительно у половины пациентов исследования I проводилось возмещение интраоперационной кровопотери путем переливания эритроцитарной

взвеси. У 114 (95%) больных с целью коррекции системы гемостаза и профилактики геморрагических осложнений выполнялись трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП), 91 (75,8%) больной потребовал переливания тромбоцитарной взвеси. Значимых различий между больными групп 1 и 2 по случаям и объемам переливания эритроцитарной, тромбоцитарной взвеси и СЗП получено не было (таблица 32).

Таблица 32. Возмещение кровопотери и коррекция системы гемостаза у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты)

Признак	Группа		P - уровень (точный критерий Fisher)
	1 n = 69 (АВА+АН) n (%)	2 n = 51 (АВА+АС) n (%)	
Переливание эритроцитарной взвеси	30 (43,5)	31 (60,8)	0,068
Переливание свежезамороженной плазмы	67 (97,1)	47 (92,2)	0,400
Переливание тромбоцитарной взвеси	55 (79,7)	36 (70,6)	0,285
Введение препарата «Протромплекс 600»	1 (1,5)	0	0,575

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; n – число пациентов.

Госпитальная летальность среди больных исследования 1 составила 1,7% (2 пациента). Эти результаты согласуются с данными других исследователей: при плановом протезировании корня аорты клапаносодержащим протезом госпитальная летальность находится в пределах 1,0%–5,3% [380,582-584]. Фатальными осложнениями стали ОНМК (1 пациент из первой группы после операции David), а также инфицирование протеза ВА (1 пациент, также из первой группы). В последнем случае на 42-е сутки после операции Bentall-De Bono при МСКТ-ангиографии аорты была выявлена гематома области корня аорты, что явилось показанием к рестернотомии и ревизии зоны хирургической коррекции. При реоперации были обнаружены признаки инфицирования области анастомоза клапаносодержащего протеза с ВТЛЖ с формированием «ложной» аневризмы данной зоны и развитием неконтролируемого аррозивного кровотечения. Данное осложнение является одним из серьезнейших и потенциально летальных, и

единственным радикальным методом лечения является полное удаление инфицированного протеза аорты, зачастую в сочетании с экстраанатомическим шунтированием. В случае инфицирования протеза дуги, нисходящего грудного либо торакоабдоминального отделов аорты, данная манипуляция хотя и сопряжена с высоким риском осложнений и летальности, но является технически выполнимой [585]. При инфицировании клапаносодержащего протеза ВА экстраанатомическое шунтирование, естественно, невозможно, а повторная операция протезирования ВА в условиях инфицированных тканей средостения, во-первых, сопряжена с высоким риском кровотечения вследствие прорезывания швов либо аррозии тканей, во-вторых, повлечет за собой почти неизбежное инфицирование вновь имплантированного протеза аорты. При повторной операции по поводу инфекционных осложнений некоторые авторы предлагают использовать протезы, изготовленные из ксеноперикарда, более устойчивые к инфицированию, однако доступные литературные данные о радикальном хирургическом лечении инфицирования протезов ВА ограничиваются единичными описаниями клинических случаев [586, 587]. Таким образом, единственным вариантом лечения инфицирования протеза ВА является установка системы проточно-промывного дренирования операционной раны с применением антисептических растворов в сочетании с массивной антибактериальной терапией. В случае раннего инфицирования протеза аорты, с которым столкнулись мы, единственным значимым клиническим проявлением было формирование «ложной» аневризмы корня аорты.

Наиболее частым нефатальным осложнением являлась сердечно-сосудистая недостаточность (ССН), выражавшаяся в потребности в инотропной и/или вазопрессорной поддержке в течение ≥ 24 часов от момента завершения операции, и наблюдавшуюся у 28 (23,3%) пациентов. В двух случаях при тяжелой ССН и малоэффективной медикаментозной терапии дополнительно применялась механическая поддержка кровообращения. У первого пациента с тяжелой ССН, исходно имевшего выраженное расширение ЛЖ и умеренно сниженную его сократительную способность, после операции David и пластики МК по R. Batista

(длительность ЭКК 247 минут, аноксия миокарда 136 минут) развившаяся тяжелая ССН не позволяла безопасно прекратить ЭКК. После установки баллона для внутриаортальной контрпульсации пункционно через бедренную артерию и начала контрпульсации на фоне инотропной поддержки комбинацией катехоламинов ЭКК было прекращено, и пациент был переведен в реанимационное отделение, где далее наблюдался регресс выраженности ССН. Продолжительность ИВЛ составила 46 часов, длительность контрпульсации – 47 часов, длительность инотропной поддержки – 65 часов. Максимальный уровень тропонина I в госпитальном периоде составил 100 нг/мл. При ЭКГ данных в пользу очагового повреждения миокарда выявлено не было. Описанное течение постперфузионного периода трактовалось как следствие распространенного интраоперационного нетрансмурального повреждения миокарда. На 4-е сутки после операции пациент был переведен в общую палату, дальнейшее течение госпитального периода значимых особенностей не имело. По данным ЭхоКГ после операции была подтверждена эффективная клапаносохраняющая коррекция АН и МН, уменьшение объема ЛЖ без значимого снижения ФВ ЛЖ.

Второй случай тяжелой ССН наблюдался у пациентки 35 лет с несемейной несиндромной аневризмой корня и ВА, осложнившейся тяжелой аортальной и митральной регургитацией. Больной была выполнена операция David I в сочетании с безимплантационной пластикой МК по R. Batista. Период восстановления сердечной деятельности характеризовался рецидивирующими желудочковыми нарушениями ритма сердца и стойкой выраженной левожелудочковой недостаточностью. Параллельное ЭКК в течение полутора часов с последующим началом ВАБК в режиме 1:1 не оказали положительного эффекта на ССН, и было принято решение о подключении обхода ЛЖ. Была использована система PLS (Maquet); забор крови осуществлялся из ЛП, возврат – в ВА. Канюли были выведены через контрапертуры. В раннем послеоперационном периоде отмечался значимый подъем уровня тропонина I в плазме крови, максимально до 100 нг/мл. При ЭКГ имелись признаки субэндокардиальной ишемии переднебоковой области ЛЖ, а также изменения реполяризации в области боковой стенки ЛЖ в виде

отрицательных зубцов «Т». В течение первых 5 суток после операции ФВ ЛЖ оценивалась на уровне 1-5%, однако начиная с 6-7 суток был отмечен ее прогрессивный рост. На 18-е сутки после операции ФВ ЛЖ составила 35%, что позволило отключить обход ЛЖ и прекратить поддержку контрпульсатором. На 27-е сутки ФВ ЛЖ составила 46%. При МСКТ-коронарографии был выявлен 50% стеноз ствола ЛКА (рисунок 11).

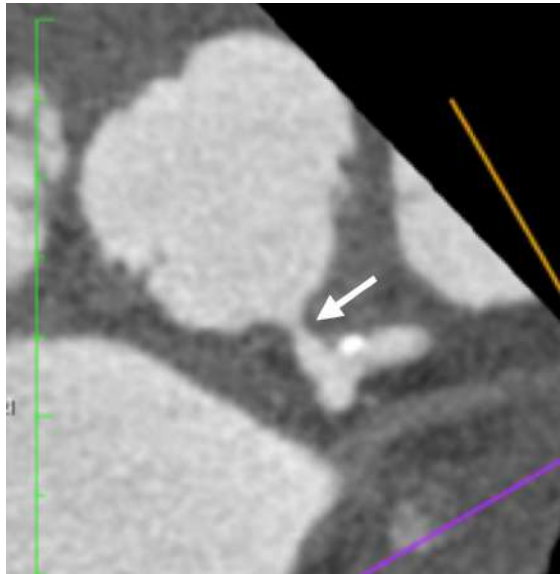


Рисунок 11 - МСКТ-коронарография через 3 недели после операции David, осложнившейся тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью. Стрелкой указана зона стеноза главного ствола левой коронарной артерии.

На тот момент от дальнейшего обследования в объеме прямой (инвазивной) коронарографии пациентка отказалась и была выписана на амбулаторное лечение на 34-е сутки после операции. Через 42 месяца у нее манифестировала клиника стенокардии напряжения высокого ф.кл. Глобальная ФВ ЛЖ оценивалась на уровне 60%, без регионарных зон нарушений сократимости. При коронарографии была выявлена субокклюзия ствола ЛКА, что явилось показанием к срочному вмешательству. Была выполнена ангиопластика со стентированием ствола ЛКА одним стентом с лекарственным покрытием «Synergy». На 3-и сутки после вмешательства с отчетливым улучшением клинической картины пациентка была выписана на амбулаторное лечение (рисунок 12).

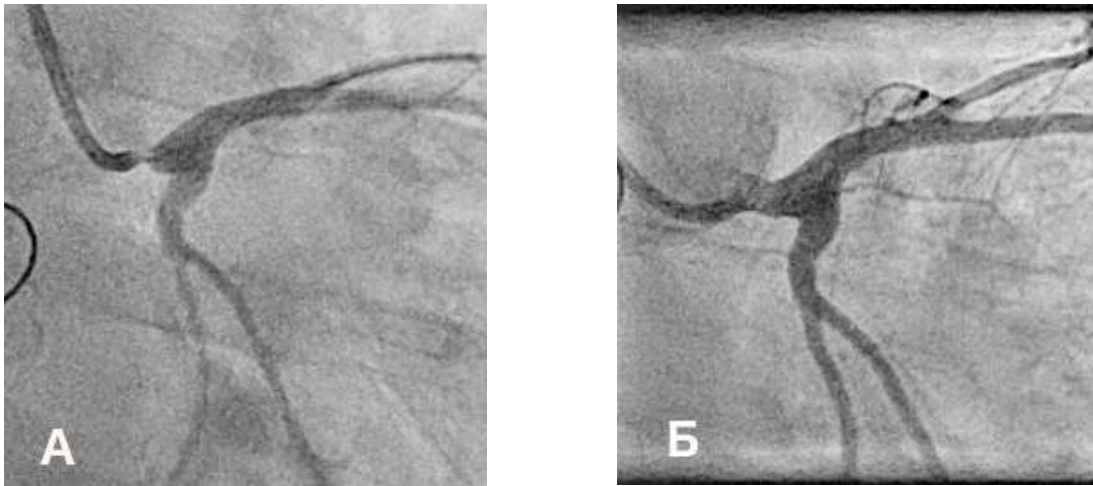


Рисунок 12. Коронарография до (А) и после (Б) стентирования ствола левой коронарной артерии в отдаленном периоде после операции David I

При контрольной коронарографии через 16 месяцев после транскатетерного лечения гемодинамически значимых стенозов, в том числе признаков рестеноза стента ствола ЛКА выявлено не было. В доступной литературе можно встретить описание подобных осложнений. А. Ramarathnam и соавт. проанализировали опыт 271 операции на корне аорты. У 4 (1,5%) больных интраоперационно после основного этапа вмешательства развились признаки ишемии миокарда, и операция была дополнена коронарным шунтированием. Трое из четырех пациентов потребовали механической поддержки кровообращения (2 – ВАБК, 1 – обход ЛЖ). При последующей коронарографии у трех больных были выявлены гемодинамически значимые стенозы ствола ЛКА [497]. В описанном нами случае можно рассматривать две возможные причины формирования стенозов ствола ЛКА и ОВ. Первая – излишнее выделение ЛКА, что в сочетании с последующей ротацией ее устья и запуске кровотока могло явиться предрасполагающим фактором перегиба устья ОВ с результирующим ишемическим повреждением миокарда. Второй причиной мог стать биоклей, которым были обработаны анастомозы. Попав на стенку артерии, находившейся в спавшемся состоянии, клей ограничил возможность «расправления» артерии после снятия зажима с аорты. Кроме того, предрасполагающим фактором стенозирования коронарной артерии является интрамуральная кальцификация, которая имела у нашей пациентки

[497]. Следствием гипоперфузии стало повреждение миокарда ЛЖ, в нашем случае – обширное, и результирующая тяжелейшая левожелудочковая недостаточность. Гипотезу о регионарности повреждения миокарда подтверждало отсутствие признаков повреждения правого желудочка. Учитывая тяжелейшую СН по левожелудочковому типу, отсутствие эффекта от медикаментозной терапии и внутриаортальной баллонной контрпульсации, было принято закономерное решение о подключении обхода ЛЖ. С учетом отсутствия нарушения функции легких и правого желудочка, постановка приточной канюли устройства Rotaflow в ЛП позволила эффективно разгружать левые отделы сердца, предотвращая перерастяжение ЛЖ и повышение давления в малом круге кровообращения. Центральный вариант канюляции позволил избежать дополнительных вмешательств на магистральных сосудах. Естественно, отрицательным фактором является неизбежность реоперации (рестернотомии) при отключении обхода ЛЖ и удалении канюль, однако риск возможных осложнений представляется допустимым. Еще одним преимуществом использованной схемы поддержки гемодинамики является отсутствие оксигенатора и возможность функционирования обхода в течение длительного времени в условиях умеренной гипокоагуляции. Сочетание обхода ЛЖ и внутриаортальной баллонной контрпульсации позволило протезировать функцию ЛЖ и комбинировать эти виды поддержки кровообращения в различных сочетаниях. Интересным является несоответствие между существенным подъемом уровня маркеров повреждения миокарда, резким падением сократительной способности ЛЖ (почти до нуля) и относительно быстрым ее восстановлением, и изменениями ЭКГ, что можно трактовать как следствие распространенного нетрансмурального повреждения ЛЖ. Неясным остался механизм прогрессирования стеноза ствола ЛКА у рассматриваемой пациентки. Возможно, ускорение кровотока в зоне стеноза приводило к локальным микроповреждениям и местному воспалительному процессу, следствием чего стала локальная гиперплазия интимы и прогрессирование стеноза. Полезной может быть оценка состояния проксимальных отделов коронарных артерий и кровотока в этих зонах при интраоперационной ЧП-

ЭхоКГ. На наш взгляд, при неосложненном течении послеоперационного периода контрольная МСКТ-ангиография грудной аорты с синхронизацией с ЭКГ (и оценкой устьев коронарных артерий) должна быть выполнена в течение 1 месяца после операции протезирования ВА с реимплантацией коронарных артерий.

Из других осложнений, у 6 (5%) больных имелись явления ДН, потребовавшие продленной ИВЛ в течение более чем 24 часов от момента завершения операции. Четверым больным (трое принадлежали к первой группе) в течение первых суток после операции была выполнена рестернотомия и ревизия зоны хирургической коррекции в связи с кровотечением; по данному показателю группы значимо не различались. Также незначимо различались объемы дренажных потерь и длительность функционирования дренажей между пациентами групп 1 и 2. Посткардиотомный синдром (ПКТС) чаще наблюдался у больных первой группы и, в большинстве случаев, купировался на фоне медикаментозной терапии. Лишь в пяти случаях в связи с формированием гидроперикарда потребовалось выполнение фенестрации и дренирования полости перикарда. Отчетливых зависимостей между случаями ПКТС, исходными характеристиками пациентов и особенностями госпитального периода мы не обнаружили. По литературным данным, предрасполагающими факторами к развитию ПКТС являются молодой возраст, сердечная недостаточность до операции, а также переливание эритроцитарной взвеси [588,589]. Случаев нарушения заживления мягких тканей и нестабильности грудины не было. В целом значимых различий в течении госпитального периода между пациентами 1 и 2 групп не наблюдалось (таблицы 33-34).

Таблица 33. Особенности и осложнения госпитального периода у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты)

Признак	Группа		P - уровень (точный критерий Fisher)
	1 n = 69 (АВА+АН) n (%)	2 n = 51 (АВА+АС) n (%)	
Инотропная / вазопрессорная поддержка	39 (56,5)	25 (49,0)	0,462
Инотропная / вазопрессорная поддержка >24 часов после операции	19 (27,5)	10 (19,6)	0,390

Механическая поддержка гемодинамики	2 (2,9)	0	0,507
Периоперационный Q-инфаркт миокарда	6 (8,7)	2 (3,9)	0,464
Длительность искусственной вентиляции легких >24 ч	3 (4,4)	3 (5,9)	0,698
Пневмония	0	0	-
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (1,5)	0	0,575
Пароксизмы фибрилляции предсердий	15 (21,7)	14 (27,5)	0,521
Желудочковая тахикардия / фибрилляция желудочков	1 (1,5)	3 (5,9)	0,311
Стойкая атриовентрикулярная блокада 3 степени	6 (8,7)	4 (7,8)	0,571
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1,5)	0	0,575
Энцефалопатия	1 (1,5)	2 (3,92)	0,574
Почечная недостаточность, требующая ЗПТ	0	0	-
Рестернотомия по поводу кровотечения	3 (4,4)	1 (2,0)	0,636
ПКТС, требующий консервативной терапии	22 (31,9)	11 (21,6)	0,224
ПКТС, требующий фенестрации перикарда	4 (5,8)	1 (2,0)	0,239
Пневмоторакс, требующий дренирования	2 (2,9)	1 (2,0)	0,613
Инфицирование протеза аорты	1 (1,5)	0	0,575
Летальность в госпитальном периоде	2 (2,9)	0	0,507

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ПКТС – посткардиотомный синдром; n – число пациентов.

Таблица 34. Особенности госпитального периода у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты)

Признак	Группа		P – уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	1 n = 69 (АВА+АН) M (SD)	2 n = 51 (АВА+АС) M (SD)	
Длительность искусственной вентиляции легких, ч	14,5 (5,9)	13,9 (8,0)	0,260
Общий объем дренажных потерь, мл	546,4 (342,1)	563,9 (344,7)	0,594
Длительность функционирования дренажей, суток	2,5 (1,2)	2,5 (1,2)	0,798
Класс ХСН по NYHA в госпитальном периоде	1,1 (0,3)	1,0 (0,1)	0,049
Койко-день в РО после операции	2,1 (1,9)	2,2 (2,1)	0,948
Койко-день в ХО после операции	9,7 (6,4)	8,8 (3,4)	0,701

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; мл – миллилитры; РО – реанимационное отделение; ХО – хирургическое отделение; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ч – часы; M – среднее; SD – стандартное отклонение; NYHA – New York Heart Association.

При сочетанных операциях на ВА и дуге аорты отмечалась бóльшая встречаемость энцефалопатии и ПКТС по сравнению с изолированными вмешательствами на ВА (таблицы 35 и 36).

Таблица 35. Особенности госпитального периода у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты) при разном объеме реконструкции аорты

Признак	Исследование I, n = 120		P - уровень (точный критерий Fisher)
	ПВА n = 83 n (%)	ПВА+дуги аорты n = 37 n (%)	
Инотропная / вазопрессорная поддержка	42 (50,6)	22 (59,5)	0,430
Инотропная / вазопрессорная поддержка >24 ч	19 (22,9)	10 (27,0)	0,649
Механическая поддержка гемодинамики	2 (2,4)	0	0,477
Периоперационный Q-инфаркт миокарда	6 (7,2)	2 (5,4)	0,529
Длительность ИВЛ >24 ч	3 (3,6)	3 (8,3)	0,371
Пневмония	0	0	-
Тромбоземболия легочной артерии	0	1 (2,7)	0,308
Пароксизмы фибрилляции предсердий	18 (21,7)	11 (29,7)	0,363
Желудочковые нарушения ритма сердца	3 (3,6)	1 (2,7)	0,638
Стойкая атриовентрикулярная блокада 3 степени	8 (9,6)	2 (5,4)	0,722
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1,2)	0	0,692
Энцефалопатия	0	3 (8,3)	0,028
Рестернотомия (кровотечение)	3 (3,6)	1 (2,7)	0,638
ПКТС (консервативная терапия)	18 (21,7)	15 (41,7)	0,046
ПКТС (фенестрация перикарда)	5 (6,0)	1 (2,7)	0,665
ПКТС, все случаи	23 (27,7)	16 (44,4)	0,139
Пневмоторакс, требующий дренирования	2 (2,4)	1 (2,7)	0,673
Инфицирование протеза аорты	1 (1,2)	0	0,692
Летальность в госпитальном периоде	2 (2,4)	0	0,477

Примечания. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ПВА – протезирование восходящей аорты; ПКТС – посткардиотомный синдром; ч – часы; n – число пациентов.

Таблица 36. Особенности госпитального периода у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты) при разном объеме реконструкции аорты

Признак	Исследование I, n = 120		P – уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	ПВА n = 83 M (SD)	ПВА+дуги аорты n = 37 M (SD)	
Длительность ИВЛ, ч	13,8 (5,5)	15,54 (9,4)	0,157
Общий объем дренажных потерь, мл	549,6 (327,2)	574,6 (385,6)	0,792
Длительность функционирования дренажей, суток	2,4 (1,2)	2,7 (1,3)	0,055
Класс ХСН по NYHA после операции	1,1 (0,3)	1,1 (0,2)	0,562
Койко-день в РО после операции	2,2 (2,1)	2,2 (1,8)	0,805
Койко-день в ХО после операции	9,1 (5,5)	9,9 (4,8)	0,063

Примечания. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; мл – миллилитры; ПВА – протезирование восходящей аорты; РО – реанимационное отделение; ХО – хирургическое отделение; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ч – часы; M – среднее; SD – стандартное отклонение; NYHA – New York Heart Association.

Лабораторно в ближайшем послеоперационном периоде наблюдалось закономерное снижение уровня гемоглобина и тромбоцитов, обусловленной интраоперационной кровопотерей. Минимальные уровни гемоглобина и относительное снижение уровня гемоглобина у пациентов 1 и 2 групп значимо не различались. Следует отметить появление умеренно выраженных признаков почечной недостаточности, проявлявшееся в снижении СКФ. У больных после клапаноуносящих операций отмечалось более существенное относительное снижение уровня гемоглобина и более выраженный лейкоцитоз. Других значимых различий между лабораторными показателями пациентов групп 1 и 2 в ближайшем послеоперационном периоде не было (таблицы 37-39).

Таблица 37. Лабораторные показатели в госпитальном периоде в группе 1

Признак	Группа 1 (n = 69)		P – уровень (критерий Wilcoxon)
	До операции M (SD)	После операции M (SD)	
Уровень гемоглобина, г/л	140,3 (13,2)	107,0 (9,4)*	$<1,0 \cdot 10^{-7}$
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	197,2 (55,4)	136,9 (39,3)*	$<1,0 \cdot 10^{-7}$
Максимальный уровень креатинина, мкмоль/л	90,9 (34,7)	127,3 (66,1)	$<1,0 \cdot 10^{-7}$
Минимальная СКФ**, мл/мин/1,73 м ²	81,9 (23,2)	63,4 (26,8)	$<1,0 \cdot 10^{-7}$

Примечания. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; M – среднее; SD – стандартное отклонение; * - на 1-е сутки после операции; ** - по формуле MDRD (554).

Таблица 38. Лабораторные показатели в госпитальном периоде в группе 2

Признак	Группа 2 (n = 51)		P – уровень (критерий Wilcoxon)
	До операции M (SD)	После операции M (SD)	
Уровень гемоглобина, г/л	143,8 (11,5)	105,9 (10,4)*	$<1,0 \cdot 10^{-7}$
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	211,6 (52,9)	137,9 (36,4)*	$<1,0 \cdot 10^{-7}$
Максимальный уровень креатинина, мкмоль/л	82,3 (18,7)	116,5 (59,8)	$<1,0 \cdot 10^{-7}$
Минимальная СКФ**, мл/мин/1,73 м ²	89,4 (20,5)	67,1 (24,3)	$<1,0 \cdot 10^{-7}$

Примечания. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; M – среднее; SD – стандартное отклонение; * - на 1-е сутки после операции; ** - по формуле MDRD (554).

Таблица 39. Лабораторные показатели в госпитальном периоде после протезирования восходящей аорты с коррекцией аортального порока

Признак	Группа		P – уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	1 (АВА+АН) n = 69 М (SD)	2 (АВА+АС) n = 51 М (SD)	
Минимальный уровень гемоглобина после операции, г/л	96,3 (8,1)	96,3 (10,5)	0,510
Относительное снижение уровня гемоглобина в течение 1-х суток после операции, г/л/кг	0,54 (0,18)	0,56 (0,18)	0,037
Уровень лейкоцитов на 1-е сутки после операции, $\times 10^9/\text{л}$	10,2 (2,9)	11,0 (2,7)	0,097
Максимальный уровень лейкоцитов в госпитальном периоде, $\times 10^9/\text{л}$	12,4 (3,7)	13,4 (3,9)	0,036
Максимальный уровень креатинина плазмы в госпитальном периоде, мкмоль/л	130,5 (66,8)	119,5 (62,3)	0,257
Минимальная скорость клубочковой фильтрации* после операции, мл/мин/1,73 м ²	60,2 (24,0)	66,2 (25,4)	0,454
Максимальный уровень С-реактивного белка в госпитальном периоде, мг/л	115,4 (57,7)	96,5 (73,8)	0,065

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; г – граммы; кг – килограммы; л – литры; М – среднее; SD – стандартное отклонение; * - по формуле MDRD (554).

При ЭхоКГ после операции у пациентов с исходно преобладавшей АН существенных изменений степени гипертрофии миокарда отмечено не было; наблюдалось значимое уменьшение размеров и объемов ЛЖ. Следует отметить снижение ФВ ЛЖ вследствие ликвидации АН и снижения ударного объема ЛЖ в условиях сохраняющегося расширения полости ЛЖ (таблица 40).

Таблица 40. Результаты эхокардиографического исследования у пациентов группы 1 (протезирование аорты и коррекция аортальной недостаточности) исходно и на 10-15-е сутки после операции

Признак	Группа 1 (АВА+АН) n = 69		P – уровень (критерий Wilcoxon)
	До операции М (SD)	После операции М (SD)	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	13,3 (2,6)	11,8 (4,6)	0,102
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	12,0 (2,0)	12,0 (2,1)	0,543
КДР ЛЖ, мм	65,5 (9,3)	58,8 (8,4)	<1,0*10⁻⁷
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	32,7 (5,7)	29,4 (4,3)	<1,0*10⁻⁷
КДО* ЛЖ, мм	224,3 (75,3)	174,3 (59,2)	<1,0*10⁻⁷
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	111,9 (38,2)	83,0 (23,2)	<1,0*10⁻⁷

Фракция выброса ЛЖ, %	58,6 (8,4)	55,7 (9,8)	0,007
Масса миокарда ЛЖ, г	398,8 (130,3)	334,8 (121,0)	<1,0*10⁻⁷
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	197,7 (62,1)	162,6 (57,4)	<1,0*10⁻⁷
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,37 (0,08)	0,4 (0,1)	5,0*10⁻⁶
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.	12,6 (5,7)	17,3 (8,6)	1,31*10⁻⁴

Примечания. КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; М – среднее; SD – стандартное отклонение; * - по Teichholz.

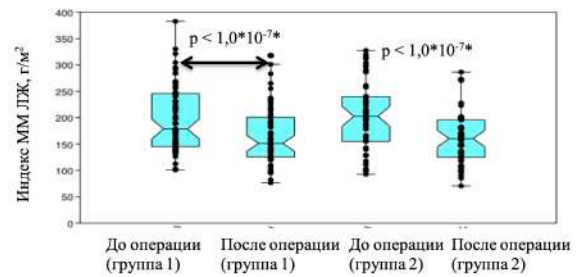
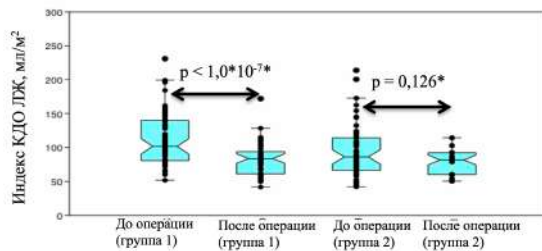
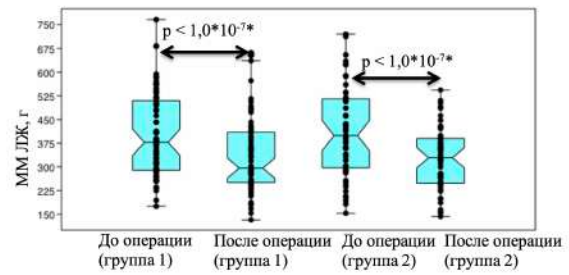
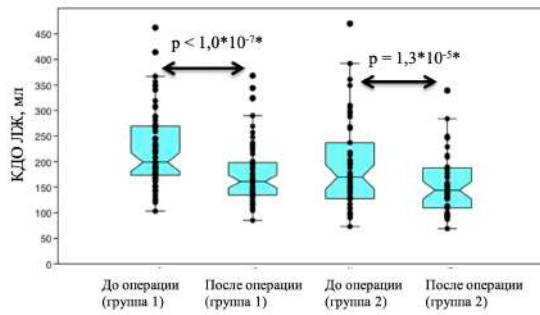
При ЭхоКГ в госпитальном периоде у пациентов группы 2 (с исходно преобладавшим АС) отмечалось значимое уменьшение выраженности гипертрофии ЛЖ, размеров и объемов ЛЖ, свидетельствующее об эффективной коррекции порока АК. Сократительная способность и относительная толщина стенок ЛЖ не претерпели существенных изменений (таблица 41, диаграмма 7).

Таблица 41. Эхокардиографические показатели у пациентов группы 2 (протезирование аорты и коррекция аортального стеноза) до операции и на 10-15-е сутки после вмешательства

Признак	Группа 2 (n = 51)		P – уровень (критерий Wilcoxon)
	До операции М (SD)	После операции М (SD)	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	15,2 (3,5)	13,8 (3,4)	5,5*10⁻⁵
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	13,3 (2,6)	12,7 (2,0)	0,009
КДР ЛЖ, мм	60,2 (11,5)	55,2 (8,3)	2,0*10⁻⁶
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	29,9 (5,3)	27,4 (4,1)	2,0*10⁻⁶
КДО* ЛЖ, мм	192,0 (86,6)	154,6 (57,2)	1,3*10⁻⁵
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	93,7 (39,8)	79,9 (20,0)	0,126
Фракция выброса ЛЖ*, %	58,0 (12,8)	58,3 (12,3)	0,927
Масса миокарда ЛЖ, г	412,6 (144,0)	326,6 (101,1)	<1,0*10⁻⁷
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	203,3 (66,7)	161,7 (50,1)	<1,0*10⁻⁷
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,46 (0,13)	0,47 (0,10)	0,114
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.	58,8 (32,7)	23,4 (11,0)	<1,0*10⁻⁷

Примечания. КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; М – среднее; SD – стандартное отклонение; * - по Teichholz.

Группа 1 (АВА+АН) n = 69	Группа 2 (АВА+АС) n = 51	Группа 1 (АВА+АН) n = 69	Группа 2 (АВА+АС) n = 51
-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------



Группа 1 (АВА+АН)
n = 69

Группа 2 (АВА+АС)
n = 51

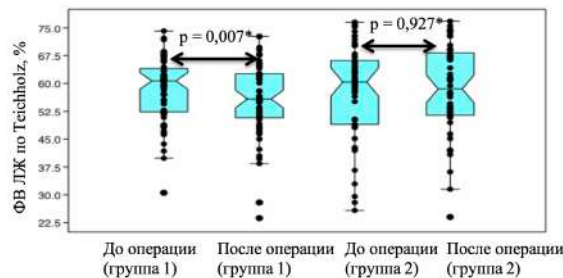


Диаграмма 7 - Эхокардиографические показатели в группах 1 и 2 исходно и на 10-15-е сутки после коррекции. КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; * - критерий Wilcoxon.

По результатам эхокардиографии на 10-15-е сутки после операции, у подавляющего большинства пациентов 1 группы АН не превышала 1 степень; случаев тяжелой АН после реимплантации АК не встречалось. У всех больных 2 группы протезы АК функционировали нормально. Эффективность коррекции порока АК подтверждалась динамикой ф.кл. ХСН (диаграмма 8).

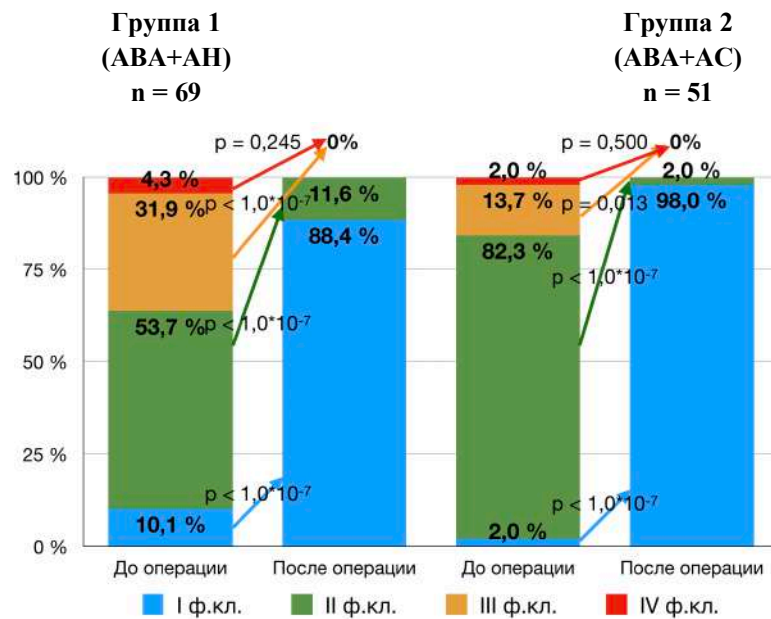


Диаграмма 8 - Проявления хронической сердечной недостаточности у пациентов групп 1 и 2 до операции и в госпитальном периоде. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; ф.кл. – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA.

Максимальный уровень креатинина плазмы в госпитальном периоде коррелировал с длительностью вмешательства, а также с ФВ ЛЖ. Максимальный уровень лейкоцитов после операции и уровень С-реактивного белка перед выпиской, отражающие интенсивность системной воспалительной реакции, были связаны с длительностью операции и пребывания в РО (таблица 42).

Таблица 42. Корреляционные связи между особенностями операций и ближайшего послеоперационного периода у пациентов исследования I

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции Spearman (ρ)	P - уровень
Максимальный уровень креатинина после операции	Общая длительность операции	0,335	0,001
	Фракция выброса ЛЖ после операции	-0,340	0,001
Уровень С-реактивного белка перед выпиской	Общая длительность операции	0,340	0,003
	Длительность ЭКК	0,382	4,69*10⁻⁴
Максимальный уровень лейкоцитов после операции	Длительность пребывания в РО	0,344	4,53*10⁻⁴

Примечания. ЛЖ – левый желудочек; РО – реанимационное отделение; ЭКК – экстракорпоральное кровообращение.

3.3. Отдаленные результаты хирургического лечения несиндромной несемейной аневризмы восходящего отдела аорты и аортального порока

В отдаленном послеоперационном периоде было прослежено 110 (93,2%) пациентов исследования I. Средний период (СО) наблюдения составили 44,6 (24,7) месяцев для пациентов группы 1 и 41,5 (24,9) месяцев для пациентов, вошедших во вторую группу ($p = 0,279$, U-критерий Mann-Whitney). В отдаленном периоде погибло 5 пациентов (4,5%): трое больных из первой группы и двое из группы 2 ($p = 0,676$). Летальные исходы в группе 1 произошли через 6, 14 и 79 месяцев после операции, их причинами стали, соответственно, позднее инфицирование протеза ВА и сепсис у пациента после операции David, декомпенсация ХСН в отдаленные сроки после операции Bentall-De Bono, а также фатальный панкреонекроз у больного, перенесшего операцию Bentall-De Bono. В группе 2 летальность наблюдалась после операций Bentall-De Bono: один пациент погиб через 15 месяцев после операции на фоне острого ИМ и острой ССН, второй – вследствие развития злокачественного новообразования головного мозга через 54 месяца после хирургического лечения. Отдаленная выживаемость в группе 1 составила 96,2% (95% ДИ 89,78%; 100%), в группе 2 – 94,6% (95% ДИ 85,76%; 100%), и значимо не различалась между группами (log rank test, $p = 0,822$). Кривые Kaplan-Meier, отражающие выживаемость пациентов исследования I в отдаленном послеоперационном периоде, представлены на диаграмме 9.

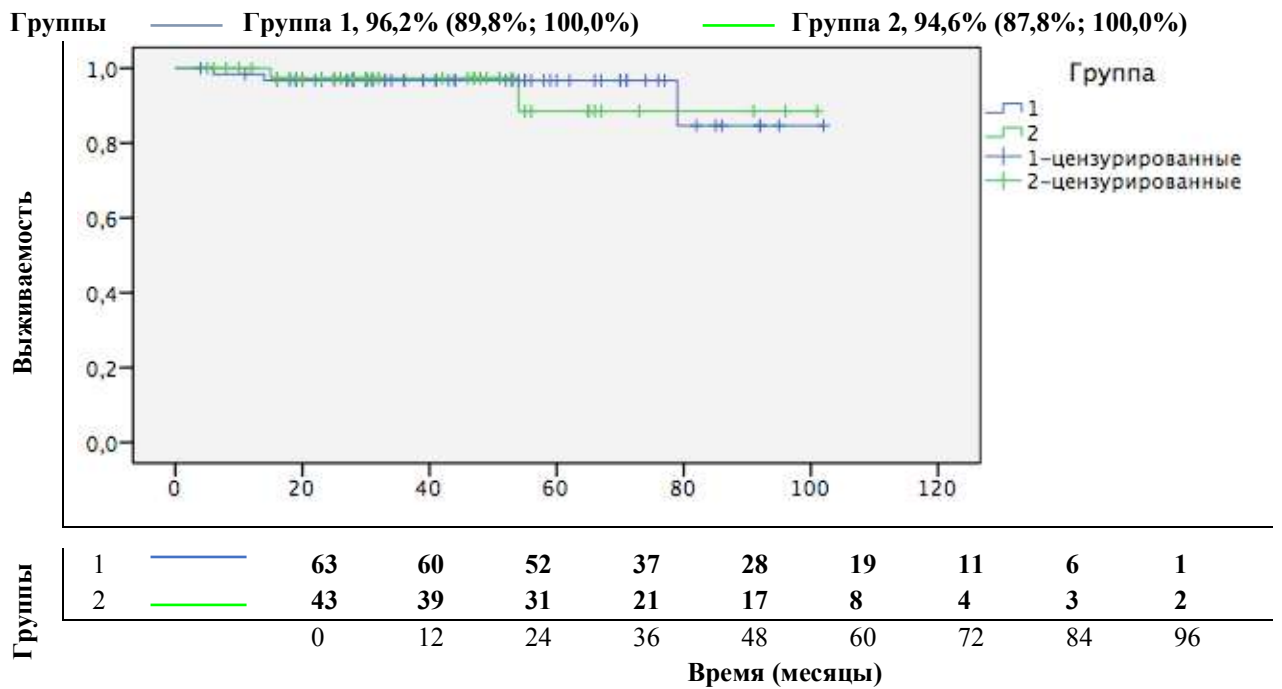


Диаграмма 9 - Отдаленная выживаемость пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты) (log-rank test, $p = 0,822$)

ОНМК осложнили отдаленный послеоперационный период в шести случаях (5,6%) – по три случая в каждой группе. В первой группе ишемические ОНМК развились у двоих больных с синусовым ритмом через 11 и 14 месяцев, соответственно, после операций Bentall-De Bono с использованием кондуита с механическим протезом АК, в одном случае – через 52 месяца после НП ВА в сочетании с замещением АК биопротезом у пациента с постоянной формой ФП. В группе 2 ОНМК в отдаленные сроки встречались в трех случаях после операций Bentall-De Bono с использованием кондуита с механическим протезом АК: 1 случай ОНМК по геморрагическому типу через 2 месяца после операции на ВА с последующей транскатетерной эмболизацией аневризмы интракраниального отдела правой внутренней сонной артерии; 1 случай транзиторной ишемической атаки через 30 месяцев после коррекции АВА с выявлением значимого стеноза правой внутренней сонной артерии и последующей эндартерэктомией в данной зоне; 1 случай ишемического ОНМК через 68 месяцев после протезирования АК и ВА у пациента со сменой ритма сердца с синусового на постоянную форму ФП. Свобода от ОНМК в отдаленном послеоперационном периоде в группе 1 составила 97,20% (95% ДИ 91,91%; 100%), в группе 2 – 88,14% (95% ДИ 73,62%; 100%) и

значимо не различалась между группами (log rank test, $p = 0,415$). Кривые Kaplan-Meier, отражающие свободу от ОНМК у пациентов групп 1 и 2 в отдаленные сроки после операции, представлены на диаграмме 10.

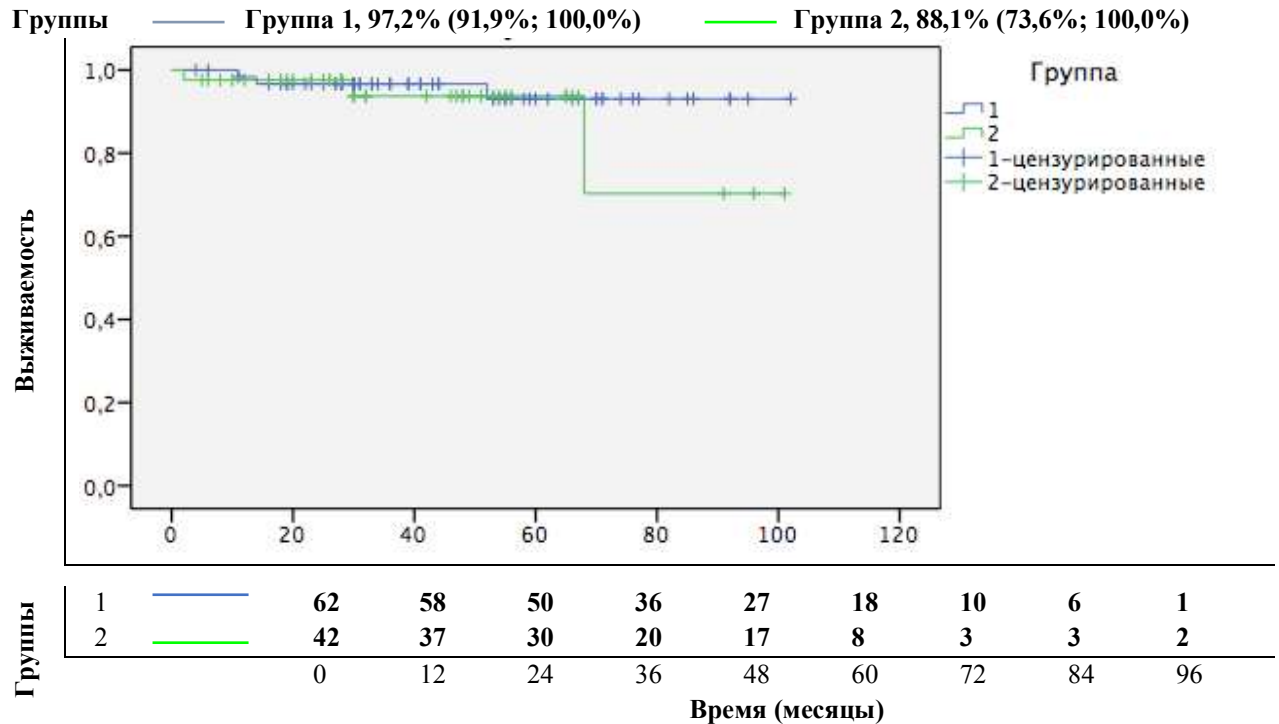


Диаграмма 10 - Свобода от нарушения мозгового кровообращения в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты) (log-rank test, $p = 0,415$)

Повторных «открытых» вмешательств на АК и/или ВА в отдаленные сроки не было. Можно отметить 2 случая ангиопластик со стентированием ствола ЛКА через 11 и 43 месяца соответственно у пациентов 1 группы, перенесших операции Bentall-De Bono, в связи с формированием гемодинамически значимых стенозов данной зоны в отдаленные сроки. В группе 2 один пациент через 8 месяцев после НП ВА в сочетании с протезированием АК и коронарным шунтированием в бассейне трех артерий перенес ангиопластику со стентированием аутовенозного шунта огибающей ветви левой коронарной артерии. Одному пациенту из 1 группы через 10 месяцев после НП ВА в сочетании с протезированием АК в связи с эпизодами синус-ареста был имплантирован двухкамерный постоянный электрокардиостимулятор. В одном случае у пациента второй группы (НП ВА с

реконструкцией дуги аорты по типу hemiarch в сочетании с протезированием АК и коронарным шунтированием) через 1 месяц после выписки из стационара развился инфекционный эндокардит МК. Проводилось консервативное лечение с достижением стойкой ремиссии. Свобода от комплексного неблагоприятного события в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов первой группы составила 88,67% (95% ДИ 80,02%; 97,30%), у больных второй группы – 79,02% (95% ДИ 64,04%; 94,00%) и значимо не различалась (диаграмма 11).

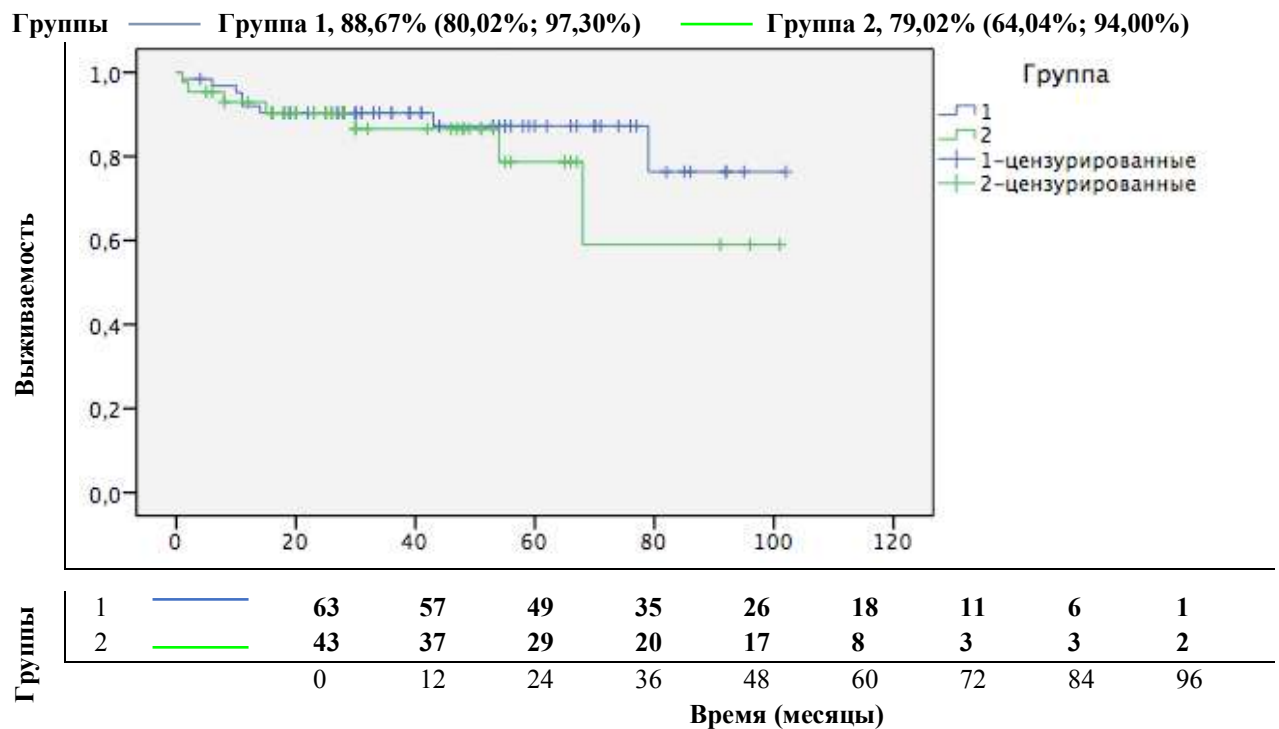


Диаграмма 11 - Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты) (log-rank test, $p = 0,418$)

В целом существенных различий по течению отдаленного периода между пациентами 1 и 2 групп выявлено не было (таблица 43).

Таблица 43. Осложнения отдаленного послеоперационного периода у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты)

Признак	Группа		P - уровень (точный критерий Fisher)
	1 n = 64 (АВА+АН) n (%)	2 n = 46 (АВА+АС) n (%)	
Повторная операция на восходящей аорте и/или аортальном клапане	0	0	-
Транскатетерное вмешательство на сердце	2 (3,13)	1 (2,17)	0,641
Острое нарушение мозгового кровообращения	3 (4,69)	3 (6,52)	0,683
Инфекционный эндокардит	1 (1,56)	1 (2,17)	0,658
Инфаркт миокарда	0	1 (2,17)	0,404
Имплантация ПЭКС	1 (1,56)	0	0,596
Комплексное неблагоприятное событие	8 (12,50)	7 (15,22)	0,777

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор.

При ЭхоКГ в отдаленном периоде различия были получены по уровню пикового градиента давления на АК, который оказался значимо ниже у больных группы 1, что объясняется большей долей в первой группе пациентов после клапаносохраняющих операций David. По другим параметрам значимых различий получено не было (таблица 44).

Таблица 44. Эхокардиографические данные отдаленного периода у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты)

Признак	Группа		P-уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	1 n = 64 (АВА+АН) M (SD)	2 n = 46 (АВА+АС) M (SD)	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	12,3 (2,1)	12,9 (1,9)	0,076
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	11,3 (1,9)	11,5 (1,6)	0,376
КДР ЛЖ, мм	54,0 (5,7)	53,1 (6,3)	0,668
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	27,0 (2,8)	26,9 (4,0)	0,913
КДО* ЛЖ, мм	145,8 (41,0)	137,7 (37,9)	0,488
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	72,4 (18,8)	69,2 (18,3)	0,557
Фракция выброса ЛЖ, %	58,6 (9,9)	58,3 (10,1)	0,638
Масса миокарда ЛЖ, г	262,60 (75,0)	267,6 (71,6)	0,537
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	130,3 (33,8)	134,8 (35,1)	0,338
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,42 (0,08)	0,44 (0,08)	0,269
АН, степень	0,8 (0,5)	0,7 (0,4)	0,911
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.	17,8 (9,9)	24,6 (11,2)	0,004

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; М – среднее; SD – стандартное отклонение; * - по Teichholz.

Значимых различий по выраженности проявлений ХСН после коррекции АВА в сочетании с аортальной регургитацией или стенозом в отдаленном послеоперационном периоде не наблюдалось (таблица 45).

Таблица 45. Проявления сердечной недостаточности у пациентов исследования I (аневризма восходящей аорты) в отдаленном периоде

Признак	Группа		P – уровень (точный критерий Fisher)
	1 n = 64 (АВА+АН) n (%)	2 n = 46 (АВА+АС) n (%)	
ХСН 1 ф.кл.*	35 (54,7)	26 (56,5)	0,843
ХСН 2 ф.кл.*	26 (40,6)	18 (39,1)	0,841
ХСН 3 ф.кл.*	3 (4,7)	2 (4,4)	0,679
ХСН 4 ф.кл.*	0	0	-

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; ф.кл. – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; * - по New York Heart Association.

В отдаленные сроки после коррекции АН наблюдалось значимое уменьшение объемов ЛЖ, выраженности гипертрофии ЛЖ, а также незначимый рост сократительной способности ЛЖ. Относительная толщина стенки ЛЖ и пиковый градиент давления на АК не претерпели значимых изменений (таблица 46).

Таблица 46. Эхокардиографические параметры у пациентов группы 1 в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах

Признак	Группа 1 (АВА+АН) n = 64		P – уровень (критерий Wilcoxon)
	Госпитальный период М (SD)	Отдаленный период М (SD)	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	11,8 (4,6)	11,8 (3,1)	0,049

Толщина задней стенки ЛЖ, мм	12,0 (2,1)	11,2 (1,9)	0,007
КДР ЛЖ, мм	58,8 (8,4)	54,2 (5,9)	8,0*10⁻⁶
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	29,4 (4,3)	27,1 (2,8)	1,1*10⁻⁵
КДО* ЛЖ, мм	174,3 (59,2)	146,8 (42,6)	1,53*10⁻⁴
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	83,0 (23,2)	72,9 (19,2)	0,003
Фракция выброса ЛЖ, %	55,7 (9,8)	58,7 (9,8)	0,067
Масса миокарда ЛЖ, г	334,8 (121,0)	261,7 (77,7)	1,5*10⁻⁵
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	162,6 (57,4)	129,8 (34,8)	1,5*10⁻⁵
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,41 (0,08)	0,42 (0,08)	0,980
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.	17,3 (8,6)	17,8 (9,8)	0,327

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ММ – масса миокарда; М – среднее; SD – стандартное отклонение; * - по Teichholz.

У больных второй группы (с исходно преобладавшим АС) в отдаленном послеоперационном периоде сроки существенно регрессировали выраженность гипертрофии ЛЖ и относительная толщины стенки ЛЖ (таблица 47).

Таблица 47. Эхокардиографические параметры у пациентов группы 2 в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах

Признак	Группа 2 (АВА+АС)		P – уровень (критерий Wilcoxon)
	Госпитальный период (n = 51) М (SD)	Отдаленный период (n = 46) М (SD)	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	13,8 (3,4)	12,6 (2,9)	0,073
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	12,7 (2,0)	11,5 (1,6)	0,001
КДР ЛЖ, мм	55,2 (8,3)	53,5 (6,6)	0,463
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	27,4 (4,1)	27,1 (4,1)	0,441
КДО* ЛЖ, мм	154,6 (57,2)	138,7 (37,7)	0,334
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	79,9 (20,1)	69,6 (18,2)	0,015
Фракция выброса ЛЖ, %	58,3 (12,3)	58,0 (10,1)	0,612
Масса миокарда ЛЖ, г	326,6 (101,1)	271,2 (73,9)	0,010
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	161,7 (50,1)	136,4 (35,9)	0,013
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,47 (0,10)	0,44 (0,08)	0,010
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.	23,4 (11,0)	24,6 (11,2)	0,789

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АК – аортальный клапан; АС – аортальный стеноз; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; М – среднее; SD – стандартное отклонение; * - по Teichholz.

В группе 1 в отдаленные сроки наблюдалось некоторое увеличение доли пациентов с АН 2 степени за счет прогрессии регургитации у больных, которым выполнялись клапаносохраняющие вмешательства; отмечен рост доли пациентов с ХСН 2 ф.кл. Случаев дисфункций механических либо биологических протезов АК не было (таблица 48).

Таблица 48. Сердечная недостаточность и аортальная регургитация в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах в группе 1

Признак	Группа 1 (АВА+АН)		P – уровень (точный критерий Fisher)
	Госпитальный период (n = 69) n (%)	Отдаленный период (n = 64) n (%)	
АН 0-1 степени	68 (98,6)	56 (87,5)	0,183
АН 2 степени	1 (1,4)	8 (12,5)	0,183
АН 3 степени	0	0	-
ХСН 1 ф.кл.*	61 (88,4)	35 (54,7)	2,6*10⁻⁵
ХСН 2 ф.кл.*	8 (11,6)	26 (40,6)	2,23*10⁻⁴
ХСН 3 ф.кл.*	0	3 (4,7)	0,103
ХСН 4 ф.кл.*	0	0	-

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ф.кл. – функциональный класс; * – New York Heart Association.

В группе 2 в отдаленные сроки параметры функционирования протеза АК значимо не изменились. Доля больных с ХСН 1 ф.кл. снизилась, а доля пациентов с ХСН 2 ф.кл., соответственно, выросла (таблица 49).

Таблица 49. Сердечная недостаточность и аортальная регургитация в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах в группе 2

Признак	Группа 2 (АВА+АС)		P – уровень (точный критерий Fisher)
	Госпитальный период (n = 51) n (%)	Отдаленный период (n = 46) n (%)	
АН 0-1 степени	50 (98,0)	38 (82,6)	0,564
АН 2 степени	1 (2,0)	8 (17,4)	0,564

АН 3 степени	0	0	-
ХСН 1 ф.кл.*	50 (98,0)	26 (56,5)	$1,0 \cdot 10^{-5}$
ХСН 2 ф.кл.*	1 (2,0)	18 (39,1)	$5,0 \cdot 10^{-6}$
ХСН 3 ф.кл.*	0	2 (4,4)	0,201
ХСН 4 ф.кл.*	0	0	-

Примечания. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ф.кл. – функциональный класс; * – New York Heart Association.

Динамика эхокардиографических показателей у пациентов групп 1 и 2 представлена на диаграмме 12.

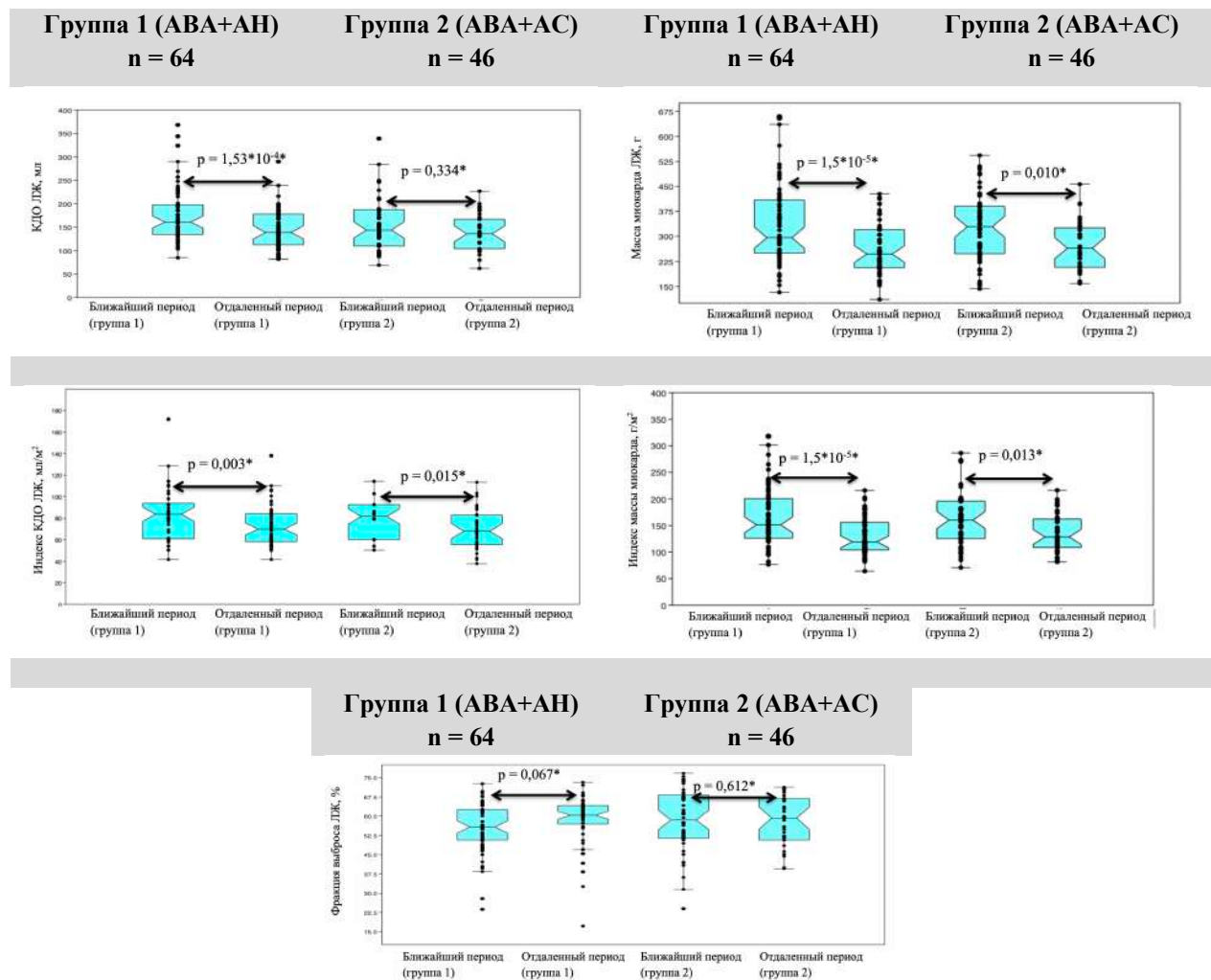


Диаграмма 12 - Эхокардиографические показатели в группах 1 и 2 (аневризма восходящей аорты + аортальный порок) в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах. АВА – аневризма восходящей аорты; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; * - критерий Wilcoxon.

Предикторы неблагоприятных событий отдаленного послеоперационного периода

Для поиска предикторов отдаленной летальности у пациентов исследования I был использован линейный дискриминантный анализ. Из признаков, характеризовавших исходный статус пациентов и течение госпитального периода, были отобраны следующие, оказывавшие значимое влияние на отдаленную летальность: общая длительность операции, длительность ЭКК и аноксии миокарда, длительность ИВЛ, ФВ ЛЖ после хирургической коррекции, абсолютное и индексированное к ППТ значение ММ ЛЖ в госпитальном периоде. Не было выявлено значимых связей между дооперационными характеристиками пациентов и особенностями отдаленного послеоперационного периода (таблица 50).

Таблица 50. Критерии равенства групповых средних для признака летальности в отдаленном послеоперационном периоде

	Лямбда Уилкса	F	Ст.св1	Ст.св2	P - уровень
Общая длительность операции, минуты	0,945	4,755	1	82	0,032
Длительность экстракорпорального кровообращения, минуты	0,911	8,055	1	82	0,006
Длительность аноксии миокарда, минуты	0,939	5,310	1	82	0,024
Длительность искусственной вентиляции легких, часы	0,654	43,460	1	82	<1,0*10⁻⁶
Фракция выброса левого желудочка после операции, %	0,949	4,394	1	82	0,039
Масса миокарда левого желудочка после операции, г	0,913	7,832	1	82	0,006
Индекс массы миокарда левого желудочка после операции, г/м ²	0,923	6,867	1	82	0,010

Каноническая корреляция составила 0,645, лямбда Уилкса 0,584 (p - уровень $<1,0 \cdot 10^{-6}$). Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции представлены в таблице 51.

Таблица 51. Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции для признака летальности в отдаленном послеоперационном периоде

	Функция
Общая длительность операции	-0,094
Длительность экстракорпорального кровообращения	-0,040
Длительность аноксии миокарда	0,273
Длительность искусственной вентиляции легких	0,935
Фракция выброса левого желудочка после операции	-0,092
Масса миокарда левого желудочка после операции	0,976
Индекс массы миокарда левого желудочка после операции	-0,669

Кроме линейного дискриминантного анализа, для поиска факторов, влияющих на встречаемость осложнений отдаленного послеоперационного периода, был использован регрессионный анализ. В однофакторные модели логистической регрессии вошли следующие переменные: максимальный прирост уровня креатинина плазмы крови (разница между максимальным уровнем креатинина плазмы крови после операции и исходным значением), минимальная СКФ после операции, уровень СРБ в плазме крови на моменты выписки из клиники, а также абсолютное и индексированное значения ММ ЛЖ после операции (таблица 52).

Таблица 52. Однофакторные модели логистической регрессии переменных, влияющих на летальность в отдаленном периоде у пациентов исследования I

Переменная	В	Стд. ошибка	Вальд	ст.св.	Знач.	Exp(B)	95%ДИ для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
Максимальный прирост уровня креатинина плазмы, мкмоль/л	0,020	0,007	7,285	1	0,007	1,020	1,005	1,034
Минимальная СКФ, мл/мин/1,73м ²	-0,083	0,036	5,216	1	0,022	0,921	0,858	0,988
Уровень СРБ на момент выписки, мг/л	0,045	0,021	4,511	1	0,034	1,046	1,004	1,091

ММ ЛЖ после операции, г	0,009	0,004	5,146	1	0,023	1,009	1,001	1,017
Индекс ММ ЛЖ после операции, г/м ²	0,018	0,009	4,527	1	0,033	1,019	1,001	1,036

Примечания. ДИ – доверительный интервал; г – граммы; ЛЖ – левый желудочек; ММ – масса миокарда; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок.

Для оценки диагностической информативности признаков, отобранных по результатам регрессионного анализа (максимальный прирост уровня креатинина плазмы после операции, минимальная СКФ после операции, уровень СРБ на момент выписки из стационара, абсолютное и индексированное значения ММ ЛЖ после операции), был проведен ROC-анализ. Прирост уровня креатинина плазмы крови после операции более чем на 55 мкмоль/л, снижение СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м², уровень СРБ на момент выписки из стационара выше 86 мг/л, ММ ЛЖ и индекс ММ ЛЖ после операции больше, соответственно, 359 г и 199 г/м² существенно повышали вероятность неблагоприятного исхода в отдаленном послеоперационном периоде (таблица 53).

Таблица 53. Результаты ROC-анализа для показателей «максимальный прирост уровня креатинина плазмы после операции», «минимальная СКФ после операции», «уровень СРБ на момент выписки из стационара», «абсолютное и индексированное значения массы миокарда после операции»

Переменная	Граничное значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	Асимптотическая значимость
Максимальный прирост уровня креатинина плазмы крови, мкмоль/л	55	100%	83,7%	0,917	0,005
Минимальная СКФ после операции, мл/мин/1,73 м ²	45	100%	78,2%	0,894	0,008
Уровень СРБ на момент выписки из стационара, мг/л	86	100%	94,2%	0,946	0,033
ММ после операции, г	359	75,0%	67,3%	0,798	0,044
Индекс ММ после операции, г/м ²	199	75,0%	82,7%	0,806	0,037

Примечания. г – граммы; л – литры; мг – миллиграммы; мин – минуты; мл – миллилитры; ММ – масса миокарда; м² – метры квадратные; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок.

Резюме

У пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты наблюдалось более выраженное расширение ЛЖ при преобладающей АН и более выраженная концентрическая гипертрофия ЛЖ при доминирующем АС. С увеличением возраста наблюдалось утяжеление степени АГ, что нашло свое отражение в бóльших размерах грудной аорты дистальнее синотубулярной зоны у пациентов более старшего возраста.

29 (42,0%) пациентам группы 1 (с преобладающей АН) были выполнены операции David I, 30 (43,5%) – операции Bentall-De Bono, 10 (14,5%) – протезирование АК в сочетании с НП ВА. В группе 2 (доминирующий АС) 26 (51,0%) больным были выполнены операции Bentall-De Bono, 25 (49,0%) – НП ВА в сочетании с протезированием АК. Длительность ЭКК и аноксии миокарда была значимо больше у больных группы 1. Наиболее частыми осложнениями раннего послеоперационного периода являлась ССН; у 27,5% больных группы 1 и 19,6% пациентов группы 2 длительность инотропной поддержки превышала 24 часа. Из осложнений госпитального периода следует отметить 1 случай раннего инфицирования протеза ВА, приведший к летальному исходу вследствие аррозивного кровотечения у пациента после операции Bentall-De Bono, и 2 случая тяжелой ССН (больные группы 1), потребовавшие механической поддержки кровообращения. Госпитальная летальность составила 1,7% (2 пациента); причины летальных исходов – фатальное кровотечение на фоне инфицирования протеза ВА и ОНМК. В целом не было получено значимых различий в течении ближайшего послеоперационного периода между пациентами групп 1 и 2. Результаты эхокардиографического исследования и динамика ф.кл. ХСН свидетельствуют об эффективности выполненной хирургической коррекции.

В отдаленном послеоперационном периоде было прослежено 110 (93,2%) пациентов исследования I; средний период наблюдения в группах 1 и 2 составил 44,6 (24,7) и 41,5 (24,9) месяцев, соответственно. В отдаленном периоде погибло 5 пациентов (3 из первой группы). Отдаленная выживаемость в группе 1 составила 96,2% (95% ДИ 89,78%; 100%), в группе 2 – 94,6% (95% ДИ 85,76%; 100%),

различий между двумя группами пациентов выявлено не было (log rank test, $p = 0,822$). Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов 1 группы составила 88,67% (95% ДИ 80,02%; 97,30%), у больных 2 группы – 79,02% (95% ДИ 64,04%; 94,00%); различий между 1 и 2 группами выявлено не было (log rank test, $p = 0,418$). Течение отдаленного периода у пациентов 1 и 2 групп существенно не различалось. В отдаленные сроки повторные хирургические вмешательства на восходящей аорте и/или АК не выполнялись. При эхокардиографическом исследовании значимые различия между больными групп 1 и 2 наблюдались только по уровню максимального градиента давления на АК. У пациентов с исходно преобладавшей АН значимый регресс отмечен со стороны и объемов ЛЖ, и степени его гипертрофии, у больных с исходно более выраженным АС – преимущественно со стороны выраженности гипертрофии ЛЖ. Влияния дооперационных показателей на летальность в отдаленные сроки после операции выявлено не было. Была установлена зависимость отдаленной летальности от длительности операции, ЭКК, аноксии миокарда, продолжительности ИВЛ, динамики уровней СРБ, креатинина плазмы крови и СКФ, а также ФВ ЛЖ, ММ ЛЖ и индекса ММ ЛЖ в госпитальном периоде. Прирост уровня креатинина плазмы крови после операции более чем на 55 мкмоль/л, снижение СКФ ниже 45,3 мл/мин/1,73 м², уровень СРБ на момент выписки из стационара выше 85,5 мг/л, ММ ЛЖ после хирургической коррекции больше 358,6 г, а также индекс ММ ЛЖ после хирургической коррекции больше 198,8 г/м² существенно повышали вероятность неблагоприятного исхода в отдаленном послеоперационном периоде.

Глава 4. Клапаносохраняющая и клапанозамещающая хирургия несиндромной несемейной аневризмы корня и восходящего отдела аорты

Клапаносохраняющие операции при аневризмах корня и восходящего отдела аорты относятся к наиболее сложному разделу сердечно-сосудистой хирургии. По сравнению с клапанозамещающими методиками, они отличаются большей длительностью ЭКК и аноксии миокарда, что обуславливает повышенные требования к обеспечению системной перфузии, защите миокарда и внутренних органов. При выборе пути реконструктивной хирургии АК и восходящего отдела аорты требуется готовность к повторной операции в ближайшем или отдаленном послеоперационном периоде как от хирурга, так и от пациента. Тем не менее, литературные данные свидетельствуют о схожих рисках осложнений и летальности в ближайшем послеоперационном периоде при хирургическом лечении АВА в сочетании с пороком АК с использованием клапаносохраняющих и клапанозамещающих подходов [462,590,591]. Ключевым аспектом клапаносохраняющего вмешательства является эффективная и стойкая морфологическая и функциональная реконструкция АК. В данной главе анализируются непосредственные и отдаленные результаты клапаносберегающего протезирования корня аорты с реимплантацией АК (операция David I) при хирургическом лечении несиндромной несемейной аневризмы корня и восходящего отдела аорты в сочетании с АН. Первым этапом мы оценили непосредственные и отдаленные результаты операции David I (группа 1а, 30 пациентов). Вторым этапом было выполнено сравнение результатов клапаносберегающего (группа 4) и клапанозамещающего (группа 5) протезирования корня и ВА между пациентами, отобранными для анализа методом псевдорандомизации (propensity score matching). Формирование исследуемых групп 1а, 4 и 5 представлено на схеме 4.

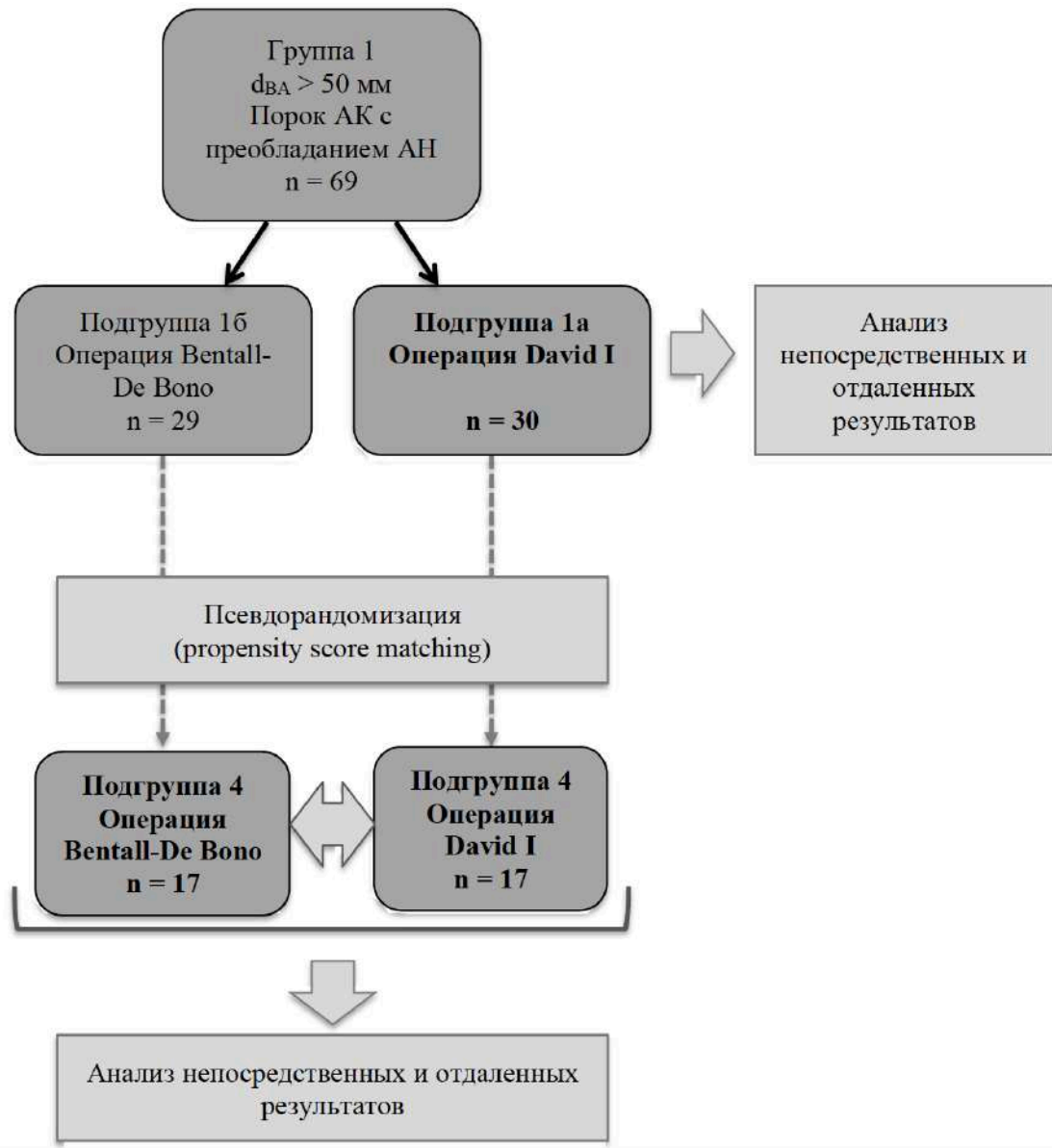


Схема 4 - Формирование исследуемых групп 1а, 4, 5. АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; мм – миллиметры; d_{ВА} – диаметр восходящей аорты.

4.1. Исходные данные пациентов с несиндромной несемейной аневризмой корня, восходящего отдела аорты и аортальной недостаточностью

В группе из 30 пациентов с аневризмой корня, ВА и значимой АН (группа 1а), которым выполнялось клапаносохраняющее протезирование восходящего отдела аорты, большую часть составляли мужчины (20 человек, 67%). Медиана (25-й; 75-й процентиля) возраста составила 56 (50; 60) лет. Медиана (25-й; 75-й процентиля) ИМТ и ППТ составили, соответственно, 28,6 (25,6; 32,0) и 2,02 (1,85; 2,18) м². На фоне аортальной регургитации сформировалась выраженное

расширение полости ЛЖ, сократительная функция его осталась сохранной. У 6 пациентов АН осложнилась митральной регургитацией ≥ 2 степени (таблица 54).

Таблица 54. Результаты трансторакальной эхокардиографии в группе 1а

Признак	Группа 1а (операция David) n = 30
Размер правого желудочка, мм (Ме (25-й; 75-й процентиля))	29 (27,8; 29,5)
Размер левого предсердия, мм (Ме (25-й; 75-й процентиля))	40 (36; 47)
Толщина межжелудочковой перегородки, мм (Ме (25-й; 75-й процентиля))	13 (11; 14)
Толщина задней стенки ЛЖ, мм (Ме (25-й; 75-й процентиля))	12 (10; 13)
КДР ЛЖ, мм (Ме (25-й; 75-й процентиля))	66 (61; 72)
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ² (Ме (25-й; 75-й процентиля))	32,5 (29,6; 35,9)
КДО ЛЖ*, мл (Ме (25-й; 75-й процентиля))	221 (176; 271)
Индекс КДО ЛЖ*, мл/м ² (Ме (25-й; 75-й процентиля))	109,6 (91,9; 133,8)
Фракция выброса ЛЖ*, % (Ме (25-й; 75-й процентиля))	61 (57; 63)
Масса миокарда ЛЖ, г (Ме (25-й; 75-й процентиля))	388 (311; 522)
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ² (Ме (25-й; 75-й процентиля))	189 (152; 248)
Относительная толщина стенки ЛЖ (Ме (25-й; 75-й процентиля))	0,36 (0,31; 0,45)
Относительная толщина стенки ЛЖ $\leq 0,42$ (n (%))	20 (66,7)
Митральная недостаточность ≥ 2 ст. (n (%))	6 (20)
Трикуспидальная недостаточность ≥ 2 ст. (n (%))	0

Примечания. КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; Ме – медиана; n – число пациентов; * - по Teichholz; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher, ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

У больных группы 1а расширение ВА располагалось преимущественно на уровне синусов Вальсальвы и в тубулярном отделе ВА. В дистальной части тубулярного отдела ВА (сразу проксимальнее зоны отхождения БЦС) и в области дуги аорта не имела значимого расширения (таблица 55).

Таблица 55. Параметры грудной аорты у пациентов группы 1а

Зона грудной аорты, диаметр	Группа 1а (операция David) n = 30 Me (25-й; 75-й процентиля)
Уровень фиброзного кольца АК, мм	26 (25; 27)
Индекс к ППТ на уровне фиброзного кольца АК, мм/м ²	13,1 (11,9; 14,4)
Уровень синусов Вальсальвы, мм	57 (53; 65)
Индекс к ППТ на уровне синусов Вальсальвы, мм/м ²	29,5 (25,1; 32,6)
Уровень синотубулярного соединения, мм	55 (50; 61)
Индекс к ППТ на уровне синотубулярного соединения, мм/м ²	27,3 (24,2; 31,2)
Уровень тубулярной части ВА, мм	56 (47; 61)
Индекс к ППТ на уровне тубулярной части ВА, мм/м ²	25,6 (22,3; 32,0)
Уровень ВА сразу проксимальнее отхождения БЦС, мм	38 (35; 40)
Индекс к ППТ на уровне ВА проксимальнее отхождения БЦС, мм/м ²	18,0 (16,9; 21,0)
Уровень дуги аорты, мм	33,5 (31,0; 36,0)
Индекс к ППТ на уровне дуги аорты, мм/м ²	16,2 (14,6; 19,0)

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; м – метры; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; Me – медиана; ППТ – площадь поверхности тела.

У пациентов группы 1а превалировала аортальная регургитация, выраженных дегенеративных изменений створок АК не было (таблица 56).

Таблица 56. Поражение аортального клапана у пациентов группы 1а

Признак	Группа 1а (операция David) n = 30
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст. (Me (25-й; 75-й процентиля))	10,9 (9,0; 13,7)
Степень аортальной регургитации (Me (25-й; 75-й процентиля))	3,0 (2,5; 3,0)
Аортальная регургитация 0-1 степени, n (%)	3 (10)
Аортальная регургитация 2 степени, n (%)	4 (13,3)
Аортальная регургитация 3 степени, n (%)	23 (76,7)
Дегенеративные изменения створок АК, степень* (Me (25-й; 75-й процентиля)), в том числе:	1,0 (1,0; 1,0)
- фиброз АК, степень* (Me (25-й; 75-й процентиля))	1,0 (1,0; 1,0)
- кальциноз АК, степень* (Me (границы размаха))	1,0 (1,0; 1,0)

Примечания. АК – аортальный клапан; Me – медиана; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; n – число пациентов; * - 1-нет изменений створок АК, 2-легкие изменения, 3-умеренные изменения, 4-выраженный фиброз/кальциноз створок АК.

При анализе дооперационной МСКТ-ангиографии аорты проводились измерения дистанций между плоскостями дистального отдела ВТЛЖ и арочного кольца корня аорты, т.е. верхними точками комиссур (оценка высоты корня аорты), а также определялись размеры ФК АК, синусов Вальсальвы и СТС (рисунки 13-16).

—→ - уровень
фиброзного
кольца
аортального
клапана

.....→ - уровень
синотубулярного
соединения

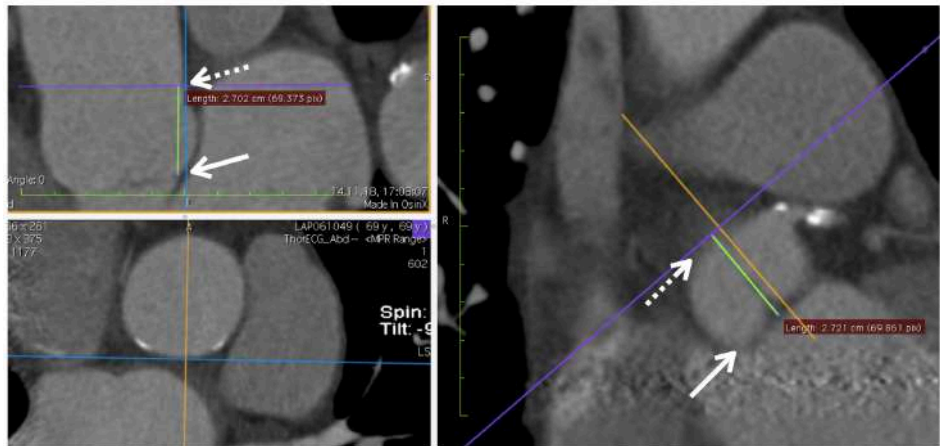


Рисунок 13 - Измерение высоты корня аорты (МСКТ-аортография)

—→ - уровень
фиброзного
кольца
аортального
клапана

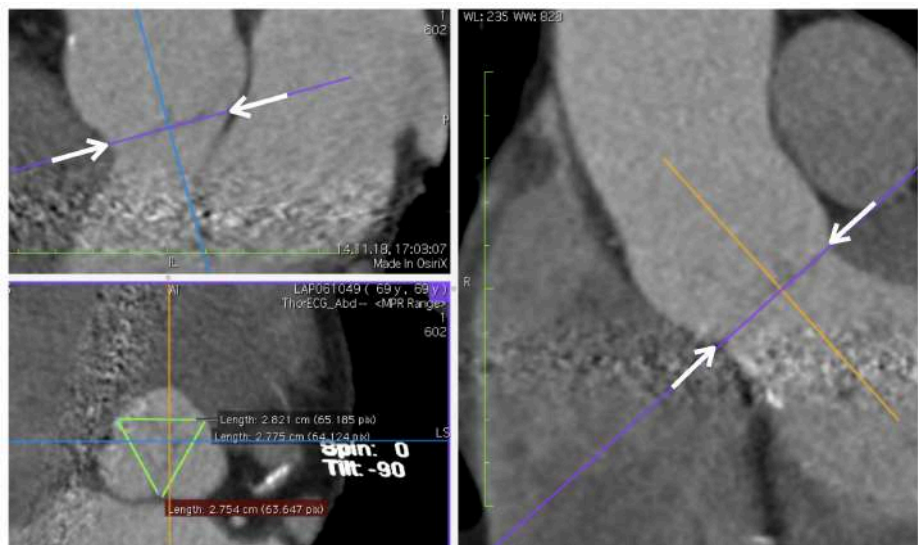


Рисунок 14 - Измерения фиброзного кольца аортального клапана (МСКТ-аортография)

→ - уровень
синусов
Вальсальвы

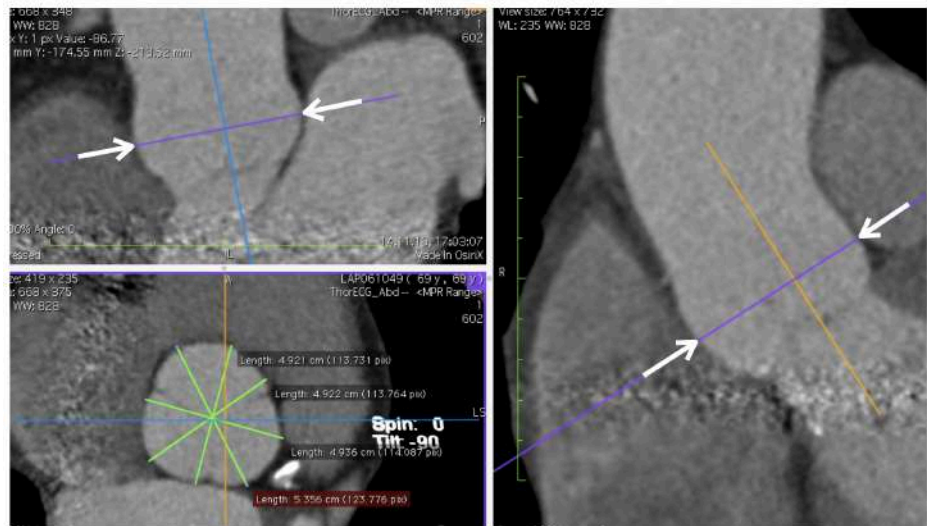


Рисунок 15 - Измерения синусов Вальсальвы (МСКТ-аортография)

→ - уровень
синотубулярного
соединения

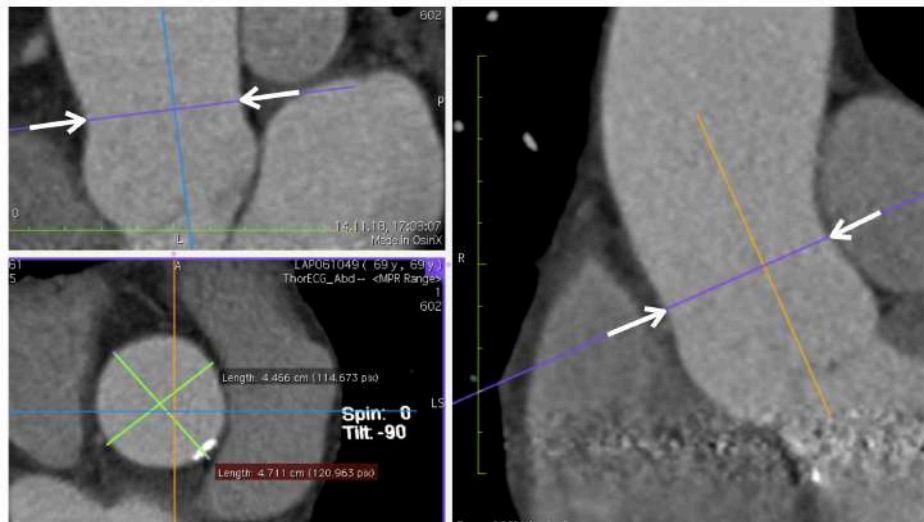


Рисунок 16 - Измерения синотубулярного соединения (МСКТ-аортография)

Мы обнаружили отрицательную корреляцию высоты корня аорты с выраженностью АН до операции ($\rho = -0,438$; $p = 0,015$, критерий Spearman). Высота корня аорты не коррелировала с диаметрами ВА на уровнях синусов Вальсальвы, СТС и тубулярной части. Результаты измерений высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками, которые отражают высоту корня аорты, представлены в таблице 57.

Таблица 57. Высота корня аорты у пациентов группы 1а

Признак	Группа 1а (операция David) n = 30 Me (25-й; 75-й процентиля)
Высота комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками аортального клапана, мм	29 (27; 30)
Индекс к ППТ высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками аортального клапана, мм	13,8 (12,9; 15,7)
Индекс к росту высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками аортального клапана, мм	16,7 (15,5; 17,4)

Примечания. мм – миллиметры; ППТ – площадь поверхности тела; Me – медиана; n – число пациентов.

Приблизительно у четверти пациентов группы 1а наблюдались проявления ХСН 3 ф.кл. (NYHA). В целом встречаемость осложнений основного заболевания была небольшой. Риск планируемой операции по шкале EuroSCORE II у подавляющего большинства пациентов оценивался как умеренный (таблица 58).

Таблица 58. Осложнения основного заболевания и риск планируемого хирургического вмешательства у пациентов группы 1а

Признак	Группа 1а (операция David) n = 30
Функциональный класс ХСН* (Me (25-й; 75-й процентиля))	2 (2,0; 3,0)
ХСН 1 функциональный класс (NYHA), n (%)	4 (13,3)
ХСН 2 функциональный класс (NYHA), n (%)	18 (60)
ХСН 3 функциональный класс (NYHA), n (%)	8 (26,7)
ХСН 4 функциональный класс (NYHA), n (%)	0
Митральная недостаточность ≥ 2 степени (n (%))	6 (20)
Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма (n (%))	4 (13,3)
Фибрилляция предсердий, постоянная форма (n (%))	4 (13,3)
Суправентрикулярная экстрасистолия (n (%))	1 (3,3)
Желудочковая экстрасистолия (n (%))	4 (13,3)
Систолическое дЛА, мм рт.ст. (Me (25-й; 75-й процентиля))	33 (30; 38)
Риск операции по EuroSCORE II, % (Me (25-й; 75-й процентиля))	4,5 (3,7; 5,4)

Примечания. дЛА – давление в легочной артерии; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Ме – медиана; n – число пациентов; NYHA – New York Heart Association.

Пациенты с АВА и АН, которым выполнялись клапаносохраняющие вмешательства на ВА, характеризовались невысокой встречаемостью сопутствующей патологии, наиболее частым представителем которой была дисциркуляторная энцефалопатия (таблица 59).

Таблица 59. Сопутствующие заболевания у пациентов группы 1а

Признак	Группа 1а (операция David) n = 30
Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе (n (%))	2 (6,7)
Ишемическая болезнь сердца, стеноз(ы) коронарных артерий $\geq 70\%$ (n (%))	4 (13,3)
Сахарный диабет либо нарушение толерантности к глюкозе (n (%))	3 (10)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n (%))	2 (6,7)
Проявления энцефалопатии ≥ 2 ст. (n (%))	10 (33,3)
Заболевания почек (n (%))	8 (26,7)
Уровень креатинина плазмы крови, мкмоль/л (Ме (25-й; 75-й процентиля))	85 (71; 85)
СКФ*, мл/мин/1,73 м ² (Ме (25-й; 75-й процентиля))	84,7 (66,6; 90,7)
СКФ* <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	2 (6,7)
Хроническая обструктивная болезнь легких (n (%))	1 (3,3)
Бронхиальная астма (n (%))	1 (3,3)
Анамнез тромбоза легочной артерии (n (%))	1 (3,3)
Желчнокаменная болезнь (n (%))	4 (13,3)
Язвенная болезнь (n (%))	4 (13,3)
Варикозная болезнь (n (%))	6 (20)

Примечания. л – литры; м² – квадратные метры; мин – минуты; мкмоль – микромоль; мл – миллилитры; Ме – медиана; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; * – по формуле MDRD (554).

4.2. Непосредственные результаты протезирования восходящей аорты с реимплантацией аортального клапана при несиндромной несемейной аневризме восходящей аорты и аортальной недостаточности

Так как у всех пациентов группы 1а АН по функциональной классификации de Kerchove и El Khoury относилась к типу I, классу Ib (нормальная подвижность

створок, регургитация за счет расширения ФК АК), в качестве метода коррекции было выбрано протезирование корня и ВА с реимплантацией АК – операция David I [291]. Одним из условий выполнения клапаносохраняющей операции было отсутствие асимметричного расширения корня аорты и, соответственно, неравномерного растяжения комиссур с результирующим пролапсом створок. Важным этапом реимплантации АК является выбор необходимого диаметра протеза аорты. Имплантация створок АК в слишком узкий протез приведет к их пролапсу, использование чересчур широкого протеза – к нарушению коаптации створок. В своей работе мы не пользовались специальными приспособлениями, разработанными для клапаносберегающей хирургии корня аорты, однако в литературе можно встретить упоминания о подобных устройствах и их эффективном применении. Так, Н.-J. Schäfers и соавт. разработали специальный инструмент, позволяющий с максимальной точностью определить планиметрические характеристики АК, облегчить выполнение процедуры клапаносохраняющего протезирования корня аорты, а также сделать данную операцию более воспроизводимой [592]. Для выбора оптимального диаметра протеза аорты мы измеряли высоту комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК. Ряд исследователей считает, что полученное значение, определяемое как эффективная высота створки, соответствует оптимальному диаметру протеза корня аорты [593,594]. Выполнялись интраоперационные измерения диаметра ФК АК, высоты корня аорты и длины свободных краев створок АК (рисунок 17). Выбор подходящего диаметра линейного протеза корня аорты осуществлялся на основании сложения 3-5 мм (удвоенная толщина стенки аорты) и значения диаметра ФК АК, измеренного интраоперационно при ЧП-ЭхоКГ. Дополнительно выполнялось прямое измерение диаметра ФК АК стандартными калибрами (сайзерами) и высоты корня аорты (высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками). При использовании протеза корня аорты со сформированными синусами (Valsalva) диаметр последнего превышал диаметр ФК АК на 1-2 мм [595]. Важными компонентами достижения эффективной реконструкции АК являлась локализация

точки коаптации створок АК выше уровня ФК АК, а также достаточная (не менее 3-4 мм) длина коаптации створок.

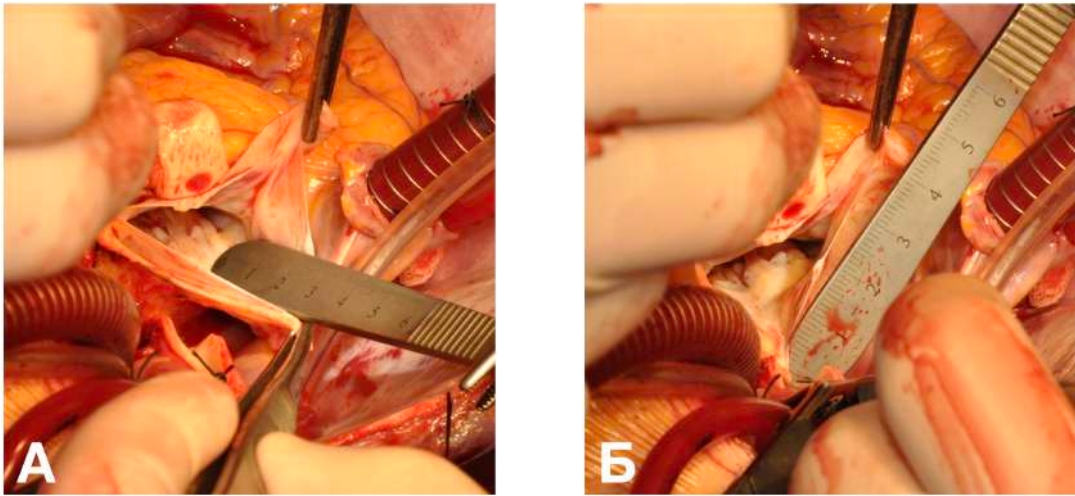


Рисунок 17 - Интраоперационные измерения высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками (А) и длины свободного края створки (Б) при операции David

Важным моментом реконструктивной операции на корне аорты является оценка морфологических особенностей створок. Неравномерный пролапс, истончения створок и комиссур, зоны фиброза и кальциноза сохраняемых участков корня аорты должны быть поводом для критической оценки ожидаемой эффективности клапаносохраняющей коррекции [594]. При выявлении подобных изменений мы воздерживались от выполнения клапаносохраняющего вмешательства. Дополнительные вмешательства на створках АК, субкомиссуральная аннулопластика, а также сохранение двустворчатого АК являются факторами риска рецидива АН в отдаленном послеоперационном периоде [596]. В случаях, когда реимплантация АК представлялась неэффективной без подобных дополнительных манипуляций, мы также делали выбор в пользу имплантации клапаносодержащего кондуита. Операции проходили в условиях умеренной гипотермии. У 6 пациентов вмешательство на АК и ВА было дополнено коррекцией МН, в 5 случаях – коронарным шунтированием. Интраоперационные параметры и особенности выполненных вмешательств представлены в таблице 60.

Таблица 60. Интраоперационные особенности клапаносберегающего протезирования корня и восходящего отдела аорты

Признак	Группа 1a (операция David) n = 30
Длительность операции, минут (Me (25-й; 75-й процентиля))	278 (240; 338)
Длительность ЭКК, минут (Me (25-й; 75-й процентиля))	167 (149; 196)
Длительность аноксии миокарда, минут (Me (25-й; 75-й процентиля))	133 (116; 151)
Максимальная гипотермия, °C (Me (25-й; 75-й процентиля))	31,0 (30,4; 31,5)
Канюляция восходящего отдела аорты (n (%))	23 (76,7)
Канюляция дуги аорты (n (%))	3 (10)
Канюляция правой аксиллярной артерии (n (%))	3 (10)
Кровяная изотермическая кардиopleгия (n (%))	28 (93,3)
Фармакоолодовая кардиopleгия раствором «Кустодиол» (n (%))	1 (3,3)
Циркуляторный арест (n (%))	1 (3,3)
Пластика митрального клапана (n (%))	6 (20)
Пластика трикуспидального клапана (n (%))	0
Коронарное шунтирование (n (%))	5 (16,7)
Повторное подключение аппарата искусственного кровообращения	1 (3,3)
Повторное пережатие аорты и кардиopleгия	1 (3,3)
Механическая поддержка кровообращения	2 (6,7)

Примечания. ЭКК – экстракорпоральное кровообращение; Me – медиана; °C – градусы Цельсия.

При выполнении протезирования корня и ВА с реимплантацией АК в 15 случаях мы использовали линейный синтетический протез аорты, в 15 – протез с сформированными синусами (протез Valsalva). Существенных различий по длительности хирургического вмешательства, искусственного кровообращения, аноксии миокарда и степени максимальной гипотермии получено не было (таблица 61).

Таблица 61. Интраоперационные параметры при использовании различных протезов аорты при операции David I

Признак	Группа 1a (операция David)		P – уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	Линейный протез n = 15 Me (25-й; 75-й процентили)	Протез Valsalva n = 15 Me (25-й; 75-й процентили)	
Длительность операции, минут	280 (250; 315)	275 (235,0; 338)	0,743
Длительность ЭКК, минут	168 (165; 183)	165 (143; 196)	0,512
Длительность аноксии миокарда, минут	142 (120; 146)	132 (118; 149)	0,367
Максимальная гипотермия, °C	30,5 (30,2; 31,1)	31,1 (30,8; 31,5)	0,354

Примечания. ЭКК – экстракорпоральное кровообращение; Me – медиана; °C – градусы Цельсия.

В одном случае после операции David I в связи с нестабильной гемодинамикой был подключен обход ЛЖ. У другого пациента после операции David I при интраоперационной ЧП-ЭхоКГ была выявлена резидуальная тяжелая АН, что определило показания к повторному пережатию аорты и протезированию АК. Интраоперационные осложнения после протезирования корня аорты подробно описаны в главе 3. В ближайшем послеоперационном периоде во всех случаях выполнялась трансфузия СЗП, а также у большинства пациентов проводилось переливание тромбоцитарной взвеси. Менее половины больных в связи с анемией нуждались в переливании эритроцитарной взвеси. В госпитальном периоде погиб 1 пациент вследствие ОНМК. В целом встречаемость периоперационных осложнений была небольшой. Особенности течения ближайшего послеоперационного периода у пациентов группы 1a представлены в таблице 62.

Таблица 62. Особенности госпитального периода у пациентов группы 1а

Признак	Группа 1а (операция David) n = 30
Длительность искусственной вентиляции легких, ч (Ме (25-й; 75-й процентиля))	13 (8; 16)
Длительность искусственной вентиляции легких >24 ч (n (%))	3 (10)
Общий объем дренажных потерь, мл (Ме (25-й; 75-й процентиля))	405 (330; 540)
Срок удаления дренажей, суток после операции (Ме (25-й; 75-й процентиля))	2 (2; 3)
Рестернотомия по поводу кровотечения (n (%))	2 (6,7)
Переливание эритроцитарной взвеси (n (%))	14 (46,7)
Переливание тромбоцитарной взвеси (n (%))	26 (86,7)
Введение препарата «Протромплекс 600» (n (%))	1 (3,3)
Класс ХСН в госпитальном периоде (Ме (25-й; 75-й процентиля))	1,0 (1,0; 1,0)
Инотропная / вазопрессорная поддержка (n (%))	17 (56,7)
Инотропная / вазопрессорная поддержка >24 часов	7 (23,3)
Механическая поддержка гемодинамики (n (%))	2 (6,7)
Периоперационный Q-инфаркт миокарда (n (%))	5 (16,7)
Пароксизмы фибрилляции предсердий (n (%))	7 (23,3)
Желудочковая тахикардия / фибрилляция желудочков (n (%))	1 (3,3)
Стойкая атриовентрикулярная блокада 3 степени (n (%))	1 (3,3)
Острое нарушение мозгового кровообращения (n (%))	1 (3,3)
ПКТС, требующий консервативной терапии (n (%))	8 (26,7)
ПКТС, требующий фенестрации перикарда (n (%))	1 (3,3)
Летальность в госпитальном периоде (n (%))	1 (3,3)
Койко-день в РО после операции (Ме (25-й; 75-й процентиля))	1 (1,0; 2,0)
Койко-день в ХО после операции (Ме (25-й; 75-й процентиля))	7 (6,0; 7,0)
Общий койко-день после операции (Ме (25-й; 75-й процентиля))	21 (18; 25)

Примечания. мл – миллилитры; ПКТС – посткардиотомный синдром; РО – реанимационное отделение; ХО – хирургическое отделение; ХСН – хроническая сердечная недостаточность (по NYHA); ч – часы; Ме – медиана; n – число пациентов.

При ЭхоКГ в госпитальном периоде (10-15 суток со дня операции) наблюдалось значимое уменьшение размеров и объемов ЛЖ, свидетельствующее об эффективной коррекции порока АК. Можно отметить регресс массы миокарда ЛЖ, а также выраженности эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ. Эффективность коррекции порока АК подтверждалась значимым снижением ф.кл. ХСН (таблица 63, диаграмма 13).

Таблица 63. Эхокардиографические показатели пациентов группы 1а до операции и в госпитальном периоде (10-15-е сутки со дня операции)

Признак	Группа 1а (операция David) n = 30		P – уровень (критерий Wilcoxon)
	До операции Me (25-й; 75-й процентили)	Госпитальный период Me (25-й; 75-й процентили)	
Толщина МЖП, мм	13 (11; 14)	12 (10; 14)	0,038
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	12 (10; 13)	13 (10; 13)	0,736
КДО* ЛЖ, мм	221 (176; 271)	162 (138; 177)	6,7*10 ⁻⁵
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	109,6 (91,9; 133,8)	79,4 (61,3; 87,1)	5,1*10 ⁻⁵
Фракция выброса ЛЖ, %	61 (57; 63)	61 (51; 63)	0,072
Масса миокарда ЛЖ, г	388 (311; 522)	304 (187; 379)	4,46*10 ⁻⁴
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	189 (152; 248)	143 (127; 191)	2,43*10 ⁻⁴
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,36 (0,31; 0,45)	0,43 (0,37; 0,48)	4,93*10 ⁻⁴
Пиковый δP АК, мм рт.ст.	10,9 (9,0; 13,7)	14,3 (10,0; 18,0)	0,265
Степень аортальной недостаточности	3,0 (2,5; 3,0)	0,3 (0,1; 1,0)	1,0*10 ⁻⁶

Примечания. АК – аортальный клапан; г – граммы; КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; м² – квадратные метры; МЖП – межжелудочковая перегородка; мм – миллиметры; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; Me – медиана; δP – градиент давления; * - по Teichholz.

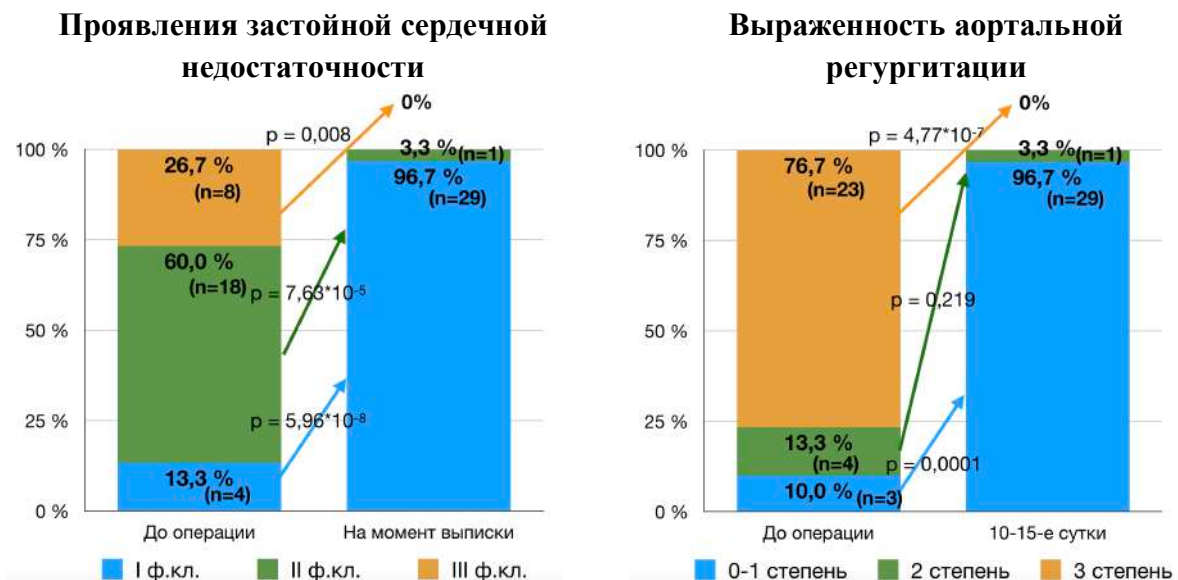


Диаграмма 13 - Проявления сердечной недостаточности и выраженность аортальной регургитации до и после операции David. n – число пациентов; ф.кл. – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по New York Heart Association; p – уровень значимости различий (критерий McNemar).

Из однофакторных линейных регрессионных моделей группы 1а были выявлены следующие характеристики пациентов, влиявшие длительность пребывания в отделении реанимации в послеоперационном периоде: общая продолжительность операции, длительность искусственного кровообращения, КДО ЛЖ до операции, абсолютное и индексированное к ППТ значение ММ ЛЖ до операции. Возраст, пол, росто-весовые показатели, параметры ВА, исходная выраженность АН, градиент давления на АК до хирургической коррекции, сократительная функция ЛЖ не оказывали значимого воздействия на течение ближайшего послеоперационного периода (таблица 64).

Таблица 64. Предикторы ближайших осложнений после операции David

Характеристика госпитального периода	Предиктор	Коэффициент (β)	95% ДИ	Коэффициент детерминации (r^2)	P-уровень
Однофакторные модели					
Длительность инотропной поддержки, часы	Длительность операции, минуты	0,323	0,049; 0,596	0,313	0,024
	Длительность ЭКК, минуты	0,484	0,126; 0,842	0,215	0,010
Длительность пребывания в РО, сутки	КДО ЛЖ до операции, мл	0,013	0,005; 0,021	0,276	0,003
	ММ ЛЖ до операции, г	0,006	0,002; 0,011	0,264	0,004
	Индекс к ППТ ММ ЛЖ до операции, г/м ²	0,013	0,005; 0,022	0,284	0,003

Примечание. ДИ – доверительный интервал; КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ММ – масса миокарда; ППТ – площадь поверхности тела; РО – реанимационное отделение; ЭКК – экстракорпоральное кровообращение.

При поиске связей выраженности резидуальной АН на 10-15-е сутки после операции David с параметрами аорты были выявлены отдельные значимые предикторы АН. В группу дооперационных предикторов вошли высота комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК, индексированный к ППТ диаметр ФК АК до операции, отношения диаметров ВА на уровнях СВ, СТС и в тубулярном отделе к высоте комиссуры между левой коронарной и некоронарной

створками АК. В группу предикторов, относящихся к ближайшему послеоперационному периоду, вошли отношение диаметра использованного протеза к высоте комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК, а также диаметр ФК АК после операции (таблица 65).

Таблица 65. Модели простой линейной регрессии для показателя степени аортальной недостаточности в госпитальном периоде после клапаносохраняющего протезирования корня и восходящей аорты

Предиктор	Коэффициент (β)	95% ДИ	Коэффициент детерминации (r ²)	P-уровень
Однофакторные модели				
Высота комиссуры между некоронарной и левой коронарной створками АК, мм	-0,127	-0,224; -0,030	0,150	0,012
Индекс к ППТ диаметра ФК АК до операции, мм/м ²	0,212	0,109; 0,315	0,388	2,36*10 ⁻⁴
Отношение диаметра СВ к высоте комиссуры между некоронарной и левой коронарной створками АК, мм	0,745	0,073; 1,417	0,156	0,031
Отношение диаметра СТС к высоте комиссуры между некоронарной и левой коронарной створками АК, мм	0,758	0,187; 1,329	0,209	0,011
Отношение диаметра тубулярного отдела ВА к высоте комиссуры между некоронарной и левой коронарной створками АК, мм	0,583	0,243; 0,923	0,306	0,002
Диаметр ФК АК после операции, мм	0,136	0,008; 0,264	0,174	0,038
Отношение диаметра протеза ВА к высоте комиссуры между некоронарной и левой коронарной створками АК, мм	3,069	1,485; 4,654	0,360	4,58*10 ⁻⁴

Примечания. АК – аортальный клапан; ВА – восходящая аорта; ДИ – доверительный интервал; ППТ – площадь поверхности тела; СВ – синусы Вальсальвы; СТС – синотубулярное соединение; ФК – фиброзное кольцо.

В многофакторную регрессионную модель вошли следующие предикторы АН в госпитальном периоде: отношение диаметра ВА на уровне ее тубулярного

отдела к высоте комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК, а также исходный диаметр ФК АК (таблица 66).

Таблица 66. Многофакторная регрессионная модель для показателя степени аортальной недостаточности в госпитальном периоде после клапаносохраняющего протезирования корня и восходящей аорты

		Дисперсионный анализ			
Модель	Сумма квадратов	ст.св.	Средний квадрат	F	P-уровень
Регрессия	5,874	2	2,937	13,990	6,8*10 ⁻⁵

Предиктор	Коэффициент (β)	95% ДИ	Коэффициент детерминации (r ²)	P-уровень
Многофакторная модель				
Отношение диаметра тубулярного отдела ВА к высоте комиссуры между некоронарной и левой коронарной створками АК, мм	0,394	0,081; 0,708	0,509	0,016
Индекс к ППТ диаметра ФК АК до операции, мм/м ²	0,165	0,063; 0,266		0,002

Примечания. АК – аортальный клапан; ВА – восходящая аорта; ДИ – доверительный интервал; ППТ – площадь поверхности тела; ФК – фиброзное кольцо.

Таким образом, не только значения диаметров корня и ВА на разных уровнях (ФК АК, синусы Вальсальвы, СТС), но и асимметрия расширения аорты влияют на эффективность клапаносберегающего протезирования ВА. В данной ситуации полезным может оказаться использование параметра отношения диаметра тубулярной части ВА к высоте комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК, влияющего на выраженность резидуальной АН после реимплантации АК. В случае выраженного расширения тубулярного отдела ВА, даже в отсутствие серьезного расширения на уровне синусов Вальсальвы и СТС, мы сталкиваемся с ситуацией резко вытянутых створок АК в сочетании с нормальной (или почти нормальной) высотой комиссур. В такой ситуации после

протезирования ВА с реимплантацией АК есть основания ожидать сохраняющуюся АН вследствие пролапса створок, растянутых в зоне свободных краев. Возможными путями решения данной проблемы являются дополнительные вмешательства на створках (пликация в зоне комиссур либо свободного края), либо отказ от клапаносберегающей коррекции в пользу имплантации клапаносодержащего кондуита. Рутинное использование подобного анализа дооперационных параметров ВА и их взаимоотношений позволит более тщательно подходить к отбору пациентов для протезирования корня и ВА с реимплантацией АК и, соответственно, ожидать улучшение результатов вмешательств.

4.3. Отдаленные результаты протезирования восходящей аорты с реимплантацией аортального клапана при несиндромной несемейной аневризме восходящей аорты и аортальной недостаточности

В отдаленном послеоперационном периоде было прослежено 27 (93,1%) пациентов группы 1а. Медиана (25-й; 75-й перцентили) длительности наблюдения в отдаленном периоде составила 42 (28; 64) месяца. Выживаемость в отдаленном периоде составила 98,44% (3,49%), погиб 1 пациент вследствие инфекционных осложнений через 6 месяцев после выписки из стационара. Отдаленная летальность анализируется в главе 3. Случаев ОНМК в отдаленном периоде после операций David I не наблюдалось. У одного пациента через 3 года после операции выполнялась ангиопластика со стентированием ствола ЛКА в связи с вновь сформировавшимся гемодинамически значимым стенозом. Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленном послеоперационном периоде составила 94,07% (95% ДИ 83,58%; 100%).

При эхокардиографическом исследовании в отдаленном периоде в 3 случаях была выявлена прогрессия АН до 2 степени, в одном случае – до тяжелой АН; с учетом отсутствия значимого расширения ЛЖ и сохранной его сократительной функции была выбрана консервативная тактика ведения. У остальных пациентов в отдаленные сроки не наблюдалось значимой прогрессии АН. Отмечался рост доли пациентов с ХСН 2 ф.кл. за счет уменьшения части больных, имевших на момент

выписки ХСН I ф.кл. (по NYHA). Случаев прогрессии ХСН до уровня ≥ 3 ф.кл. (по NYHA) не было зафиксировано (диаграмма 14).

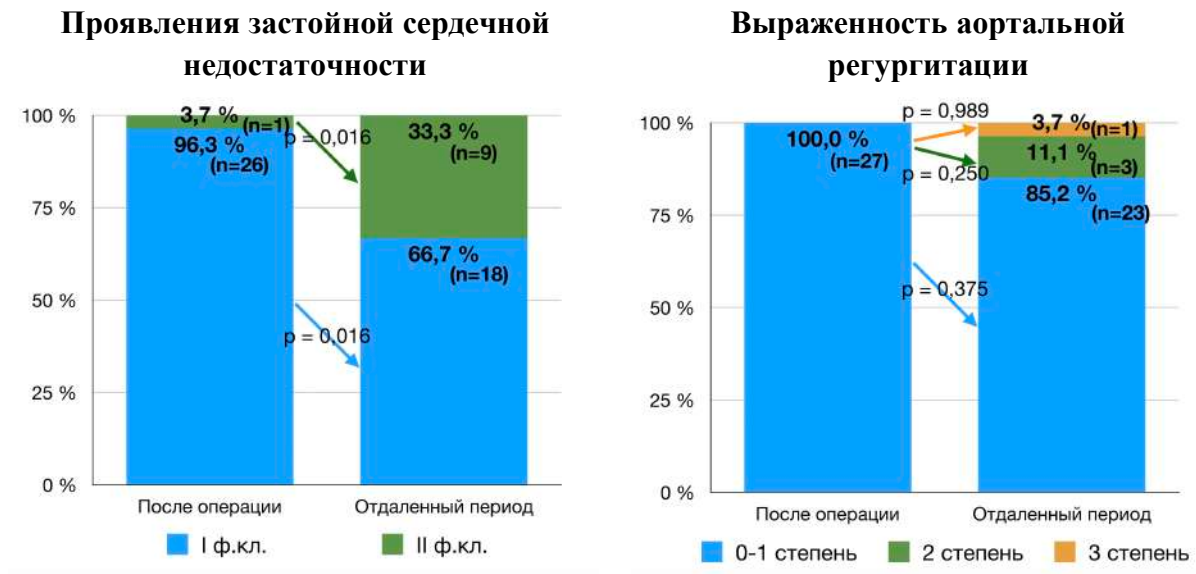


Диаграмма 14 - Сердечная недостаточность и аортальная регургитация в ближайшем и отдаленном периодах после операции David. n – число пациентов; ф.кл. – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по New York Heart Association; p – уровень значимости различий (критерий McNemar).

Наблюдалось уменьшение размеров, объемов и выраженности гипертрофии ЛЖ (таблица 67).

Таблица 67. Эхокардиографические параметры в ближайшем и отдаленном периодах после операции David I

Признак	Группа 1a		P – уровень (критерий Wilcoxon)
	Госпитальный период Me (25-й; 75-й процентиля)	Отдаленный период Me (25-й; 75-й процентиля)	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	12 (10; 14)	12 (11; 14)	0,382
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	13 (10; 13)	11 (10; 12)	0,056
КДР ЛЖ, мм	58 (53; 61)	54 (49; 59)	0,021
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	28,6 (26,0; 31,5)	26,0 (25,2; 28,5)	0,022
КДО* ЛЖ, мм	162 (138; 177)	140 (113; 171)	0,025
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	79,4 (61,3; 87,1)	70,0 (58,7; 82,2)	0,050
Фракция выброса* ЛЖ, %	61 (51; 63)	61 (57; 65)	0,236

Масса миокарда ЛЖ, г	304 (187; 379)	230 (206; 287)	0,010
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	143 (127; 191)	113 (106; 138)	0,010
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,43 (0,37; 0,48)	0,42 (0,36; 0,47)	0,532
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.	14,3 (10,0; 18,0)	12,0 (6,5; 15,0)	0,201

Примечания. АК – аортальный клапан; г – граммы; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; Me – медиана; * - по Teichholz.

В отдаленном послеоперационном периоде не было отмечено существенного увеличения размеров грудной аорты в зонах, не подвергавшихся коррекции. Выраженность АН в отдаленном периоде коррелировала с таковой в ближайшем послеоперационном периоде, с диаметром ФК АК и синусов Вальсальвы в ближайшем и отдаленном периодах (таблица 68).

Таблица 68. Связи между аортальной недостаточностью в отдаленном периоде после операции David I и параметрами восходящей аорты

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции Spearman (ρ)	P-уровень	
Степень аортальной недостаточности в отдаленном периоде	Параметры ближайшего послеоперационного периода	Степень аортальной недостаточности	0,613	0,002
		Диаметр фиброзного кольца АК, мм	0,428	0,047
		Индекс к росту диаметра фиброзного кольца АК, мм/м ²	0,506	0,016
	Параметры отдаленного послеоперационного периода	Диаметр фиброзного кольца АК, мм	0,500	0,015
		Индекс к росту диаметра фиброзного кольца АК, мм/м	0,473	0,023
		Диаметр аорты на уровне СТС, мм	0,466	0,025
		Индекс к росту диаметра аорты на уровне СТС, мм/м ²	0,481	0,020

Примечания. АК – аортальный клапан; СТС – синотубулярное соединение.

Из однофакторных регрессионных моделей были выявлены отдельные предикторы выраженности аортальной регургитации в отдаленном периоде после протезирования корня аорты с реимплантацией АК: индексированные к ППТ и росту значения диаметра ФК АК до операции, степень АН в ближайшем послеоперационном периоде, абсолютное и индексированное к росту значение диаметра ФК АК в ближайшем послеоперационном периоде, абсолютные и индексированные к ППТ и росту значения ФК АК в отдаленном послеоперационном периоде (таблица 69).

Таблица 69. Модели простой линейной регрессии для показателя степени аортальной недостаточности в отдаленном периоде после клапаносохраняющего протезирования восходящей аорты

Предиктор	Коэффициент (β)	95% ДИ	Коэффициент детерминации (r ²)	Р-уровень
Однофакторные модели				
Диаметр ФК АК до операции	0,129	0,005; 0,253	0,145	0,041
Индекс к росту диаметра ФК АК до операции	0,242	0,092; 0,392	0,290	0,003
Разность диаметров протеза ВА и ФК АК до операции	-0,129	-0,233; -0,026	0,196	0,016
Степень АН в госпитальном периоде	0,726	0,123; 1,330	0,184	0,020
Диаметр ФК АК в госпитальном периоде	0,237	0,005; 0,470	0,162	0,046
Индекс к ППТ диаметра ФК АК в госпитальном периоде	0,287	0,078; 0,496	0,260	0,009
Отношение высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками к диаметру ФК АК в госпитальном периоде	-3,401	-6,628; -0,173	0,171	0,040

Примечания. АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; ВА – восходящая аорта; ДИ – доверительный интервал; ППТ – площадь поверхности тела; ФК – фиброзное кольцо.

При проведении логистического регрессионного анализа также была выявлена зависимость показателя «аортальная недостаточность >2 степени» в отдаленном послеоперационном периоде от абсолютного (ОШ 1,684; 95%ДИ 1,015; 2,797; $p=0,044$) и индексированного к ППТ диаметра ФК АК (ОШ 4,095; 95%ДИ 1,339; 12,525; $p=0,013$) до операции. Для оценки диагностической информативности признаков «диаметр ФК АК до операции» и «индекс к ППТ диаметра ФК АК до операции», влияющих на степень АН в отдаленные сроки после протезирования ВА с реимплантацией АК, был проведен ROC-анализ. Пороговым значением данных показателей, по достижении которых существенно возрастает риск рецидива АН в отдаленные сроки после операции David I, являются параметры 27 мм и 15 мм/м^2 , соответственно (таблицы 70, 71).

Таблица 70.1. Результаты ROC-анализа для признака «индекс к ППТ диаметра ФК АК до операции»: программа VoxPlotR

Коробки с декольте и с усами	Вероятностные графики Н.Р.	Согласие с Н.Р.								
		Критерий	АН _{≥2} степени							
			Есть	Нет						
		Ш-У	0,046	0,068						
		А-Д	0,049	0,030						
		Лилл	0,42	0,021						
		Х-Б	0,17	0,094						
Статистики										
		<i>M</i>	27	28	29	25	26	27		
		<i>M</i> ₁ – <i>M</i> ₂	0,3						2,0	3,5
		95%-й ПИ	-0,74;						4,7	
		<i>P</i>	0,050							
		95%-й ПИ	7·10 ⁻⁶ ;						0,77	
		<i>Row</i>	0,53							

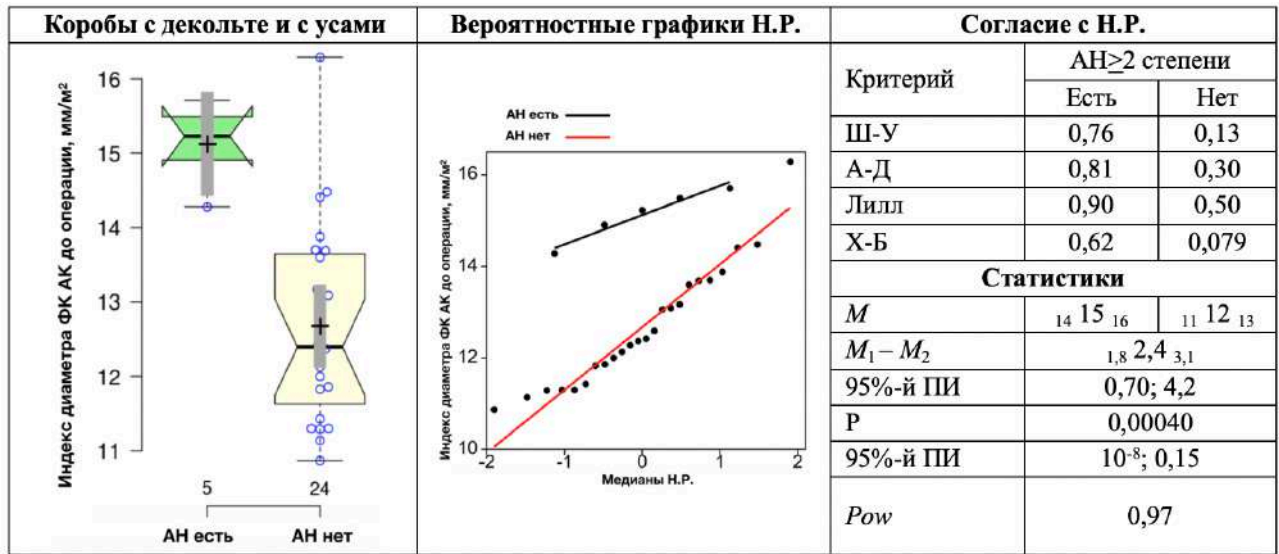
Примечания. АН – аортальная недостаточность; Н.Р. – нормальное распределение; ПИ – предсказательный интервал; ФК АК – фиброзное кольцо аортального клапана; *M* – среднее; *P* – *p*-значение; *Row* – достигнутая статистическая мощность исследования. Критерии согласия с Н.Р.: Ш-У – Шапиро-Уилка, А-Д – Андерсона-Дарлинга, Лилл – Лиллиефорса, Х-Б – Харка-Бера. В виде подстрочных индексов указаны границы 95%-х доверительных интервалов (ДИ).

Таблица 70.2. Результаты ROC-анализа для признака «диаметр ФК АК до операции»: программа MetaboAnalyst

Диаметр ФК АК до операции			
ROC-кривая с 95% ДЗ		Графики предсказательностей с 95% ДЗ	
<i>AUC</i> = 0,63 0,81 0,94		<i>COP</i> = 26,5 мм	
<i>Prev</i> = 0,08 0,19 0,35		<i>infPrev</i> = 0,69 0,80 0,88	
Истинные позитивы		Ложные позитивы	
5		9	
Ложные негативы		Истинные негативы	
0		15	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>
0,54 0,86 1,00	0,43 0,62 0,79	0,16 0,38 0,62	0,79 0,94 1,00
<i>LR</i> {+}		<i>LR</i> {-}	
1,2 2,2 19		1,3 4,3 146	

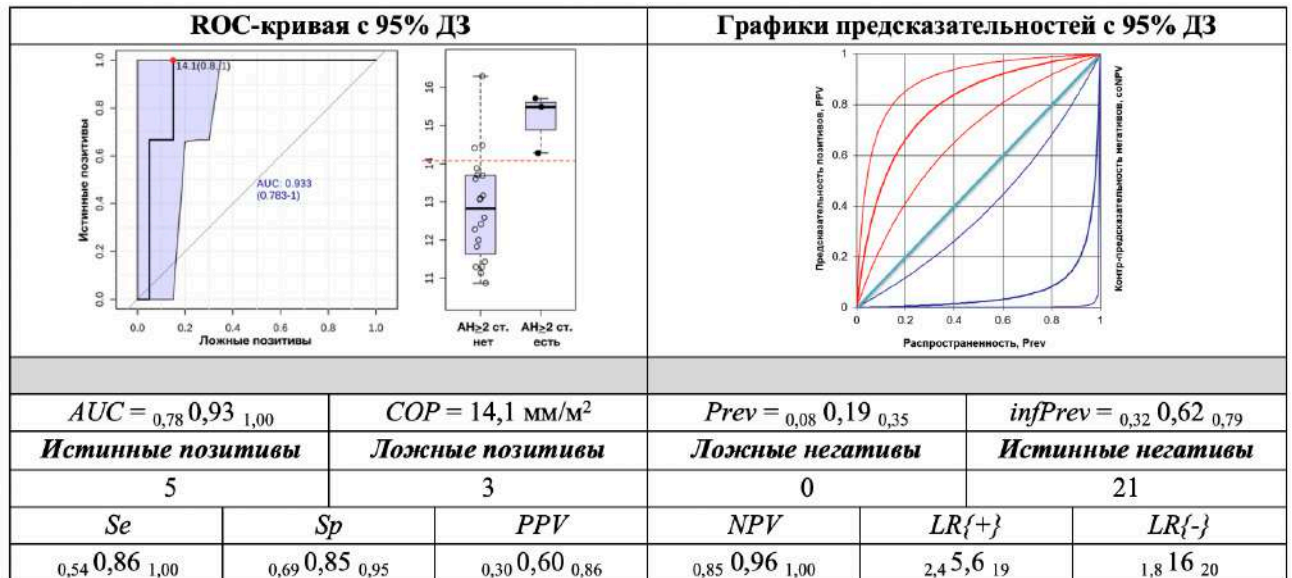
Примечания. ДЗ – доверительная зона; *AUC* – площадь под ROC-кривой; *COP* – оптимальная точка отсечения; *Prev* – распространенность; *infPrev* – диагностически информативная распространенность; *Se* – чувствительность; *Sp* – специфичность; *PPV* – предсказательность позитивов; *NPV* – предсказательность негативов; *LR*{+} – отношение правдоподобий для позитивов; *LR*{-} – отношение правдоподобий для негативов.

Таблица 71.1. Результаты ROC-анализа для признака «индекс к ППТ диаметра ФК АК до операции»: программа VoxPlotR



Примечания. АН – аортальная недостаточность; Н.Р. – нормальное распределение; ПИ – предсказательный интервал; ФК АК – фиброзное кольцо аортального клапана; *M* – среднее; *P* – *p*-значение; *Row* – достигнутая статистическая мощность исследования. Критерии согласия с Н.Р.: Ш-У – Шапиро-Уилка, А-Д – Андерсона-Дарлинга, Лилл – Лиллиефорса, Х-Б – Харка-Бера. В виде подстрочных индексов указаны границы 95%-х доверительных интервалов (ДИ).

Таблица 71.2. Результаты ROC-анализа для признака «индекс к ППТ диаметра ФК АК до операции»: программа MetaboAnalyst



Примечания. ДЗ – доверительные зоны; *AUC* – площадь под ROC-кривой; *COP* – оптимальная точка отсечения; *Prev* – распространенность; *infPrev* – диагностически информативная распространенность; *Se* – чувствительность; *Sp* – специфичность; *PPV* – предсказательность позитивов; *NPV* – предсказательность негативов; *LR*{+} – отношение правдоподобий для позитивов; *LR*{-} – отношение правдоподобий для негативов.

Примененный нами способ прогнозирования результата реимплантации АК на основании измерения высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК и выбора необходимого диаметра протеза аорты показал свою эффективность. Также мы выявили связь между степенью АН в послеоперационном периоде и высотой комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК, отражающей высоту корня аорты. Связи выраженности АН в послеоперационном периоде с диаметрами аорты на уровне СТС и в тубулярном отделе говорят о негативном влиянии дилатации в данной зоне на створки АК, что может привести к рецидиву АН в отдаленном периоде. Следует уточнить, что данное утверждение справедливо для пациентов с аневризмой корня и ВА, сочетающейся с АН, и диаметрами ФК АК и синотубулярного соединения, находящихся в пределах, соответственно, 23-31 мм и 41-80 мм.

4.4. Исходные характеристики, особенности ближайшего и отдаленного послеоперационного периода у пациентов, перенесших клапаносберегающее и клапанозамещающее протезирование корня и восходящего отдела аорты, и выбранных методом псевдорандомизации (propensity score matching)

Для сравнительного анализа непосредственных и отдаленных результатов клапаносохраняющего и клапанозамещающего протезирования корня и восходящего отдела аорты была проведена псевдорандомизация методом propensity score matching и поиска ближайшего соседа с формированием двух групп, состоящих из 17 пар пациентов: группы 4 (17 больных, перенесших операции David I) и группы 5 (17 больных, которым были выполнены операции Bentall-De Bono). Результаты дооперационных эхокардиографических исследований пациентов, отобранных в группы 4 и 5, значимо не различались (таблица 72).

Таблица 72. Результаты трансторакальной эхокардиографии у пациентов с аневризмой корня аорты (propensity score matching)

Признак	Протезирование корня аорты (propensity score matching)		P – уровень
	Группа 4 (операция David) n = 17	Группа 5 (операция Bentall-De Bonno) n = 17	
Размер правого желудочка, мм (Me (25-й; 75-й процентиля))	29 (27; 30)	30 (28; 32)	0,250 ^U
Размер левого предсердия, мм (Me (25-й; 75-й процентиля))	41 (36; 46)	47 (35; 49)	0,274 ^U
Толщина МЖП, мм (Me (25-й; 75-й процентиля))	13 (12; 14)	14 (13; 14)	0,540 ^U
Толщина задней стенки ЛЖ, мм (Me (25-й; 75-й процентиля))	12 (10; 13)	12 (11; 12)	0,496 ^U
КДР ЛЖ, мм (Me (25-й; 75-й процентиля))	66 (60; 69)	63 (56; 77)	0,734 ^U
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ² (Me (25-й; 75-й процентиля))	30,7 (28,7; 33,6)	32,2 (26,7; 35,4)	0,563 ^U
КДО ЛЖ*, мл (Me (25-й; 75-й процентиля))	218 (179; 246)	199 (151; 319)	0,734 ^U
Индекс КДО ЛЖ*, мл/м ² (Me (25-й; 75-й процентиля))	101,3 (90,1; 116,0)	101,8 (77,4; 146,7)	0,658 ^U
Фракция выброса ЛЖ*, % (Me (25-й; 75-й процентиля))	61 (57; 63)	61 (52; 67)	0,973 ^U
Масса миокарда ЛЖ, г (Me (25-й; 75-й процентиля))	388 (314; 441)	360 (307; 560)	0,919 ^U
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ² (Me (25-й; 75-й процентиля))	169 (152; 231)	179 (154; 247)	0,812 ^U
Митральная недостаточность ≥ 2 ст. (n (%))	2 (11,8)	4 (23,5)	0,656 ^F
Трикуспидальная недостаточность ≥ 2 ст. (n (%))	0	0	-

Примечания. КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; n – число пациентов; Me – медиана; * – по Teichholz; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher, ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

Исходные параметры восходящего отдела и дуги аорты на всех уровнях у пациентов групп 4 и 5 также значимо не различались (таблица 73).

Таблица 73. Диаметры восходящего отдела аорты у пациентов с аневризмой корня аорты (propensity score matching)

Зона восходящей аорты	Протезирование корня аорты (propensity score matching)		P – уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	Группа 4 (операция David) n = 17 Me (25-й; 75-й процентили)	Группа 5 (операция Bentall-De Bono) n = 17 Me (25-й; 75-й процентили)	
Фиброзное кольцо АК, мм	27 (25; 27)	28 (27; 31)	0,131
Фиброзное кольцо АК, индекс к ППТ, мм/м ²	12,4 (11,8; 13,2)	13,8 (12,5; 14,5)	0,099
Синусы Вальсальвы, мм	55 (53; 61)	56 (51; 63)	0,838
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	25,2 (24,1; 30,4)	26,8 (24,2; 30,8)	0,586
СТС, мм	53 (48; 57)	55 (50; 60)	0,394
СТС, индекс к ППТ, мм/м ²	24,5 (21,3; 28,4)	26,5 (24,1; 30,9)	0,339
Тубулярная часть ВА, мм	55 (47; 60)	54 (48; 58)	0,919
Тубулярная часть ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	24,9 (21,9; 30,4)	25,5 (22,0; 29,0)	0,892
Зона отхождения БЦС, мм	37 (35; 40)	39 (36; 41)	0,092
Зона отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	17,4 (15,6; 19,0)	18,9 (16,7; 20,4)	0,259
Дуга аорты, мм	32 (31; 35)	34 (31; 35)	0,708
Дуга аорты, индекс к ППТ, мм/м ²	15,9 (14,2; 16,6)	15,9 (14,7; 17,4)	0,540

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; ППТ – площадь поверхности тела; СТС – синотубулярное соединение; Me – медиана.

Преобладающим клапанным нарушением в группах 4 и 5 была аортальная регургитация. Медиана АН значимо не различалась между группами; доля больных с тяжелой АН была больше в группе 4 (клапаносберегающие операции). Пациенты группы 5 (клапаноуносящие вмешательства) закономерно отличались большей выраженностью дегенеративных изменений створок АК (таблица 74).

Таблица 74. Поражение аортального клапана у пациентов с аневризмой корня аорты (propensity score matching)

Признак	Протезирование корня аорты (propensity score matching)		P – уровень
	Группа 4 (операция David) n = 17	Группа 5 (операция Bentall-De Bono) n = 17	
Пиковый δP АК, мм рт.ст. (Me (25-й; 75-й процентиля))	11,5 (9,4; 13,0)	12,7 (10,3; 15,8)	0,413 ^U
Степень аортальной недостаточности (Me (25-й; 75-й процентиля))	3,0 (2,5; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,892 ^U
Аортальная недостаточность 0-1 степени, n (%)	2 (11,8%)	3 (17,7%)	0,500 ^F
Аортальная недостаточность 2 степени, n (%)	2 (11,8%)	9 (52,9%)	0,026^F
Аортальная недостаточность 3 степени, n (%)	13 (76,4%)	5 (29,4%)	0,015^F
Дегенеративные изменения створок АК, степень* (Me (25-й; 75-й процентиля)), в том числе:	1,0 (1,0; 1,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,007^U
- фиброз, степень* (Me (25-й; 75-й процентиля))	1,0 (1,0; 1,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,007^U

Примечания. АК – аортальный клапан; Me – медиана; n – число пациентов; δP – градиент давления; * - 1-нет изменений створок АК, 2-легкие изменения, 3-умеренные изменения, 4-выраженный фиброз/кальциноз створок АК; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher, ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

Непосредственные результаты

В целом госпитальный период между propensity score matched группами клапаносохраняющей и клапанозамещающей хирургии корня аорты не различался. Длительность ЭКК и аноксии миокарда закономерно была больше при операциях протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией АК (таблицы 75, 76).

Таблица 75. Интраоперационные особенности и осложнения протезирования корня аорты (propensity score matching)

Признак	Протезирование корня аорты (propensity score matching)		P - уровень
	Группа 4 (операция David) n = 17	Группа 5 (операция Bentall-De Bono) n = 17	
Длительность операции, минут (Me (25-й; 75-й процентиля))	278 (245; 315)	235 (200; 268)	0,973 ^U
Длительность ЭКК, минут (Me (25-й; 75-й процентиля))	167 (147; 183)	115 (96; 156)	0,003^U
Длительность аноксии миокарда, минут (Me (25-й; 75-й процентиля))	133 (124; 146)	81 (77; 120)	0,001^U
Максимальная гипотермия, °C (Me (25-й; 75-й процентиля))	31,0 (30,8; 31,7)	32,1 (30,9; 32,9)	0,760 ^U
Канюляция восходящего отдела аорты (n (%))	13 (76,5%)	13 (76,5%)	0,656 ^F
Канюляция дуги аорты (n (%))	2 (11,7%)	0	0,485 ^F
Канюляция правой аксиллярной артерии (n (%))	2 (11,7%)	4 (23,5%)	0,656 ^F
Кровяная изотермическая кардиоплегия (n (%))	17 (100,0%)	17 (100,0%)	-
Фармакоолодическая кардиоплегия (n (%))	0	0	-
Циркуляторный арест (n (%))	1 (5,9%)	4 (23,5)	0,335 ^F
Пластика митрального клапана (n (%))	2 (11,7%)	3 (17,6)	0,500 ^F
Пластика трикуспидального клапана (n (%))	0	0	-
Коронарное шунтирование (n (%))	4 (23,5)	3 (17,6)	0,500 ^F

Примечания. ЭКК – экстракорпоральное кровообращение; Me – медиана; n – число пациентов; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher, ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

Таблица 76. Особенности и осложнения госпитального периода после протезирования корня аорты (propensity score matching)

Признак	Протезирование корня аорты (propensity score matching)		P - уровень
	Группа 4 (операция David) n = 17	Группа 5 (операция Bentall-De Bono) n = 17	
Длительность ИВЛ, часов (Me (25-й; 75-й процентиля))	9 (8; 16)	15 (9; 17)	0,292 ^U
Длительность ИВЛ >24 ч, n (%)	2 (11,8%)	0	0,485 ^F

Инотропная/вазопрессорная поддержка, n (%)	9 (52,9%)	11 (64,7%)	0,728 ^F
Инотропная/вазопрессорная поддержка >24 часов, n (%)	4 (23,5%)	5 (29,4%)	0,500 ^F
Механическая поддержка гемодинамики, n (%)	1 (5,9%)	0	0,500 ^F
Периоперационный Q-инфаркт миокарда, n (%)	3 (17,6%)	0	0,227 ^F
Пароксизмы фибрилляции предсердий, n (%)	5 (29,4%)	3 (17,6%)	0,688 ^F
Стойкая атриовентрикулярная блокада 3 степени, n (%)	1 (5,9%)	2 (11,8%)	0,500 ^F
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	1 (5,9%)	0	0,500 ^F
Рестернотомия по поводу кровотечения, n (%)	1 (5,9%)	0	0,500 ^F
Общий объем дренажных потерь, мл (Me (25-й; 75-й процентиля))	405 (350; 520)	460 (400; 695)	0,958 ^U
Длительность функционирования дренажей, суток после операции (Me (25-й; 75-й процентиля))	2 (2; 2)	2 (2; 3)	0,786 ^U
Переливание эритроцитарной взвеси, n (%)	7 (41,2%)	4 (23,5%)	0,450 ^F
Переливание тромбоцитарной взвеси, n (%)	0	1	0,500 ^F
Класс ХСН* в госпитальном периоде (Me (25-й; 75-й процентиля))	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,786 ^U
Койко-день в РО после операции, суток (Me (25-й; 75-й процентиля))	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,5)	0,586 ^U
Койко-день в ХО после операции, суток (Me (25-й; 75-й процентиля))	7 (6; 7)	7 (7; 11)	0,015^U
Общий койко-день после операции, суток (Me (25-й; 75-й процентиля))	22 (18; 24)	27 (15; 32)	0,606 ^U
ПКТС, требующий консервативной терапии, n (%)	7 (41,2%)	8 (47,1%)	0,500 ^F
ПКТС, требующий фенестрации перикарда, n (%)	0	3 (17,6%)	0,227 ^F
Инфицирование протеза аорты, n (%)	0	1 (5,9%)	0,500 ^F
Летальность в госпитальном периоде, n (%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	0,758 ^F

Примечания. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; мл – миллилитры; ПКТС – посткардиотомный синдром; РО – реанимационное отделение; ХО – хирургическое отделение; Me – медиана; * - по New York Heart Association; n – число пациентов; ^F – сравнение с использованием точного критерия Fisher, ^U – сравнение с использованием U-критерия Mann-Whitney.

При трансторакальной эхокардиографии в ближайшем послеоперационном периоде не было выявлено существенных различий по размерам, объемам и функции ЛЖ между пациентами, которым выполнялись клапаносохраняющее и клапанозамещающее протезирование корня и ВА (таблица 77).

Таблица 77. Результаты трансторакальной эхокардиографии на 10-15-е сутки после протезирования корня аорты (propensity score matching)

Признак	Протезирование корня аорты (propensity score matching)		P – уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	Группа 4, n = 17 (операция David) Me (25-й; 75-й процентили)	Группа 5, n = 17 (операция Bentall-De Bono) Me (25-й; 75-й процентили)	
Толщина МЖП, мм	14 (12; 14)	14 (12; 15)	0,572
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	13 (11; 14)	12 (11; 13)	0,142
КДР ЛЖ, мм	61 (57; 64)	60 (53; 69)	0,984
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	28,0 (26,0; 30,6)	29,3 (24,9; 33,1)	0,473
КДО ЛЖ*, мл	171 (152; 201)	175 (137; 232)	0,822
Индекс КДО ЛЖ*, мл/м ²	80,2 (66,9; 102,7)	83,8 (60,1; 92,6)	0,987
Фракция выброса ЛЖ*, %	56 (48; 62)	55 (48; 62)	0,951
Масса миокарда ЛЖ, г	332 (280; 408)	322 (248; 427)	0,759
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	151,3 (135,3; 190,8)	151,1 (127,3; 208,6)	0,886

Примечания. г.р. – границы размаха; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; Me – медиана; n – число пациентов; * – по Teichholz.

Динамика выраженности АН и ХСН в ближайшие сроки после операции David свидетельствуют об эффективной коррекции (таблица 78).

Таблица 78. Аортальная регургитация и сердечная недостаточность до и после протезирования корня аорты с реимплантацией аортального клапана

Признак	Операция David (n = 17)		P – уровень (точный критерий Fisher)
	До операции n (%)	Госпитальный период n (%)	
АН 0-1 степени	2 (11,8%)	17 (100,0%)	<1,0*10⁻⁶
АН 2 степени	2 (11,8%)	0	0,485
АН 3 степени	13 (76,5%)	0	5,0*10⁻⁶
ХСН 1 ф.кл.*	2 (11,8%)	16 (94,1%)	2,0*10⁻⁶
ХСН 2 ф.кл.*	11 (64,7%)	1 (5,9%)	0,001
ХСН 3 ф.кл.*	4 (23,5%)	0	0,103
ХСН 4 ф.кл.*	0	0	-

Примечания. АН – аортальная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ф.кл. – функциональный класс; * – New York Heart Association.

Отдаленные результаты

В отдаленном послеоперационном периоде из отобранных пар было прослежено 30 пациентов (88,2%). Медианы (25-й; 75-й процентиля) длительности наблюдения в отдаленном периоде после операций David и Bentall-De Bono составили, соответственно, 40 (23; 59) месяцев и 53 (27; 69) месяцев, и значимо не различалась между группами ($p = 0,545$, U-критерий Mann-Whitney). При трансторакальной эхокардиографии в отдаленном послеоперационном периоде значимых различий между пациентами, которым выполнялись операции David и Bentall-De Bono, выявлено не было (таблица 79).

Таблица 79. Результаты эхокардиографии в отдаленном периоде после протезирования корня аорты (propensity score matching)

Признак	Протезирование корня аорты (propensity score matching)		P – уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	Группа 4 (операция David), n = 17 Me (25-й; 75-й процентили)	Группа 5 (операция Bentall-De Bono), n = 17 Me (25-й; 75-й процентили)	
Толщина МЖП, мм	12 (11; 14)	13 (11; 14)	0,936
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	11 (10; 12)	10 (10; 12)	0,852
КДР ЛЖ, мм	56 (53; 61)	55 (50; 59)	0,270
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	26,8 (25,1; 28,5)	25,4 (24,7; 29,4)	0,611
КДО ЛЖ*, мл	168 (137; 177)	137 (116; 186)	0,470
Индекс КДО ЛЖ*, мл/м ²	74,3 (69,5; 83,8)	62,6 (56,8; 88,0)	0,503
Фракция выброса ЛЖ*, %	60 (51; 63)	63 (61; 64)	0,110
Масса миокарда ЛЖ, г	257 (219; 332)	255 (205; 293)	0,574
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	117,2 (107,6; 168,7)	123,2 (104,2; 138,8)	0,936
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,38 (0,32; 0,44)	0,41 (0,35; 0,49)	0,270

Примечания. КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; Me – медиана; n – число пациентов; * – по Teichholz.

В отдаленные сроки после операций в обеих группах статистически незначимо выросли доли пациентов с ХСН 2 ф.кл. (NYHA); у одного пациента

после операции Bentall-De Bono на фоне неадекватной медикаментозной терапии функциональный класс ХСН вырос до третьего (диаграмма 15).

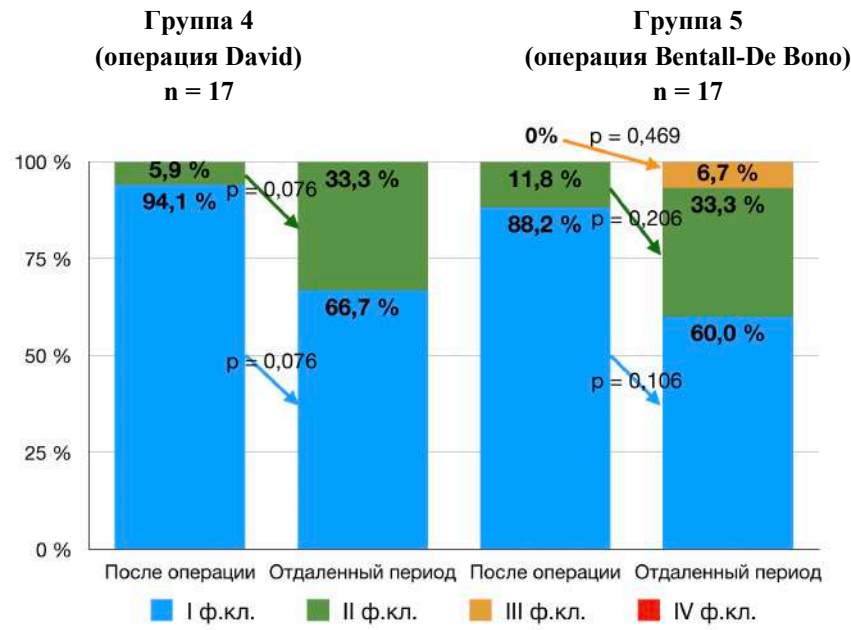


Диаграмма 15 - Проявления хронической сердечной недостаточности после протезирования корня аорты (propensity score matching). ф.кл. – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA; * – сравнение с использованием точного критерия Fisher.

В отдаленном периоде после клапаносохраняющего протезирования корня аорты АН значимо не прогрессировала (таблица 80).

Таблица 80. Аортальная недостаточность в ближайшем и отдаленном периодах после операций David (propensity score matching)

Признак	Операция David (n = 17)		P – уровень (точный критерий Fisher)
	Госпитальный период n (%)	Отдаленный период n (%)	
АН 0-1 степени	17 (100,0%)	13 (86,7%)	0,212
АН 2 степени	0	2 (13,3%)	0,212
АН 3 степени	0	0	-

Примечания. АН – аортальная недостаточность; n – число пациентов.

Не было выявлено значимых различий по встречаемости отдаленных осложнений между propensity score matched пациентами, перенесшими клапаносохраняющее или клапанозамещающее протезирование корня аорты (таблица 81).

Таблица 81. Отдаленные осложнения протезирования корня аорты (propensity score matching)

Признак	Протезирование корня аорты (propensity score matching)		P - уровень (точный критерий Fisher)
	Группа 4, n=15 (операция David) n (%)	Группа 5, n=15 (операция Bentall- De Bono) n (%)	
Повторная операция на ВА и/или АК	0	0	-
Повторная реваскуляризация	0	0	-
Нарушение мозгового кровообращения / ТИА	0	1	0,500
Инфекционный эндокардит	1	0	0,500
Инфаркт миокарда	0	0	-
Имплантация ПЭКС	0	0	-
Комплексное неблагоприятное событие	1	3	0,333
Летальность в отдаленном периоде	1	2	0,600

Примечания. АК – аортальный клапан; ВА – восходящая аорта; ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор; ТИА – транзиторная ишемическая атака; n – число пациентов.

Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленном послеоперационном периоде после протезирования корня аорты с реимплантацией АК составила 95,60% (95% ДИ 83,48%; 100,0%), после операций Bentall-De Bono – 77,07% (95% ДИ 61,05%; 93,09%); по данному показателю группы значимо не различались (log rank test, $p = 0,326$). Кривые Kaplan-Meier, характеризующие свободу от наступления комплексного неблагоприятного события у пациентов групп 4 и 5 в отдаленном послеоперационном периоде, представлены на диаграмме 16.

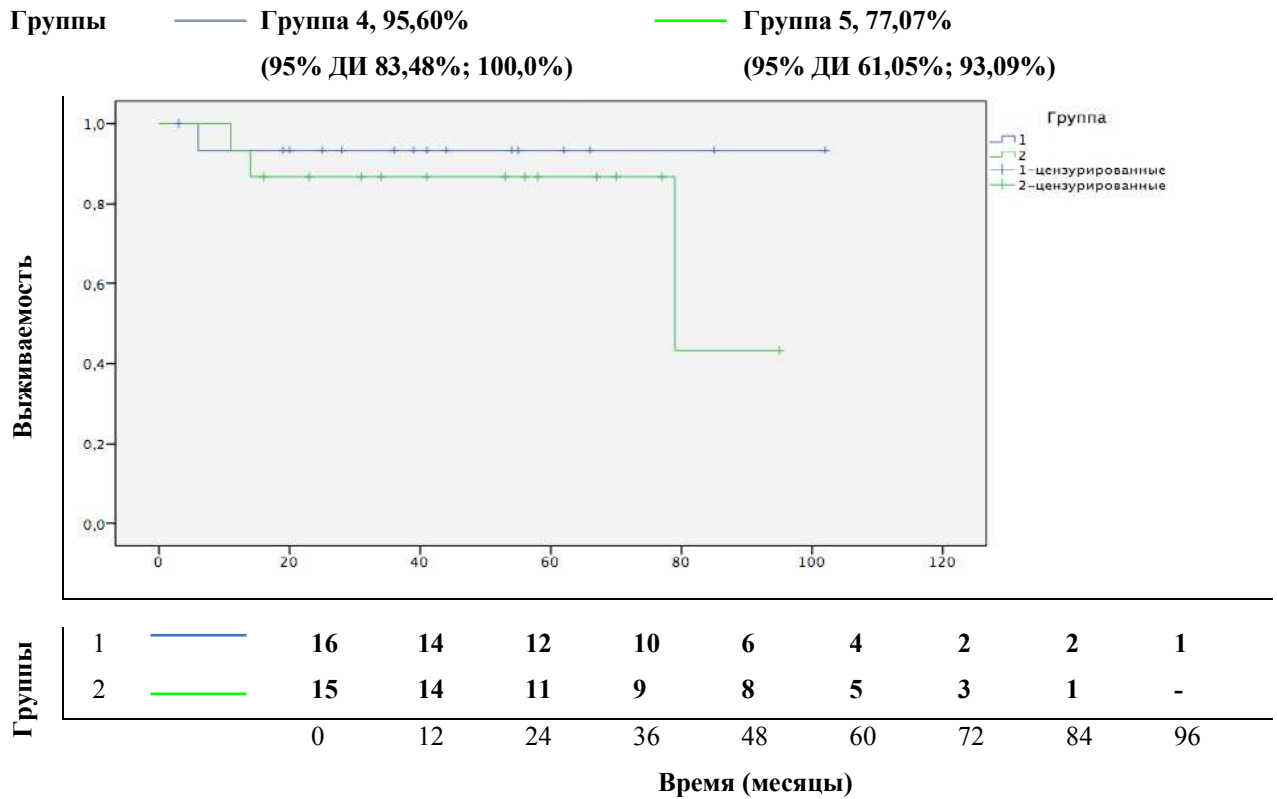


Диаграмма 16 - Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленном периоде после протезирования корня аорты (propensity score matching) (log rank test, $p = 0,326$). 1 – группа 4 (операция David); 2 – группа 5 (операция Bentall-De Vono); ДИ – доверительный интервал.

Выживаемость в отдаленном послеоперационном периоде после операций David составила 95,60% (95% ДИ 83,48%; 100,0%), после протезирования корня аорты и АК клапаносодержащим кондуитом – 81,79% (95% ДИ 67,54%; 96,03%); по данному показателю группы значимо не различались (log rank test, $p = 0,564$). Кривые Kaplan-Meier, характеризующие выживаемость пациентов групп 4 и 5 в отдаленном послеоперационном периоде, представлены на диаграмме 17.

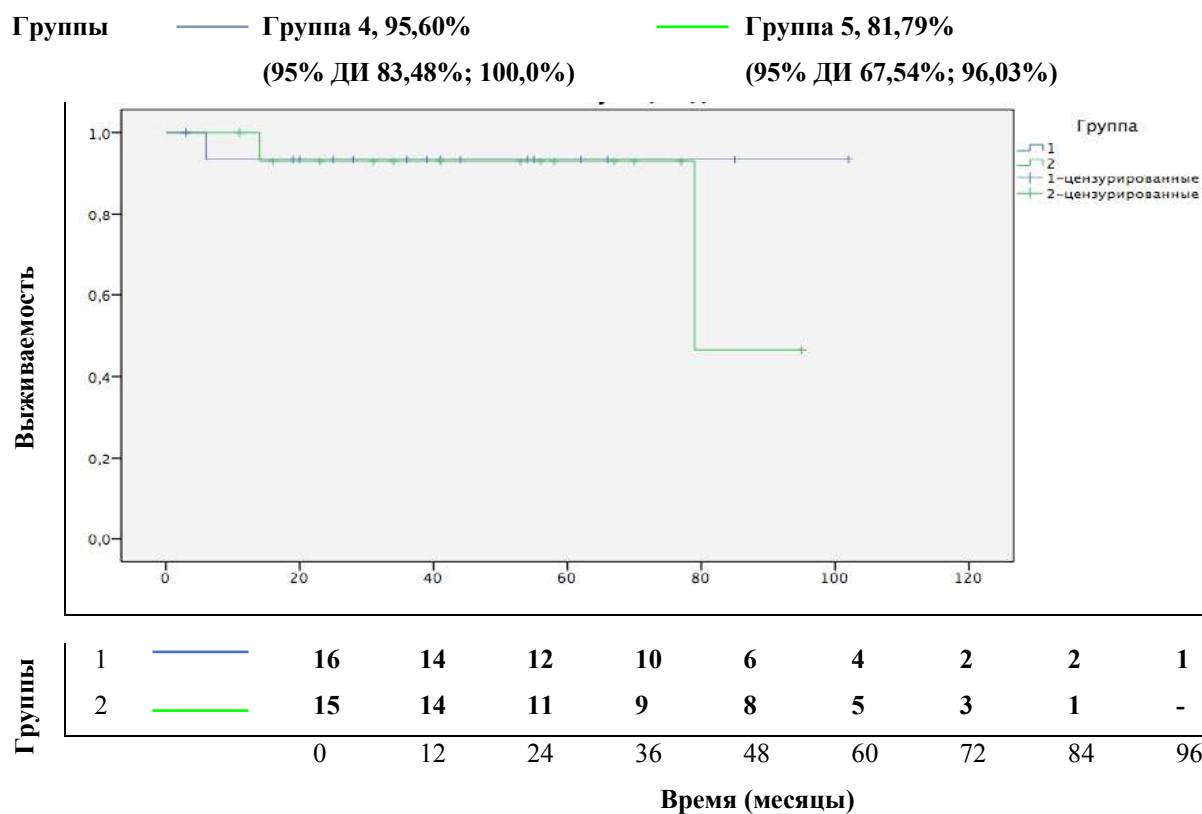


Диаграмма 17 - Отдаленная выживаемость после протезирования корня аорты (propensity score matching) (log rank test, $p = 0,564$). 1 – группа 4 (операция David); 2 – группа 5 (операция Bentall-De Bono); ДИ – доверительный интервал.

4.5. Обсуждение результатов клапаносохраняющего и клапанозамещающего протезирования корня и восходящего отдела аорты

Основным фактором, побуждающим развивать клапаносберегающие технологии коррекции АН, является отсутствие идеального заместителя клапана сердца. Если сравнивать характер кровотока при использовании каркасных и бескаркасных биологических протезов, то последние демонстрируют более физиологичный кровоток, наблюдается меньшая турбулентность потоков в синусах Вальсальвы, вероятно, за счет чего происходит нормализация коронарного кровотока. Нельзя забывать и лучшие гемодинамические характеристики, бóльшую эффективную площадь открытия бескаркасного протеза и более низкие градиенты давления при сопоставимых с механическими протезами посадочных размерах [597]. Тем не менее, при использовании биологических протезов клапанов сердца, особенно у пациентов среднего и молодого возраста, разрушение клапана, требующее повторного хирургического вмешательства, может

возникнуть уже через 8-10 лет после имплантации [598]. Типичными отдаленными осложнениями имплантации механических протезов клапанов сердца являются тромбоэмболические, геморрагические осложнения, а также инфекционный эндокардит протезированного клапана [598]. Клапаносохраняющая коррекция АН, напротив, ассоциирована с весьма позитивными результатами. Так, J. Price и соавт. приводят следующие данные: 30-дневная летальность 0,8%, ежегодные уровни тромбоэмболических, геморрагических осложнений и эндокардита 1,1%, 0,23% и 0,19%, соответственно [599]. D. Aicher и соавт. приводят ежегодные показатели летальности, тромбоэмболических и инфекционных осложнений 0,8%, 0,2% и 0,16%, соответственно [441]. Основными ограничениями более широкого внедрения клапаносохраняющих методик в клиническую практику являются сложность исполнения и долговечность реконструкции. На сегодняшний день методики протезирования корня и восходящего отдела аорты разработаны для пациентов с АН. В случае же лечения больных с преобладающим АС в подавляющем большинстве случаев выполняется замещение АК механическим либо биологическим протезом. Намного реже используемой альтернативой является реконструкция АК с использованием биоматериалов. Z. Al Halees и соавт. в 2005 г. опубликовали 16-летние результаты реконструкции АК с помощью ксеноперикарда и аутоперикарда, обработанного глутаральдегидом. Выкраивание лоскутов проводилось с помощью матриц разных размеров. S. Ozaki и соавт. разработали систему матриц и трафаретов для выкраивания лоскутов из биоматериалов, и в 2001 г. опубликовали первый опыт реконструкции АК аутоперикардом, обработанным глутаральдегидом, с использованием своей технологии. В литературе можно встретить весьма обнадеживающие результаты операции Ozaki, однако на сегодняшний день этот метод коррекции не получил широкого применения [600-602]. Протезирование корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией АК является относительно более простой методикой, демонстрирующей хорошие как непосредственные, так и отдаленные результаты [443,449,450,457,584,590,596]. Для облегчения реимплантации АК и улучшения воспроизводимости метода разработаны специальные технические

приспособления [437,592]. «Воссоздание» синусов Вальсальвы при клапаносохраняющем протезировании корня аорты ассоциировано со значимым снижением напряжения сдвига стенок аорты в области ее корня. Более низкое напряжение сдвига в дистальных отделах грудной аорты после клапаносохраняющей операции потенциально может оказывать влияние на ремоделирование дистальных отделов аорты в отдаленном послеоперационном периоде [603]. Вариантом клапаносберегающего протезирования корня аорты является техника «Sleeve», или «Florida Sleeve» – реимплантация корня аорты по типу «муфты». При использовании данной методики реимплантация створок АК в протез выполняется без предварительного иссечения синусов Вальсальвы, что позволяет упростить операцию. G. Tasca и соавт. приводят сравнение результатов реконструкции корня аорты классическим способом T. David и способом «муфты» путем анализа конечных элементов. Авторы не обнаружили каких-тостораживающих отклонений в функционировании корня аорты после реимплантации методом «муфты» и отметили мѐншую нагрузку на створки и комиссуры по сравнению с методикой T. David [604]. Хорошие результаты применения данной методики можно встретить и в отечественной литературе [433,435,605]. Для протезирования АК, корня и восходящего отдела аорты могут быть использованы не только синтетические кондуиты, но и протезы АК, объединенные с протезом аорты, изготовленные из бычьего перикарда. M. Vrandecic и соавторы приводят хорошие результаты применения ксеноперикардальных кондуитов для хирургического лечения пороков АК и аневризм восходящего отдела аорты [606]. В нашей работе при выполнении клапаносохраняющего протезирования корня аорты мы использовали классическую методику David I с применением как линейных протезов, так и протезов аорты Valsalva. Противопоказаниями к выполнению операции David мы считали морфологические изменения створок: фиброз, кальциноз, неравномерное растяжение створок; относительным противопоказанием являлся ДАК. В перечисленных случаях выбор падал на клапаноуносящее протезирование корня аорты (операцию Bentall-De Bono). Клапаносберегающее протезирование корня

аорты с реимплантацией АК отличалось большей длительностью ЭКК и аноксии миокарда. По остальным интраоперационным параметрам, потребности в переливании компонентов крови, особенностям и осложнениям ближайшего послеоперационного периода существенных различий между клапаносохраняющими и клапанозамещающими вмешательствами не наблюдалось. Из неблагоприятных событий, произошедших в отдаленные сроки после вмешательств, обращали на себя внимание случаи ОНМК у больных, которым выполнялись операции Bentall-De Bono, тогда как после операций David I неврологические осложнения не наблюдались. Следует отметить, что значимых различий в течении отдаленного послеоперационного периода между группами обнаружено не было. По литературным данным, клапаносохраняющее протезирование корня и восходящего отдела аорты характеризуется либо сходной, либо большей длительностью ЭКК и аноксии миокарда и, в целом, более благоприятном течении ближайшего послеоперационного периода, выражающееся, прежде всего, в меньшей продолжительности пребывания в РО [607,608]. В отдаленные сроки после операций Bentall-De Bono встречаемость различных, прежде всего, неврологических, осложнений была больше, что объясняется фактом имплантации протеза АК, однако в сопоставимых группах отдаленная выживаемость значимо не различается [608,609].

Для исключения возможных погрешностей был проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов клапаносберегающих и клапанозамещающих операций у 34 пациентов с несемейной несиндромной аневризмой корня и ВА, сочетающейся с АН, и отобранных методом псевдорандомизации (propensity score matching). Полученные результаты существенно не отличались от данных, полученных при первичном анализе 59 больных. Мы пришли к заключению, что усложнение вмешательства на корне аорты, более длительный период ЭКК и аноксии миокарда не оказывали значимого отрицательного воздействия и не приводили к существенному росту интраоперационных и ближайших послеоперационных осложнений. Выбор диаметра протеза аорты на основании измерения высоты комиссуры между левой

коронарной и некоронарной створками АК позволяет выполнить эффективную клапаносохраняющую коррекцию. При поиске связей между выраженностью резидуальной аортальной регургитации в ближайшем послеоперационном периоде и исходными параметрами корня аорты была выявлена зависимость АН от высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК, а также индексированными к ППТ диаметрами аорты на уровне ФК АК и СВ до операции. Степень АН в госпитальном периоде также коррелировала с индексированными к ППТ и росту диаметрами корня аорты на всех уровнях: ФК АК, синусов Вальсальвы, синотубулярной зоны. Степень АН в отдаленные сроки после клапаносберегающего протезирования корня аорты коррелировала с таковой в ближайшем послеоперационном периоде, с абсолютным и индексированным к росту диаметром ФК АК в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах, а также с абсолютным и индексированным к росту диаметром аорты на уровне синусов Вальсальвы. Таким образом, при прочих равных для достижения оптимального результата протезирования корня аорты с реимплантацией АК предпочтительным является использование протеза аорты с меньшим диаметром. Примененный нами способ определения необходимого диаметра протеза аорты на основании измерения высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК показал свою эффективность. Также была продемонстрирована связь между степенью АН в послеоперационном периоде и высотой комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК. Связи выраженности АН в послеоперационном периоде с диаметрами аорты на уровне СТС и в тубулярном отделе говорят о негативном влиянии дилатации в данной зоне на комиссуры и, соответственно, створки АК, что может привести к рецидиву АН в отдаленном послеоперационном периоде. Тем не менее, так как в модель множественной линейной регрессии для показателя степени АН в отдаленном послеоперационном периоде вошел единственный показатель степени АН в госпитальном периоде, можно сделать вывод, что дооперационные параметры корня аорты не оказывают значимого влияния на непосредственные и отдаленные результаты протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией АК у пациентов с

несиндромной несемейной аневризмой корня и восходящего отдела аорты, осложненной АН. Следует уточнить, что данное утверждение справедливо для любого диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы и тубулярного отдела восходящей аорты, также диаметра ФК АК, находящегося в пределах 23-31 мм, и диаметра на уровне синотубулярного соединения, находящегося в пределах 41-80 мм. Прогностически неблагоприятными значениями для рецидива АН в отдаленные сроки после коррекции являются абсолютное и индексированное к ППТ значение диаметра ФК АК до операции >27 мм и >15 мм/м², соответственно.

Резюме

В группе из 30 пациентов с аневризмой корня, ВА и АН, сочетающимися с морфологически неизменными створками АК, большую часть составляли лица среднего возраста. Наблюдалось выраженное расширение полости ЛЖ, умеренная гипертрофия ЛЖ, сократительная функция ЛЖ оставалась сохранной. У 6 пациентов АН осложнилась МН ≥ 2 степени. Максимальное расширение ВА наблюдалось преимущественно на уровне корня и тубулярного отдела ВА. Значимые дегенеративные изменения створок АК не наблюдались. У четверти пациентов наблюдались проявления ХСН 3 ф.кл. (NYHA). Одним из условий выполнения клапаносохраняющей операции в нашем исследовании было отсутствие асимметричного расширения корня аорты и, соответственно, неравномерного растяжения комиссур с результирующим пролапсом створок. Важным этапом выполнения операции David I является выбор оптимального диаметра протеза ВА. Для решения этой задачи мы измеряли высоту комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК и учитывали данный параметр при выборе диаметра протеза ВА. Меньшие значения данного параметра коррелировали с ростом степени АН ($\rho=-0,438$; $p=0,015$). Неравномерный пролапс, истончения створок и комиссур, зоны фиброза и кальциноза сохраняемых участков корня аорты, а также ДАК должны быть поводом для критической оценки ожидаемой эффективности клапаносохраняющего вмешательства. При использовании линейных протезов ВА и протезов Valsalva существенных различий

со стороны интраоперационных параметров получено не было. В одном случае после операции David I в связи с нестабильной гемодинамикой был подключен обход ЛЖ. У одного пациента после операции David I при интраоперационной ЧП-ЭхоКГ была выявлена резидуальная тяжелая АН, что определило показания к повторному пережатию аорты и протезированию АК. Эффективность коррекции порока АК подтверждалась значимым снижением функционального класса ХСН, уменьшением размеров и объемов ЛЖ. Из однофакторных линейных регрессионных моделей группы 1а были выявлены следующие характеристики пациентов, влиявшие на длительность инотропной поддержки и время пребывания в отделении реанимации в ближайшем послеоперационном периоде: общая продолжительность операции, длительность искусственного кровообращения, КДО ЛЖ до операции, абсолютное и индексированное к ППТ значение ММ ЛЖ до операции. Возраст, пол, росто-весовые показатели, параметры ВА, исходная выраженность АН, градиент давления на АК до хирургической коррекции, сократительная функция ЛЖ не оказывали значимого воздействия на течение ближайшего послеоперационного периода. Предикторами выраженности резидуальной АН на 10-15-е сутки после протезирования ВА с реимплантацией АК оказались отношение диаметра ВА в тубулярной части к высоте комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК, а также исходный диаметр ФК АК. Таким образом, не только абсолютное значение диаметра ВА, но и асимметрия расширения относительно остальных ее отделов (ФК АК, синусов Вальсальвы, СТС) отражает степень растяжения свободного края створок АК, и здесь весьма полезным может оказаться использование параметра отношения диаметра тубулярной части ВА к высоте комиссуры между левой коронарной и некоронарной створок АК. В отдаленные сроки после хирургической коррекции было прослежено 27 (93,1%) пациентов, перенесших протезирование ВА с реимплантацией АК. Медиана (95% ДИ среднего) наблюдения в отдаленном периоде составила 42 (36,7; 56,3) месяца. Выживаемость в отдаленном периоде составила 98,44% (3,49%). Случаев ОНМК в отдаленном периоде после операций David I не наблюдалось. Одному пациенту через 3 года после операции

выполнялась ангиопластика со стентированием ствола ЛКА в связи с вновь сформировавшимся значимым стенозом. Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленные сроки составила 94,07% (95% ДИ 83,58%; 100%). При ЭхоКГ в отдаленном периоде в 3 случаях была выявлена прогрессия АН до 2 степени, в одном случае – до тяжелой АН; с учетом отсутствия значимого расширения ЛЖ и сохранной его сократительной функции была выбрана консервативная тактика ведения. Наблюдалось дальнейшее уменьшение размеров, объемов ЛЖ, выраженности гипертрофии ЛЖ. Существенных изменений диаметров аорты зонах, не подвергавшихся коррекции, выявлено не было. Выраженность АН в отдаленном периоде сроки коррелировала с таковой в ближайшем послеоперационном периоде, с абсолютным и индексированным к росту диаметром ФК АК в ближайшем и отдаленном периодах, а также с абсолютным и индексированным к росту диаметром аорты на уровне синусов Вальсальвы. Из однофакторных моделей группы 1а были выявлены отдельные предикторы степени АН в отдаленном периоде: индексированные к ППТ и росту значения диаметра ФК АК до операции, степень АН в ближайшем послеоперационном периоде, абсолютное и индексированное к росту значение диаметра ФК АК в ближайшем послеоперационном периоде, абсолютные и индексированные к ППТ и росту значения ФК АК в отдаленном послеоперационном периоде. При проведении логистического регрессионного анализа также была выявлена зависимость показателя «аортальная недостаточность >2 степени» в отдаленном послеоперационном периоде от индексированного к ППТ диаметра ФК АК до операции. По данным ROC-анализа, пороговым значением данного показателя, по достижении которого возрастает риск рецидива АН в отдаленные сроки после операции David I, является параметр 15 мм/м².

Для дополнительного сравнительного анализа результатов клапаносохраняющего и клапаноуносящего протезирования корня аорты была проведена псевдорандомизация методом propensity score matching и поиска ближайшего соседа с формированием двух групп, состоящих из 17 пар пациентов:

группы 4 (17 больных, перенесших операции David I) и группы 5 (17 больных, которым были выполнены операции Bentall-De Bono). Исходные параметры восходящего отдела и дуги аорты на всех уровнях, размеры, объемы и сократительная способность ЛЖ значимо не различались между группами 4 и 5. Пациенты группы 5 (клапаноуносящие вмешательства) отличались большей выраженностью дегенеративных изменений створок АК. В целом госпитальный период между propensity score matched группами клапаносохраняющей и клапаноуносящей хирургии корня аорты не различался. Длительность ЭКК и аноксии миокарда закономерно была больше при операции David. При трансторакальной эхокардиографии в ближайшем послеоперационном периоде существенных различий по размерам, объемам и функции ЛЖ между пациентами, которым выполнялись клапаносохраняющие и клапаноуносящие операции, выявлено не было. В отдаленном послеоперационном периоде из отобранных пар было прослежено 30 пациентов (88,2%). Медианы (25-й; 75-й процентиля) длительности наблюдения в отдаленном периоде после операций David и Bentall-De Bono составили, соответственно, 40 (23; 59) месяцев и 53 (27; 69) месяцев, и значимо не различалась между группами ($p = 0,545$, U-критерий Mann-Whitney). При трансторакальной эхокардиографии в отдаленном послеоперационном периоде значимых различий между пациентами, которым выполнялись операции David и Bentall-De Bono, выявлено не было. Также не было выявлено значимых различий по отдаленной выживаемости и встречаемости отдаленных осложнений между propensity score matched пациентами, перенесшими клапаносохраняющее и клапанозамещающее протезирование корня аорты. Мы пришли к заключению, что усложнение вмешательства на корне аорты, более длительный период ЭКК и аноксии миокарда не оказывали значимого отрицательного воздействия и не приводили к существенному росту интраоперационных и ближайших послеоперационных осложнений. Выбор диаметра протеза аорты на основании измерения высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК позволяет выполнить эффективную клапаносохраняющую коррекцию. При поиске связей между выраженностью резидуальной аортальной регургитации в

ближайшем послеоперационном периоде и исходными параметрами корня аорты была выявлена зависимость АН от высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК, а также индексированными к ППТ диаметрами аорты на уровне ФК АК и СВ до операции. Примененный нами способ определения необходимого диаметра протеза аорты на основании измерения высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК показал свою эффективность. Также была продемонстрирована связь между степенью АН в послеоперационном периоде и высотой комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК. Прогностически неблагоприятными значениями для рецидива АН в отдаленные сроки после коррекции являются абсолютное и индексированное к ППТ значение диаметра ФК АК до операции >27 мм и >15 мм/м², соответственно.

Глава 5. Протезирование двустворчатого аортального клапана в условиях пограничного расширения восходящей аорты (исследование II)

Бicuspidальный АК – один из наиболее часто встречающихся ВПС. Типичным ассоциированным с ДАК состоянием является расширение ВА, что повышает риск ее расслоения и разрыва [172,204]. При отсутствии значимых нарушений функционирования ДАК и факторов риска осложнений, ассоциированных с ВА (семейный анамнез аневризм, расслоений аорты, внезапной смерти, скорость расширения аорты ≥ 3 мм/год, неконтролируемая АГ, планируемая беременность, коарктация аорты), пороговое значение диаметра ВА для принятия решения о ее протезировании составляет 55 мм (29). При наличии показаний к протезированию ДАК одномоментная коррекция расширения ВА целесообразна при ее диаметре ≥ 45 мм [29,610]. Исследователи расходятся во мнениях, насколько одномоментная с вмешательством на АК хирургическая коррекция расширения ВА повышает риск вмешательства [611-613]. Также не имеют однозначных ответов вопросы, касающиеся определения объема коррекции при хирургическом лечении пациента с ДАК, требующим протезирования, в сочетании с умеренно расширенной ВА, риски ближайших и отдаленных осложнений.

5.1 Исходные характеристики пациентов с гемодинамически значимым пороком двустворчатого аортального клапана и пограничным расширением восходящей аорты

В исследование II было включено 75 пациентов с гемодинамически значимым стенозом ДАК и расширением ВА от 45 до 50 мм. Больные были разделены на 3 группы: группа 3а (изолированное протезирование ДАК, 22 пациента), группа 3б (протезирование ДАК в сочетании с редукционной пластикой ВА, 36 пациентов) и группа 3в (протезирование ДАК в сочетании с НП ВА, 17 больных). Значимых различий по возрасту, полу, росту-весовым признакам между

группами выявлено не было. Медиана диаметра ВА на уровне тубулярного отдела была больше в группе 3в (протезирование АК в сочетании с протезированием ВА) (таблица 18, раздел 2.3). Размеры и объемы полостей сердца, степень гипертрофии и сократительная способность ЛЖ между группами значимо не различались (таблица 82).

Таблица 82. Исходные эхокардиографические параметры пациентов со стенозом двустворчатого аортального клапана и расширением восходящей аорты 45-50 мм (группа 3)

Признак	Группа			Р - уровень
	3а ПАК (n = 22)	3б ПАК+РПлВА (n = 36)	3в ПАК+ПВА (n = 17)	
	Me (25-й; 75-й процентиля)			
Размер правого желудочка, мм	31 (28; 31)	28 (27,5; 31)	29 (27; 30)	0,282 ^{KW}
Размер левого предсердия, мм	43 (41; 46)	46 (42; 47)	40 (33; 45)	0,084 ^{KW}
Толщина МЖП, мм	18 (13; 20)	16 (14; 19)	15 (14; 19)	0,726 ^{KW}
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	14 (12; 17)	14 (13; 15)	14 (12; 15)	0,853 ^{KW}
КДР ЛЖ, мм	55 (50; 66)	55 (50; 62)	53 (49; 57)	0,106 ^{KW}
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	28,0 (25,5; 31,9)	28,1 (25,5; 33,7)	26,3 (24,5; 28,2)	0,302 ^{KW}
КДО ЛЖ*, мл	148 (118; 223)	146 (116; 213)	134 (114; 159)	0,107 ^{KW}
Индекс КДО ЛЖ*, мл/м ²	76,7 (62,3; 112,8)	74,6 (58,2; 118,4)	64,6 (57,0; 78,4)	0,128 ^{KW}
Фракция выброса ЛЖ*, %	59,9 (50,1; 68,2)	66,4 (58,2; 69,0)	68,5 (62,9; 70,2)	0,066 ^{KW}
Масса миокарда ЛЖ, г	398 (360; 532)	412 (279; 536)	361 (287; 436)	0,178 ^{KW}
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	193 (164; 268)	213 (149; 266)	182 (158; 201)	0,271 ^{KW}
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,50 (0,40; 0,66)	0,49 (0,41; 0,60)	0,56 (0,44; 0,62)	0,464 ^{KW}
	(n (%))			
Относительная толщина стенки ЛЖ ≤0,42	8 (36,4)	14 (38,9)	4 (23,5)	0,537 ^{X2}
МН ≥2 степени	1 (4,5)	0	2 (11,8)	0,123 ^{X2}
ТН ≥2 степени	0	2 (5,6)	0	0,329 ^{X2}

Примечания. г – граммы; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; мл – миллилитры; мм – миллиметры; МН – митральная недостаточность; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; ТН – трикуспидальная недостаточность; Me – медиана; n – число пациентов; * - по Teichholz; ^{X2} – сравнение с использованием критерия χ^2 , ^{KW} – сравнение с использованием критерия Kruskal-Wallis.

У всех пациентов имелись выраженные дегенеративные изменения створок АК; пиковый градиент давления на АК был больше в группе сочетанного протезирования ДАК и ВА (таблица 83).

Таблица 83. Характеристики аортального клапана у пациентов группы 3

Признак	Группа 3			P - уровень
	3а (ПАК) n = 22	3б (ПАК+РПлВА) n = 36	3в (ПАК+ПВА) n = 17	
Пиковый δP на аортальном клапане, мм рт.ст. (Me (25-й; 75-й процентиля))	77 (70; 90)	71 (39; 92)	90 (78; 115)	0,034^{KW}
АН, степень (0-3) (Me (25-й; 75-й процентиля))	1,25 (0,01; 2,50)	1,50 (0,30; 3,00)	1,00 (0,50; 1,00)	0,401 ^{KW}
АН 0-1 степени, n (%)	11 (50,0%)	19 (52,8%)	14 (82,4%)	0,077 ^{X2}
АН 2 степени, n (%)	6 (27,3%)	3 (8,3%)	0	0,022^{X2}
АН 3 степени, n (%)	5 (22,7%)	14 (38,9%)	3 (17,6%)	0,225 ^{X2}
Дегенеративные изменения створок АК, степень* (Me (25-й; 75-й процентиля))	4,0 (4,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (4,0; 4,0)	0,410 ^{X2}

Примечания. АН – аортальная недостаточность; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редуцирующая пластика восходящей аорты; Me – медиана; n – число пациентов; δP – градиент давления; * - 1-нет изменений створок АК, 2-легкие изменения, 3-умеренные изменения, 4-выраженный фиброз/кальциноз створок АК; ^{X2} – сравнение с использованием критерия χ^2 , ^{KW} – сравнение с использованием критерия Kruskal-Wallis.

Необходимость вмешательства на умеренно расширенной ВА при протезировании ДАК с целью снижения риска ее расслоения и разрыва в отдаленном послеоперационном периоде дискуссионна [611]. Вариантами хирургической коррекции являются как редуцирующая пластика ВА, так и ее протезирование [614-617]. В небольшом числе работ анализируются результаты изолированного экзопротезирования ВА без редукации ее диаметра [618], однако оценка результатов данного вида коррекции не входила в задачи нашего исследования. Для ответа на вопросы об оптимальной тактике ведения данной категории пациентов, анализа ближайших и отдаленных осложнений разных хирургических методик было выполнено следующее. Первым этапом мы оценили

непосредственные и отдаленные результаты изолированного протезирования ДАК в условиях расширения ВА 45-50 мм. Далее мы сравнили непосредственные и отдаленные результаты протезирования ДАК в сочетании с редукционной пластикой или протезированием тубулярного отдела ВА. В завершение была проведена псевдорандомизация методом propensity score matching с формированием двух групп больных и последующим их попарным сравнением: пациентов, которым выполнялось протезирование ДАК изолированно (группа 6, n = 15) либо в сочетании с хирургической коррекцией расширения ВА (группа 7, n = 15) (схема 5).

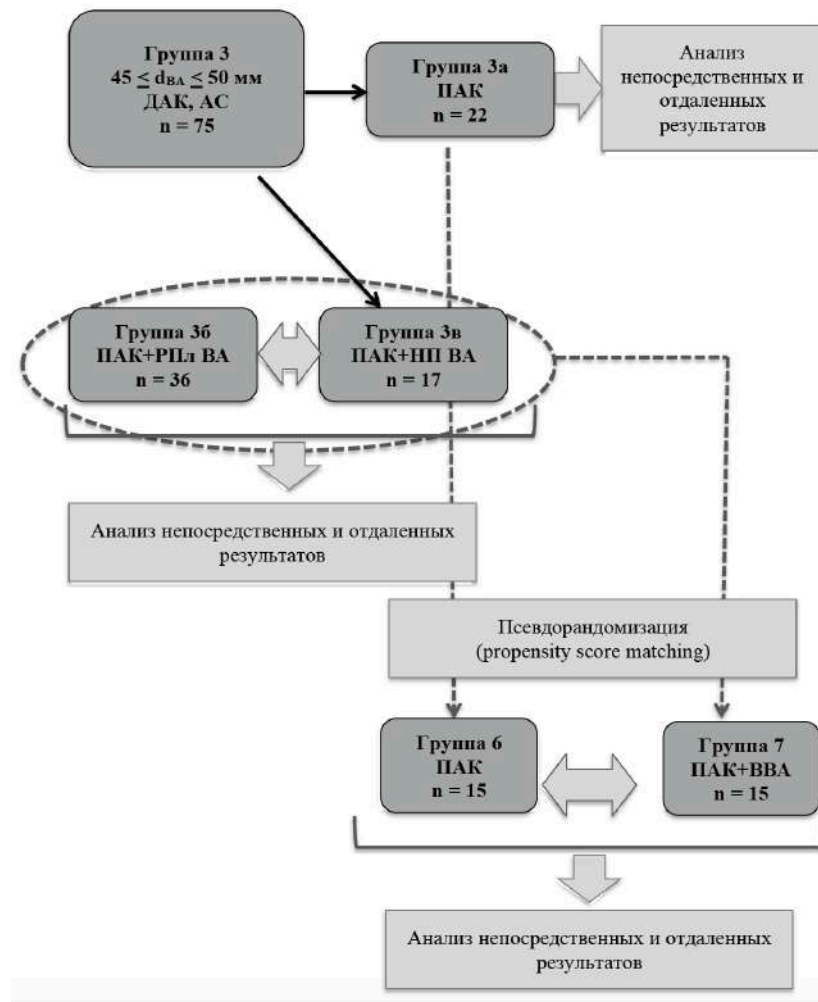


Схема 5 - Формирование исследуемых групп 3а, 3б, 3в, 6, 7. АС – аортальный стеноз; ВВА – вмешательство на восходящей аорте; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; мм – миллиметры; НП ВА – надкоронарное протезирование восходящей аорты; РПл ВА – редукционная пластика восходящей аорты; dBA – диаметр восходящей аорты.

5.2 *Изолированное протезирование двустворчатого аортального клапана в условиях пограничного расширения восходящей аорты*

Непосредственные результаты

Все пациенты данной группы (3а) были оперированы в плановом порядке. Медианы (25-й; 75-й процентиля) длительности операции, ЭЖК и аноксии миокарда составили, 220 (210; 243), 108 (96; 125) и 80 (71; 88) минут, соответственно. Основной этап операций проходил в условиях умеренной гипотермии: медиана (25-й; 75-й процентиля) максимальной гипотермии составила 32,0 (30,2; 32,0)⁰С. Лишь в одном случае для замещения АК был использован каркасный биологический протез, в остальных случаях применялись двустворчатые механические протезы. Посадочный размер протезов АК находился в пределах от 21 до 27 мм (медиана (25-й; 75-й процентиля) 25 (23; 25) мм). Медианы (25-й; 75-й процентиля) ЭПО протеза АК и отношения ЭПО к ППТ составили, соответственно, 2,0 (1,7; 2,0) см² и 0,92 (0,84; 1,04) см²/м², и находились в пределах 1,35 – 2,90 см² и 0,66 – 1,35 см²/м². Таким образом, у 8 (36%) пациентов имелось умеренное пациент-протезное несоответствие (ЭПО/ППТ 0,65-0,85 см²/м²). Случаев выраженного пациент-протезного несоответствия (ЭПО/ППТ < 0,65 см²/м²) не было.

Интра- и ближайший послеоперационный этап во всех случаях значимых особенностей не имел. Для восполнения интраоперационной кровопотери 9 (41%) больным была проведена трансфузия эритроцитарной взвеси. Для коррекции системы гемостаза и восполнения дефицита факторов свертываемости крови пяти (23%) пациентам выполнялась трансфузия СЗП. Трансфузия тромбоцитарной взвеси либо введение препаратов, содержащих факторы свертываемости крови, не проводились. В 10 (45%) случаях на момент перевода пациента в реанимационное отделение проводилась инотропная поддержка, у 2 (9%) инотропная поддержка сохранялась на протяжении более 24 часов от момента завершения операции. Медиана (25-й; 75-й процентиля) продолжительности ИВЛ составили 15 (8; 17) часов (от 7 до 18 часов); ни в одном случае длительность ИВЛ не превысила 24 часа. Медиана (25-й; 75-й процентиля) дренажных потерь за весь период

функционирования дренажей составила 220 (125; 715) мл. Случаи рестернотомий, периоперационных ИМ, желудочковых нарушений ритма сердца, ОНМК, тяжелой почечной недостаточности отсутствовали. У двух (9%) больных в госпитальном периоде наблюдались непродолжительные и гемодинамически незначимые пароксизмы ФП, купированные медикаментозно. Медианы (25-й; 75-й процентиля) продолжительности пребывания пациентов в реанимационном отделении, хирургическом отделении и суммарного койко-дня в клинике составили, соответственно, 1 (1; 1), 7 (7; 7) и 22 (18; 27) суток). Таким образом, ближайшее послеоперационное течение у подавляющего большинства пациентов после протезирования ДАК характеризовалось как благоприятное. Из однофакторных линейных регрессионных моделей были выявлены следующие исходные признаки, влиявшие на ближайший послеоперационный период: исходное значение риска операции по шкале EuroSCORE II, исходная степень АН, дооперационный уровень гемоглобина. Возраст, пол, росто-весовые показатели, параметры ВА, ускорение кровотока на АК до хирургической коррекции, размеры и сократительная функция ЛЖ не оказывали значимого воздействия на течение госпитального периода (таблица 84).

Таблица 84. Исходные характеристики пациентов группы 3а (изолированное протезирование ДАК), влиявшие на течение госпитального периода

Признак	Предиктор	Коэффициент (β)	95% ДИ	Коэффициент детерминации (r ²)	Р-уровень
Однофакторные модели					
Длительность инотропной поддержки	Значение EuroSCORE II	9,507	0,638; 18,376	0,200	0,037
	Степень АН до операции	4,210	0,842; 7,579	0,254	0,017
Длительность пребывания в РО	Исходный уровень гемоглобина	0,026	0,002; 0,051	0,167	0,038

Примечание. АН – аортальная недостаточность. ДИ – доверительный интервал.

При эхокардиографическом исследовании в ближайшем послеоперационном периоде наблюдались уменьшение объема и выраженности гипертрофии ЛЖ, небольшой прирост ФВ ЛЖ (таблица 85).

Таблица 85. Результаты эхокардиографического исследования в группе За (изолированное протезирование ДАК) до операции и в госпитальном периоде

Признак	Группа За (изолированное протезирование АК) n = 22		P - уровень (критерий Wilcoxon)
	До операции Me (25-й; 75-й перцентили)	10-15 сутки после операции Me (25-й; 75-й перцентили)	
Толщина МЖП, мм	18 (13; 20)	16 (12; 18)	0,013
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	14 (12; 17)	14 (12; 16)	0,390
КДО* ЛЖ, мм	148 (118; 223)	140 (118; 201)	0,005
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	76,7 (62,3; 112,8)	71,1 (57,2; 99,3)	0,006
Фракция выброса ЛЖ, %	60 (50,1; 68,2)	62 (60; 67)	0,039
Масса миокарда ЛЖ, г	398 (360; 532)	351 (276; 401)	0,007
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	193 (164; 268)	178 (129; 204)	0,007
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,50 (0,40; 0,66)	0,50 (0,42; 0,57)	0,614
Пиковый δP на АК, мм рт.ст.	77 (70; 90)	26 (22; 38)	4,83*10 ⁻⁴

Примечания. АК – аортальный клапан; г – граммы; КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; м² – квадратные метры; МЖП – межжелудочковая перегородка; мм – миллиметры; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; см² – квадратные сантиметры; Me – медиана; δP – градиент давления; * - по Teichholz.

Отдаленные результаты

В отдаленном периоде после изолированного протезирования бикуспидального АК было прослежено 20 (91%) пациентов. Медиана (25-й; 75-й перцентили) продолжительности наблюдения составили 47 (35; 62) месяцев (12 – 69 месяцев). Летальность в отдаленные сроки отсутствовала. В одном случае пациенту 57 лет через 39 месяцев после операции (исходно тяжелый АС, тип ДАК L-R) в связи с прогрессированием расширения ВА (49 мм → 57 мм) была выполнена операция Ventall-De Vono. По результатам патогистологического исследования строение стенки аорты этого пациента не имело отклонений от

нормы. Был зарегистрирован 1 случай ОНМК у больного с механическим протезом АК. При ЭхоКГ в отдаленном периоде значимой динамики размеров и объемов ЛЖ не наблюдалось. Отмечен значимый регресс гипертрофии миокарда ЛЖ, что, вероятно, обусловило снижение пикового градиента давления на протезе АК в сравнении с данными госпитального периода (таблица 86).

Таблица 86. Результаты эхокардиографического исследования пациентов группы За в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах

Признак	Группа За		P - уровень (критерий Wilcoxon)
	Изолированное протезирование АК		
	Госпитальный период (n = 22) Me (25-й; 75-й процентили)	Отдаленный период (n = 20) Me (25-й; 75-й процентили)	
Толщина МЖП, мм	16 (12; 18)	13 (12; 15)	0,005
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	14 (12; 16)	12 (11; 13)	0,002
КДР ЛЖ, мм	54 (50; 61)	53 (47; 56)	0,064
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	27,2 (25,3; 29,8)	26,3 (24,2; 27,8)	0,078
КДО* ЛЖ, мм	140 (118; 201)	138 (123; 151)	0,117
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	71,1 (57,2; 99,3)	68,4 (54,9; 75,5)	0,145
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (60; 67)	61 (57; 65)	0,679
Масса миокарда ЛЖ, г	351 (276; 401)	261 (212; 332)	0,001
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	178 (129; 204)	132 (109; 162)	0,001
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,50 (0,42; 0,57)	0,43 (0,39; 0,49)	0,004
Пиковый δP на протезе АК, мм рт.ст.	26 (22; 38)	24 (17; 28)	0,055

Примечания. АК – аортальный клапан; г – граммы; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; м² – квадратные метры; МЖП – межжелудочковая перегородка; мм – миллиметры; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; см² – квадратные сантиметры; Me – медиана; δP – градиент давления; * - по Teichholz.

В отдаленном периоде был отмечен умеренный рост диаметра ВА в тубулярном отделе; существенной динамики диаметров корня и дистального отдела ВА (на уровне отхождения БЦС) не наблюдалось (таблица 87).

Таблица 87. Диаметры восходящей аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и расширением восходящей аорты до и после изолированного протезирования аортального клапана (группа 3а)

Зона восходящей аорты	Группа 3а (ПАК изолированно) n = 22 Me (25-й; 75-й процентиля)			P _{A-B} – уровень (критерий Wilcoxon)	P _{B-C} – уровень (критерий Wilcoxon)
	До операции, (А)	Госпитальный период, (В)	Отдаленный период, (С)		
Синусы Вальсальвы, мм	43 (39; 45)	41 (38; 44)	42 (39; 46)	0,037	0,526
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	20,6 (19,1; 23,1)	19,9 (18,4; 21,0)	20,2 (18,9; 22,2)	0,030	0,594
Синотубулярная зона, мм	42 (39; 43)	40 (36; 42)	41 (37; 44)	0,026	0,983
Синотубулярная зона, индекс к ППТ, мм/м ²	19,8 (18,9; 21,5)	19,5 (18,2; 20,9)	19,3 (17,8; 20,2)	0,020	0,981
Тубулярный отдел ВА, мм	46 (45; 47)	45 (38; 45)	47 (42; 49)	0,001	0,012
Тубулярный отдел ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	22,4 (20,1; 24,4)	21,2 (18,7; 23,6)	22,3 (19,8; 27,3)	0,002	0,011
Зона отхождения БЦС, мм	37 (36; 38)	36 (35; 37)	38 (37; 38)	0,124	0,147
Зона отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	18,2 (17,0; 20,5)	17,8 (16,8; 19,0)	18,4 (17,3; 22,0)	0,163	0,128

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; м – метры; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ППТ – площадь поверхности тела; Me – медиана; n – число пациентов.

Медиана (25-й; 75-й процентиля) абсолютного прироста и скорости расширения диаметра ВА в тубулярном отделе в отдаленные сроки после изолированного протезирования ДАК составили, соответственно, 2,0 (0,5; 4,0) мм (абсолютный прирост от 0 до 8 мм) и 0,7 (0,2; 1,6) мм/год (скорость прироста от 0 до 2,7 мм/год). Не было выявлено связей скорости расширения ВА с исходными характеристиками пациентов, параметрами ВА и АК, характером кровотока на протезе АК после хирургической коррекции.

5.3 Протезирование двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуционной пластикой либо протезированием погранично расширенной восходящей аорты

Исходные особенности пациентов

При сравнении исходных параметров ВА у больных групп 3б (протезирование ДАК в сочетании с редуционной пластикой ВА) и 3в (протезирование ДАК в сочетании с супракоронарным протезированием ВА) в группе 3б бóльшим оказался диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, в группе 3в – на уровне отхождения БЦС (таблица 88).

Таблица 88. Параметры грудной аорты у пациентов групп 3б и 3в до операции

Зона восходящей аорты	Группа		P – уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	3б, n = 36 (ПАК+РПлВА) Me (25-й; 75-й процентили)	3в, n = 17 (ПАК+ПВА) Me (25-й; 75-й процентили)	
Фиброзное кольцо АК, мм	25 (24; 27)	24 (22; 26)	0,091
Фиброзное кольцо АК, индекс к ППТ, мм/м ²	13,2 (12,1; 14,1)	12,6 (11,1; 13,5)	0,269
Синусы Вальсальвы, мм	41 (37; 44)	38 (35; 40)	0,048
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	21,3 (19,2; 23,2)	18,6 (17,5; 20,7)	0,076
Синотубулярная зона, мм	39 (36; 43)	37 (36; 42)	0,660
Синотубулярная зона, индекс к ППТ, мм/м ²	20,0 (18,6; 22,2)	19,2 (17,5; 22,5)	0,481
Тубулярный отдел ВА, мм	49 (47; 50)	49 (48; 50)	0,212
Тубулярный отдел ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	25,0 (22,6; 27,0)	25,0 (24,0; 27,0)	0,277
Уровень отхождения БЦС, мм	38 (36; 41)	40 (38; 41)	0,027
Уровень отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	19,7 (17,7; 21,9)	20,3 (19,1; 22,3)	0,121
Дуга аорты, мм	34 (32; 37)	34 (32; 36)	0,602
Дуга аорты, индекс к ППТ, мм/м ²	17,6 (16,2; 19,3)	17,5 (14,4; 19,1)	0,819

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; м – метры; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; ППТ – площадь поверхности тела; РПлВА – редуционная пластика восходящей аорты; Me – медиана; n – число пациентов.

По осложнениям основного заболевания и встречаемости сопутствующей патологии значимых различий между группами 3б и 3в не было (таблицы 19, 20, раздел 2.3). Со стороны лабораторных показателей у больных группы 3б отмечался

более высокий уровень креатинина плазмы крови, хотя скорость клубочковой фильтрации значимо не различалась (таблица 89).

Таблица 89. Дооперационные лабораторные показатели в группах 3б и 3в

Признак	Группа		Р - уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	3б, n = 36 (ПАК+РПлВА) Me (25-й; 75-й процентили)	3в, n = 17 (ПАК+ПВА) Me (25-й; 75-й процентили)	
Уровень гемоглобина до операции, г/л	143 (130; 149)	138 (127; 153)	0,178
Число эритроцитов до операции, $\times 10^{12}/л$	4,9 (4,5; 5,1)	4,6 (4,4; 5,2)	0,208
Число лейкоцитов до операции, $\times 10^9/л$	7,0 (6,4; 8,9)	5,5 (4,8; 6,5)	0,032
Число тромбоцитов до операции, $\times 10^{12}/л$	213 (167; 246)	189 (166; 211)	0,834
Уровень общего белка до операции, г/л	74 (69; 76)	72 (71; 75)	0,755
Уровень альбумина до операции, г/л	43 (39; 45)	45 (42; 51)	0,244
Уровень креатинина до операции, мкмоль/л	82 (75; 98)	69 (64; 76)	0,006
СКФ* до операции, мл/мин/1,73 м ²	86 (71; 92)	96 (84; 112)	0,288

Примечания. г – граммы; л – литры; мг – миллиграммы; м² – квадратные метры; мин – минуты; мл – миллилитры; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редуцированная пластика восходящей аорты; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Me – медиана; * – по формуле MDRD (554).

Таким образом, исходно пациенты групп 3б и 3в по подавляющему большинству особенностей, осложнений, а также сопутствующей патологии значимо не различались, что позволило проводить дальнейший корректный сравнительный анализ результатов хирургического лечения.

Непосредственные результаты

У шести пациентов группы 3в в связи с расширением проксимальной части дуги аорты >40 мм протезирование АК в сочетании с НП ВА было дополнено реконструкцией дуги по типу hemiarch. Эта процедура выполнялась в условиях ЦА и умеренной гипотермии (медиана (25-й; 75-й процентили) минимальных значений температуры тела пациента 28,6⁰С (27,6; 29,0⁰С). Медиана (25-й; 75-й процентили) продолжительности ЦА составили 16 (15; 23) минут. Длительность ЭКК и аноксии

миокарда были больше в группе 3в, общая продолжительность операций значительно не различалась (таблица 90).

Таблица 90. Интраоперационные параметры, особенности защиты миокарда и хирургических манипуляций у пациентов групп 3б и 3в

Признак	Группа		Р - уровень
	3б (ПАК+РПлВА) n = 36	3в (ПАК+ПВА) n = 17	
	Me (25-й; 75-й процентиля)		
Длительность операции, мин	200 (175; 255)	215 (195; 265)	0,191 ^U
Время экстракорпорального кровообращения, мин	92 (75; 109)	109 (86; 155)	0,040^U
Время аноксии миокарда, мин	67 (55; 84)	79 (68; 96)	0,045^U
Максимальная гипотермия, °С	32,7 (31,5; 34,0)	30,0 (28,6; 32,8)	0,002^U
	(n (%))		
Канюляция восходящей аорты	36 (100)	8 (47,1)	5,0*10^{-5F}
Канюляция дуги аорты	0	2 (11,8)	0,099 ^F
Канюляция правой аксиллярной артерии	0	7 (41,2)	1,26*10^{-4F}
Коррекция расширения дуги аорты	0	6 (35,3)	0,001^F
Кровяная изотермическая кардиopleгия	35 (97,2)	14 (82,4)	0,092 ^F
Фармакохолодовая кардиopleгия	1 (2,8)	3 (17,6)	0,092 ^F
Пластика митрального клапана	0	0	-
Пластика трикуспидального клапана	2 (5,6)	0	0,457 ^F
Коронарное шунтирование	9 (25,0)	3 (17,6)	0,730 ^F

Примечания. мин – минуты; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редуцирующая пластика восходящей аорты; Me – медиана; ^U – U-критерий Mann-Whitney; ^F – точный критерий Fisher.

Существенных различий в течении ближайшего послеоперационного периода у пациентов групп 3б и 3в не наблюдалось; можно лишь отметить незначимо больший объем дренажных потерь и общий койко-день после протезирования АК в сочетании с НП ВА (таблица 91).

Таблица 91. Особенности госпитального периода у пациентов, перенесших протезирование ДАК в сочетании с пластикой либо протезированием тубулярного отдела восходящей аорты

Признак	Группа		Р – уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	Зб, n = 36 (ПАК+РПлВА) Me (25-й; 75-й процентили)	Зв, n = 17 (ПАК+ПВА) Me (25-й; 75-й процентили)	
Длительность искусственной вентиляции легких, часы	14 (10; 17)	13 (10; 16)	0,287
Общий объем дренажных потерь, мл	385 (250; 710)	580 (365; 800)	0,233
Длительность функционирования дренажей, суток после операции	2 (1; 4)	2 (2; 4)	0,806
Класс ХСН* в госпитальном периоде	1 (1; 1)	1 (1; 1)	0,284
Койко-день в реанимационном отделении после операции	1 (1; 2)	1 (1; 1)	0,357
Койко-день в хирургическом отделении после операции	7 (7; 7)	7 (7; 7)	0,666
Общий койко-день после операции	20 (17; 25)	21 (18; 29)	0,207

Примечания. мл – миллилитры; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редуционная пластика восходящей аорты; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Me – медиана; * – по New York Heart Association.

Около половины пациентов из каждой группы в раннем послеоперационном периоде в связи с проявлениями ССН требовали инотропной поддержки; приблизительно у 1/5 больных длительность инотропной поддержки превышала 24 часа. Проявления ДН, потребовавшие продленной ИВЛ (>24 часов), наблюдались у двух пациентов после протезирования ДАК в сочетании с редуционной пластикой ВА. Наиболее частыми осложнениями ближайшего послеоперационного периода были ПКТС, незначимо более частый после протезирования ВА, а также пароксизмы ФП. Случаев тяжелой ССН, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, тромбоэмболий легочной артерии и пневмоний не было. Госпитальная летальность в данных группах отсутствовала (таблица 91).

Таблица 91. Особенности и осложнения госпитального периода после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с пластикой либо протезированием восходящей аорты

Признак	Группа		P - уровень (точный критерий Fisher)
	3б, n = 36 (ПАК+РПлВА) n (%)	3в, n = 17 (ПАК+ПВА) n (%)	
Инотропная / вазопрессорная поддержка	19 (52,8)	9 (52,9)	0,612
Инотропная / вазопрессорная поддержка >24 часов	8 (22,2)	3 (17,6)	0,503
Дыхательная недостаточность (длительность ИВЛ >24 ч)	2 (5,6)	0	0,457
Пароксизмы фибрилляции предсердий	7 (19,4)	4 (23,5)	0,730
Желудочковая тахикардия / фибрилляция желудочков	1 (2,8)	0	0,679
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (2,8)	0	0,679
Энцефалопатия	2 (5,6)	1 (5,9)	0,695
Рестернотомия по поводу кровотечения	1 (2,8)	1 (5,9)	0,543
ПКТС, требующий консервативной терапии	11 (30,6)	8 (47,1)	0,358
ПКТС, требующий фенестрации перикарда	1 (2,8)	0	0,679
Летальность в госпитальном периоде	0	0	-

Примечания. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; ПКТС – посткардиотомный синдром; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; n – число случаев.

При сочетанном протезировании АК и ВА по сравнению с протезированием ДАК и редукционной аортопластикой чаще требовалось возмещение интраоперационной кровопотери, дефицита факторов свертываемости крови и коррекции системы гемостаза (таблица 92).

Таблица 92. Возмещение интраоперационной кровопотери и коррекция системы гемостаза у пациентов групп 3б и 3в

Признак	Группа		P - уровень (точный критерий Fisher)
	3б, n = 36 (ПАК+РПлВА) n (%)	3в, n = 17 (ПАК+ПВА) n (%)	
Переливание эритроцитарной взвеси	13 (36,1)	13 (76,5)	0,008
Переливание свежезамороженной плазмы	15 (41,7)	13 (76,5)	0,022
Переливание тромбоцитарной взвеси	2 (5,6)	10 (58,8)	4,8*10 ⁻⁵

Примечания. ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты.

Со стороны лабораторных показателей ближайшего послеоперационного периода, отражающих выраженность системной воспалительной реакции, функцию почек и объем кровопотери, не было выявлено значимых различий между пациентами, перенесшими ПАК в сочетании с протезированием или редукционной пластикой ВА (таблица 93).

Таблица 93. Лабораторные показатели пациентов групп 3б и 3в в ближайшем послеоперационном периоде

Признак	Группа		P - уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	3б, n = 36 (ПАК+РПлВА) Me (25-й; 75-й процентили)	3в, n = 17 (ПАК+ПВА) Me (25-й; 75-й процентили)	
Относительное снижение уровня гемоглобина в течение 1-х суток после операции, г/л/кг	0,54 (0,42; 0,65)	0,60 (0,28; 0,83)	0,647
Максимальный лейкоцитоз после операции, $\times 10^9/\text{л}$	12,1 (11,2; 15,2)	14,6 (12,0; 17,4)	0,774
Число тромбоцитов на 1 сутки после операции, $\times 10^{12}/\text{л}$	140 (96; 172)	154 (104; 175)	0,215
Максимальный уровень СРБ, мг/л	104 (77; 147)	97 (47; 125)	0,246
Максимальный уровень фибриногена, мг/л	5,2 (3,3; 7,1)	3,7 (3,1; 4,7)	0,064
Максимальный уровень креатинина, мг/л	108 (91; 116)	97 (78; 130)	0,951
Уровень креатинина перед выпиской, мг/л	77 (69; 99)	69 (63; 77)	0,055
Минимальная СКФ* после операции, мл/мин/1,73 м ²	65 (54; 79)	69 (47; 76)	0,690

Примечания. г – граммы; л – литры; мг – миллиграммы; м² – квадратные метры; мин – минуты; мл – миллилитры; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; Me – медиана; * – по формуле MDRD (554).

При трансторакальной ЭхоКГ после операции (на 10-15-е сутки) пиковый градиент давления на протезе АК был выше у больных, перенесших протезирование АК в сочетании с НП ВА. Данный феномен может быть объяснен

меньшим средним значением посадочного размера имплантированного протеза АК, соответственно, меньшим показателем ЭПО протеза и АК и худшим показателем отношения ЭПО протеза АК к ППТ. Тем не менее, существенных различий между группами 3б и 3в со стороны размеров, объемов и сократительной способности ЛЖ в госпитальном периоде не наблюдалось (таблица 94).

Таблица 94. Результаты эхокардиографического исследования у пациентов групп 3б и 3в на 10-15-е сутки после операции

Признак	Группа		Р - уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	3б, n = 36 (ПАК+РПлВА) Me (25-й; 75-й процентили)	3в, n = 17 (ПАК+ПВА) Me (25-й; 75-й процентили)	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	14 (13; 17)	15 (13; 16)	0,651
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	13 (12; 14)	13 (12; 15)	0,957
КДО* ЛЖ, мм	130 (111; 174)	124 (101; 142)	0,354
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	65,5 (58,1; 80,8)	61,1 (58,4; 74,5)	0,316
Фракция выброса* ЛЖ, %	62 (53; 68)	64 (58; 71)	0,205
Масса миокарда ЛЖ, г	357 (291; 425)	304 (237; 368)	0,201
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	172 (143; 219)	155 (130; 172)	0,268
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,50 (0,43; 0,56)	0,52 (0,45; 0,60)	0,179
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.	21,4 (18,8; 27,0)	30,1 (20,0; 38,7)	0,031
Посадочный размер протеза АК, мм	25 (23; 25)	23 (21; 23)	0,001
ЭПО протеза АК, см ²	2,0 (1,7; 2,0)	1,7 (1,4; 1,7)	0,006
Отношение ЭПО протеза АК к ППТ, см ² /м ²	0,95 (0,84; 1,01)	0,83 (0,75; 0,89)	0,011

Примечания. г – граммы; КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; см² – квадратные сантиметры; Me – медиана; * - по Teichholz.

В ближайшем послеоперационном периоде был отмечен существенный регресс проявлений ХСН у пациентов обеих групп; ни в одной групп ф.кл. по NYHA на момент выписки из стационара не превышал второй (диаграмма 18).

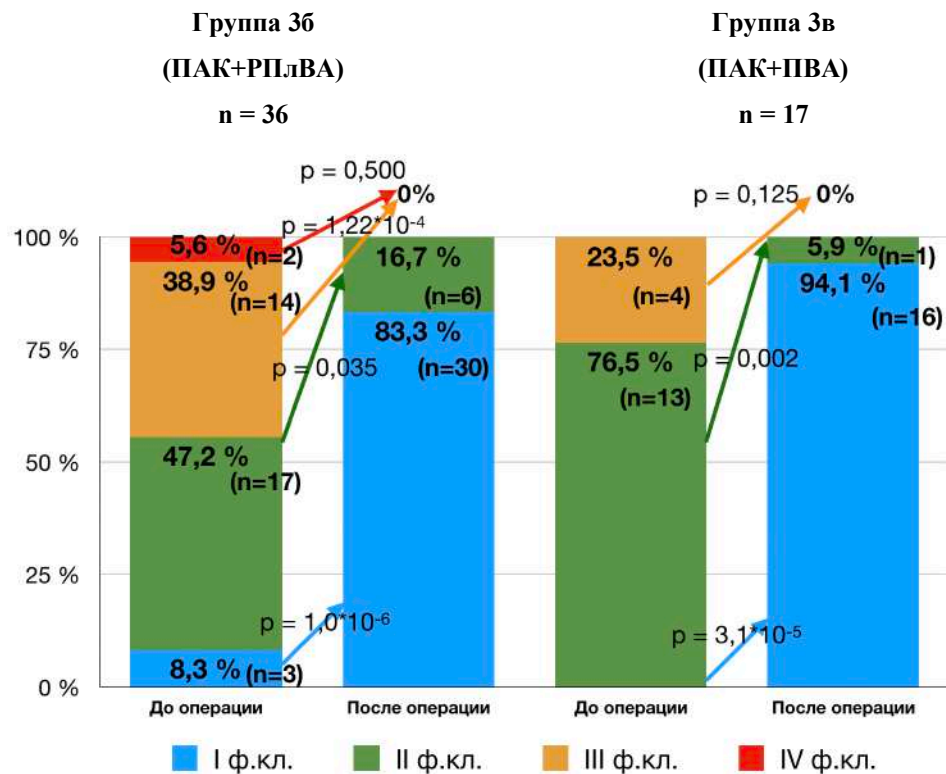


Диаграмма 18 - Сердечная недостаточность исходно и на момент выписки после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с пластикой или протезированием восходящей аорты. ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; ф.кл. – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA; * – сравнение с использованием точного критерия Fisher.

Мы выявили корреляции более тяжелого течения ближайшего послеоперационного периода с возрастом пациентов, исходным ф.кл. ХСН, исходным уровнем систолического давления в ЛА и состоянием почечной функции (таблица 95).

Таблица 95. Корреляционные связи между признаками, характеризующими исходное состояние пациентов групп 3б и 3в и течение госпитального периода

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции Spearman (ρ)	P-уровень
Возраст	Длительность инотропной поддержки	0,423	0,002
	Длительность пребывания в РО	0,359	0,008
	Класс ХСН* после операции	0,365	0,007
	Максимальный уровень креатинина после операции	0,395	0,005
	Минимальный уровень СКФ после операции	-0,505	1,84*10 ⁻⁴
Исходный класс ХСН*	Класс ХСН* после операции	0,530	8,6*10 ⁻⁵
Исходное сДЛА	Длительность инотропной поддержки	0,392	0,004
Исходный уровень креатинина плазмы крови	Максимальный уровень креатинина плазмы крови после операции	0,407	0,003
	Уровень креатинина плазмы крови перед выпиской на амбулаторное лечение	0,484	3,67*10 ⁻⁴
Исходный уровень СКФ	Класс ХСН* после операции	-0,370	0,007
	Максимальный уровень креатинина плазмы крови после операции	-0,400	0,004

Примечания. РО – реанимационное отделение; сДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СКФ – скорость клубочковой фильтрации по MDRD; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; * – по New York Heart Association.

В госпитальном периоде после протезирования ДАК в сочетании с редукционной аортопластикой было отмечено не только закономерное уменьшение медианы диаметра ВА на уровне ее тубулярного отдела, но и уменьшение ее диаметра в остальных зонах, не подвергавшихся хирургической коррекции (таблица 96). Медианы (25-й; 75-й процентиля) степени редукции тубулярной части ВА у пациентов групп 3б и 3в составили 12 (9; 14) и 19 (17; 20) мм и значимо различались ($p = 2 \cdot 10^{-6}$, U-критерий Mann-Whitney). Уменьшение диаметра ВА в зонах, прямо не подвергавшихся хирургической коррекции, могло произойти вследствие редукции участков стенки ВА швами, наложенными на ФК АК и ВА. Естественно, нельзя исключить и оператор-зависимые погрешности измерения диаметров ВА.

Таблица 96. Диаметры восходящего отдела аорты на разных уровнях до операции и в ближайшие сроки после протезирования аортального клапана в сочетании с редуцированной пластикой восходящей аорты

Зона восходящей аорты	Группа 36 (ПАК+РПлВА) n = 36		P – уровень (критерий Wilcoxon)
	До операции Me (25-й; 75-й перцентили)	10-15-е сутки после операции Me (25-й; 75-й перцентили)	
Синусы Вальсальвы, мм	41 (37; 44)	38 (36; 42)	0,011
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	21,3 (19,2; 23,2)	20,0 (18,4; 21,3)	0,014
Синотубулярная зона, мм	39 (36; 43)	38 (35; 40)	0,008
Синотубулярная зона, индекс к ППТ, мм/м ²	20,0 (18,6; 22,2)	19,1 (17,6; 20,7)	0,006
Тубулярный отдел ВА, мм	49 (47; 50)	37 (35; 39)	1,0*10 ⁻⁶
Тубулярный отдел ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	25,0 (22,6; 27,0)	18,7 (17,6; 19,8)	1,0*10 ⁻⁶
Уровень отхождения БЦС, мм	38 (36; 41)	37 (36; 38)	0,007
Уровень отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	19,7 (17,7; 21,9)	18,7 (17,7; 20,2)	0,007

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; м – метры; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; ППТ – площадь поверхности тела; РПлВА – редуцированная пластика восходящей аорты; Me – медиана; n – число пациентов.

При ЭхоКГ в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших протезирование АК в сочетании с редуцированной пластикой ВА, наблюдались бóльшие диаметры аорты на уровне синусов Вальсальвы, СТС и тубулярной части ВА, по сравнению с больными, которым выполнялось протезирование ВА (таблица 97).

Таблица 97. Диаметры восходящей аорты в госпитальном периоде после протезирования аортального клапана в сочетании с редукционной пластикой или протезированием восходящей аорты

Зона восходящей аорты	Группа		P - уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	3б, n = 36 (ПАК+РПлВА) Me (25-й; 75-й процентили)	3в, n = 17 (ПАК+ПВА) Me (25-й; 75-й процентили)	
Синусы Вальсальвы, мм	38 (36; 42)	37 (32; 40)	0,045
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	20,0 (18,4; 21,3)	18,6 (15,8; 20,4)	0,067
Синотубулярная зона, мм	38 (35; 40)	32 (31; 35)	1,03*10⁻⁴
Синотубулярная зона, индекс к ППТ, мм/м ²	19,1 (17,6; 20,7)	15,8 (15,5; 18,7)	0,002
Тубулярный отдел ВА, мм	37 (35; 39)	31 (30; 32)	7,0*10⁻⁶
Тубулярный отдел ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	18,7 (17,6; 19,8)	15,2 (14,9; 17,1)	2,9*10⁻⁵
Уровень отхождения БЦС, мм	37 (36; 38)	37 (36; 40)	0,887
Уровень отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	18,7 (17,7; 20,2)	19,2 (17,1; 21,2)	0,845

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; м – метры; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; ППТ – площадь поверхности тела; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; Me – медиана; n – число пациентов.

Отдаленные результаты пластики и протезирования погранично расширенной восходящей аорты в сочетании с протезированием ДАК

В отдаленном послеоперационном периоде было обследовано 44 (81,5%) больных – 28 (77,8%) из группы 3б и 16 (94,1%), относящихся к группе 3в (p = 0,242, точный критерий Fisher). Медиана (25-й; 75-й процентили) продолжительности наблюдения в отдаленном периоде составила в общей анализируемой когорте 36 (25; 50) месяцев. Медиана (25-й; 75-й процентили) продолжительности наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде была больше в группе 3а (42 (35; 62) месяцев); у пациентов групп 3б и 3в данные показатели составили 37 (26; 50) и 26 (19; 39) месяцев (p = 0,029, U-критерий Mann-Whitney). На момент осмотра в отдаленном периоде все прослеженные пациенты группы 3б были живы, в группе 3в было зарегистрировано 2 летальных исхода: один через 16 месяцев после операции на АК и ВА у 44-летнего больного вследствие злокачественной мезотелиомы средостения; второй – через 38 месяцев

после операции вследствие острого ИМ у 69-летнего пациента, которому было выполнено протезирование АК, НП ВА и аутовенозное шунтирование в бассейне одной коронарной артерии. Отдаленная выживаемость в группах протезирования ДАК в сочетании с пластикой либо протезированием ВА составила, соответственно, 100% и 87,5% (log rank test, $p = 0,028$). Кривые Kaplan-Meier, отражающие выживаемость пациентов групп 3б и 3в в отдаленном послеоперационном периоде, представлены на диаграмме 19.

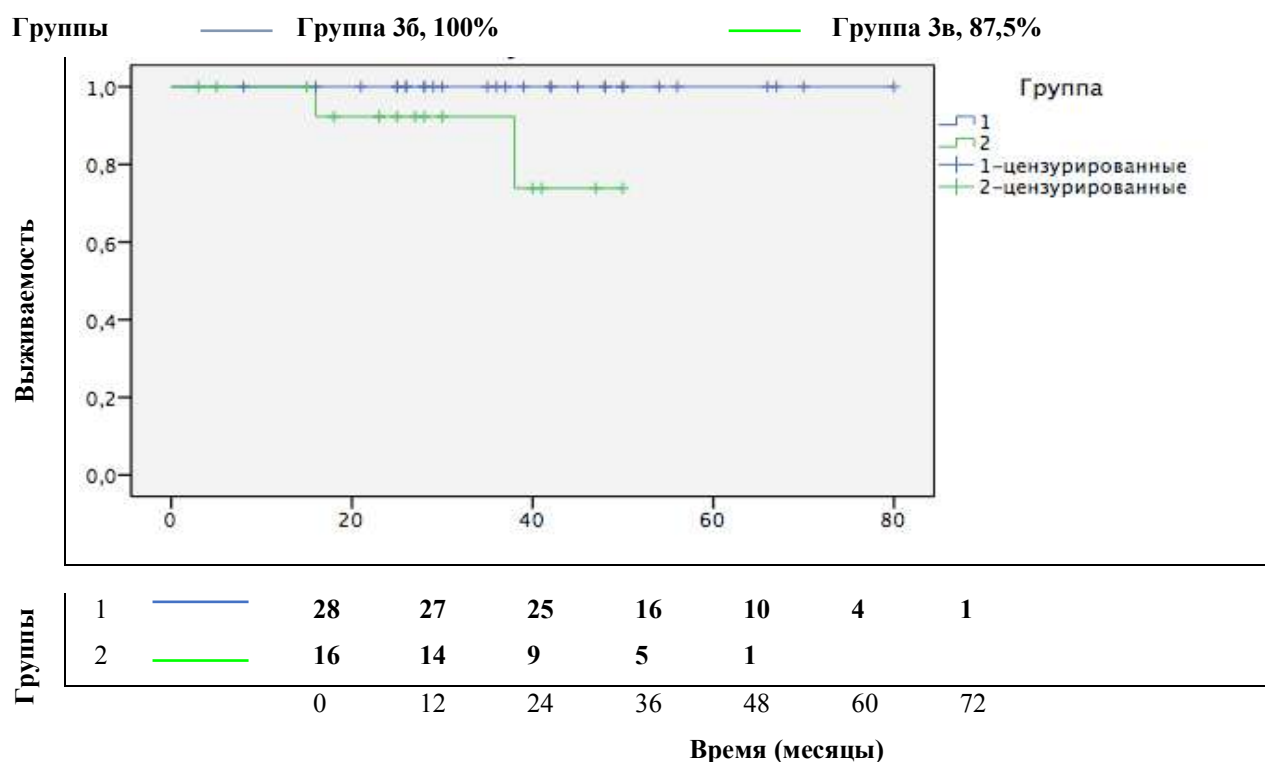


Диаграмма 19 - Отдаленная выживаемость после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редукционной пластикой или протезированием восходящей аорты (log rank test, $p = 0,028$). 1 – группа 3б (протезирование аортального клапана в сочетании с редукционной пластикой восходящей аорты); 2 – группа 3в (протезирование аортального клапана в сочетании с надкоронарным протезированием восходящей аорты).

В отдаленном периоде одному пациенту после протезирования АК и ВА потребовалось выполнение повторного протезирования АК в связи с поздним инфекционным эндокардитом протезированного АК. Один пациент после протезирования АК в сочетании с редукционной пластикой ВА и коронарным

шунтированием перенес повторное коронарное шунтирование. Еще у одного пациента из той же группы отдаленный период осложнился инфекционным эндокардитом протеза АК; проводилось консервативное лечение с положительным эффектом. У четверых пациентов (3 из группы 3б) в отдаленные сроки после операции имели место ОНМК. Значимых различий по встречаемости отдаленных послеоперационных осложнений между группами 3б и 3в обнаружено не было (таблица 98).

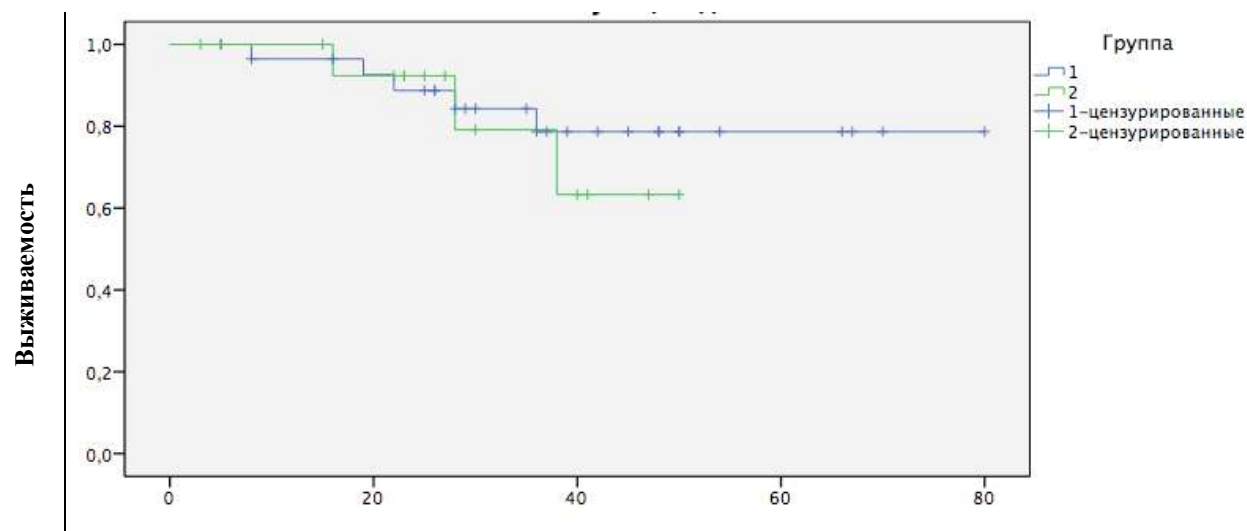
Таблица 98. Отдаленные осложнения протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуцированной пластикой либо протезированием восходящей аорты

Признак	Группа		P - уровень (точный критерий Fisher)
	3б, n = 28 (ПАК+РПлВА) n = 28	3в, n = 16 (ПАК+ПВА) n = 16	
Повторная операция на восходящей аорте или АК	0	1 (6,3)	0,333
Повторная реваскуляризация	1 (3,6)	0	0,667
Острое нарушение мозгового кровообращения	3 (10,7)	1 (6,3)	0,537
Инфекционный эндокардит протеза АК	1 (3,6)*	1 (6,3)**	0,560
Инфаркт миокарда	0	1 (6,3)	0,364
Комплексное неблагоприятное событие	5 (17,9)	3 (18,8)	0,620

Примечания. АК – аортальный клапан; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редуцированная пластика восходящей аорты; * - консервативное лечение; ** - хирургическое лечение (повторное протезирование аортального клапана).

Свобода от ОНМК либо транзиторной ишемической атаки в отдаленном периоде у пациентов группы 3б составила 72,1% (95% ДИ 63,8%; 80,5%), у больных группы 3в – 46,9% (95% ДИ 41,2%; 52,6%); по данному показателю группы значимо не различались (диаграмма 20).

Группы — Группа 3б, 72,1% (63,8%; 80,5%) — Группа 3в, 46,9% (41,2%; 52,6%)



Группы	Время (месяцы)							
	0	12	24	36	48	60	72	
1	28	26	24	15	9	4	1	
2	16	14	9	5	1			

Диаграмма 20 - Свобода от нарушения мозгового кровообращения в отдаленном периоде после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с пластикой либо протезированием восходящей аорты (log rank test, $p = 0,945$). 1 – группа 3б (протезирование аортального клапана в сочетании с редуционной пластикой восходящей аорты); 2 – группа 3в (протезирование аортального клапана в сочетании с надкоронарным протезированием восходящей аорты).

Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленные сроки после протезирования ДАК в сочетании с редуционной пластикой ВА составила 68,1% (95% ДИ 58,7%; 77,5%), после сочетанного протезирования ДАК и ВА – 42,6% (95% ДИ 35,5%; 49,7%); по данному показателю группы значимо не различались (log rank test, $p = 0,633$). Кривые Kaplan-Meier, характеризующие свободу от наступления комплексного неблагоприятного события у пациентов групп 3б и 3в в отдаленном периоде, представлены на диаграмме 21.

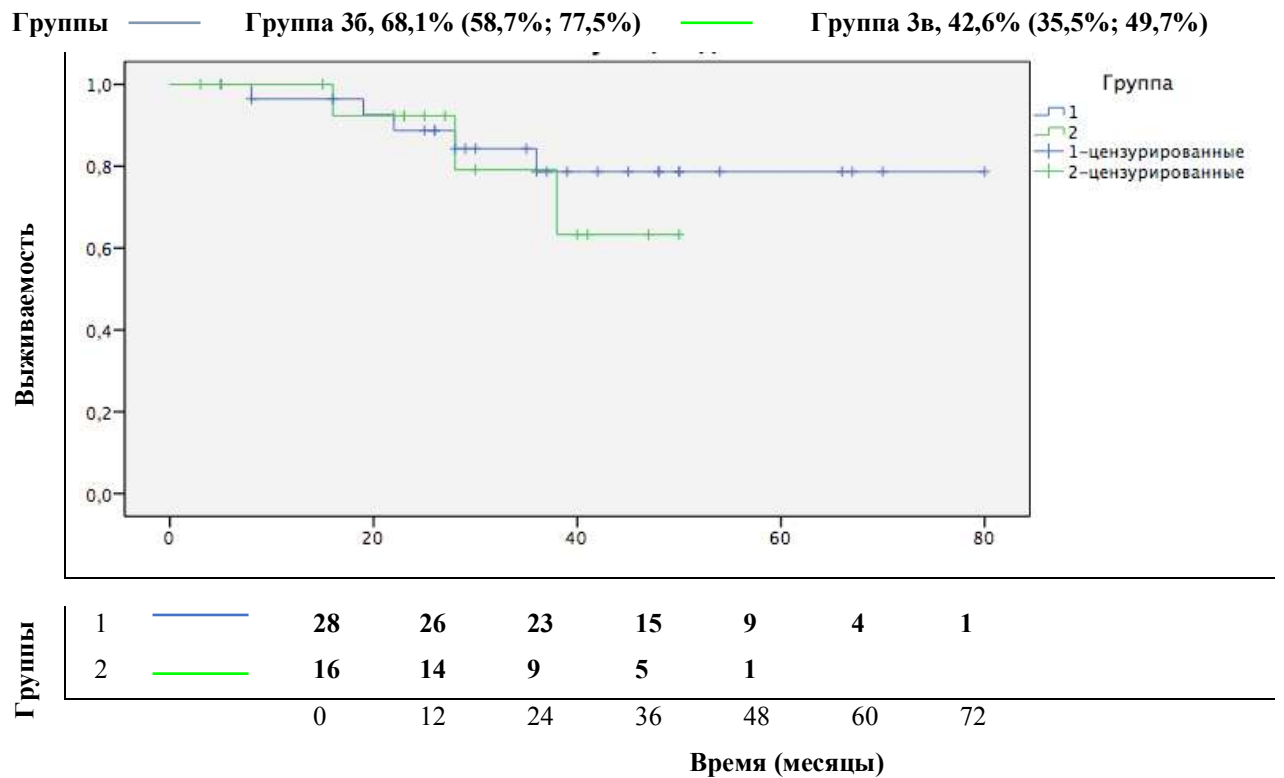


Диаграмма 21 - Свобода от комплексного неблагоприятного события в отдаленном периоде после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с пластикой либо протезированием восходящей аорты (log rank test, $p = 0,633$). 1 – группа 3б (протезирование аортального клапана в сочетании с редуccionной пластикой восходящей аорты); 2 – группа 3в (протезирование аортального клапана в сочетании с надкоронарным протезированием восходящей аорты).

Эхокардиографические параметры у пациентов групп 3б и 3в в отдаленном послеоперационном периоде значимо не различались (таблица 99).

Таблица 99. Эхокардиографические данные отдаленного периода после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с пластикой либо протезированием восходящей аорты

Признак	Группа		Р-уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	3б, n = 28 (ПАК+РПлВА) Me (25-й; 75-й процентили)	3в, n = 16 (ПАК+ПВА) Me (25-й; 75-й процентили)	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	13 (12; 14)	11 (10; 13)	0,071
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	11 (10; 13)	10 (9; 12)	0,133
КДО* ЛЖ, мм	123 (112; 136)	114 (100; 129)	0,537
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	62,3 (59,0; 68,9)	58,0 (52,9; 68,1)	0,637
Фракция выброса* ЛЖ, %	63 (54; 65)	67 (60; 71)	0,042
Масса миокарда ЛЖ, г	265 (208; 288)	203 (184; 255)	0,153
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	136 (111; 142)	106 (98; 124)	0,050
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,45 (0,42; 0,53)	0,41 (0,39; 0,44)	0,077
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.	21,3 (19,7; 25,5)	31,0 (20,5; 43,3)	0,084

Примечания. г – граммы; ДИ – доверительный интервал; КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; Me – медиана; * - по Teichholz.

В отдаленном периоде в группе больных, перенесших протезирование ДАК в сочетании с редуccionной пластикой ВА, наблюдалось уменьшение доли пациентов с ХСН 1 ф.кл. и, соответственно, рост доли больных с ХСН 2 ф.кл. (по NYHA). В группе 3в (протезирование ДАК в сочетании с НП ВА) значимо снизилась лишь доля больных, в госпитальном периоде находившихся в первом классе ХСН (NYHA) (диаграмма 22).

Группа 3б
(ПАК+РПлВА)
n = 28

Группа 3в
(ПАК+ПВА)
n = 16

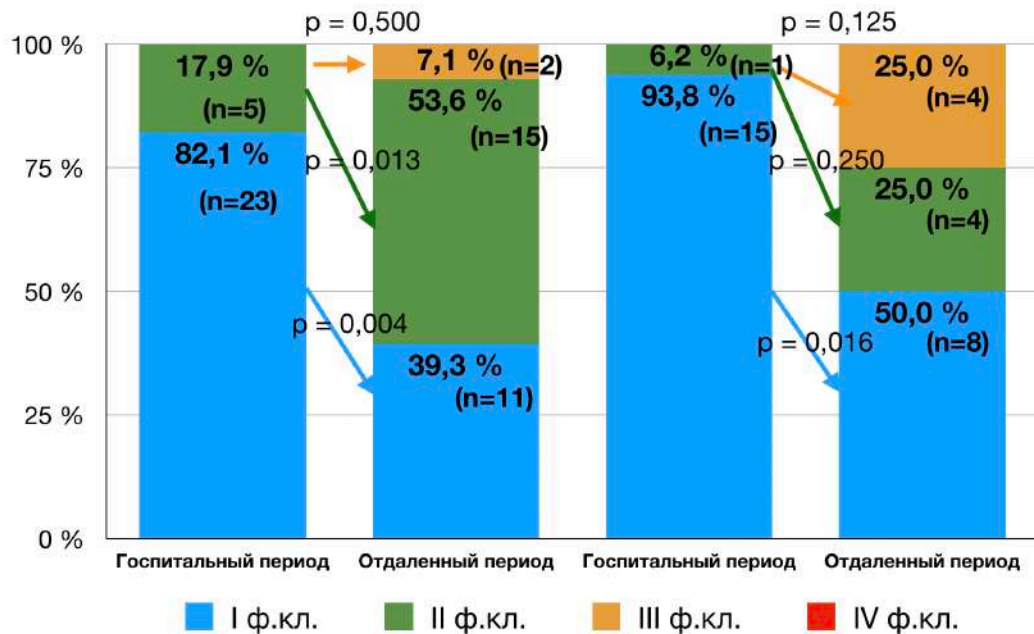


Диаграмма 22 - Сердечная недостаточность в ближайшем и отдаленном периодах после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с пластикой или протезированием восходящей аорты. ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редуцирующая пластика восходящей аорты; ф.кл. – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA; * – сравнение с использованием точного критерия Fisher.

Медианы диаметров ВА на всех уровнях в отдаленном послеоперационном периоде были больше после редуцирующей пластики ВА по сравнению с протезированием ВА (таблица 100).

Таблица 100. Диаметры восходящего отдела аорты на разных уровнях в отдаленном периоде после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с пластикой или протезированием восходящей аорты

Зона восходящей аорты	Группа		Р - уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	3б, n = 28 ПАК+РПлВА Me (25-й; 75-й процентиля)	3в, n = 16 ПАК+ПВА Me (25-й; 75-й процентиля)	
Синусы Вальсальвы, мм	39 (36; 41)	34 (33; 36)	0,003
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	19,5 (18,1; 21,8)	16,9 (16,5; 17,8)	0,055
Синотубулярная зона, мм	38 (37; 40)	33 (31; 33)	2,41*10⁻⁴
Синотубулярная зона, индекс к ППТ, мм/м ²	19,3 (17,6; 21,4)	15,8 (14,6; 17,8)	0,013
Тубулярный отдел ВА, мм	39 (37; 42)	31 (31; 33)	0,001
Тубулярный отдел ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	19,9 (18,7; 22,5)	15,1 (14,6; 15,8)	0,003
Уровень отхождения БЦС, мм	38 (35; 39)	33 (30; 36)	0,027
Уровень отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	16,2 (15,2; 17,8)	16,1 (15,1; 17,7)	0,003

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; м – метры; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; ППТ – площадь поверхности тела; РПлВА – редуционная пластика восходящей аорты; Me – медиана; n – число пациентов.

В отдаленном периоде после протезирования ДАК в сочетании с редуционной пластикой ВА наблюдалась прогрессия расширения ВА на уровне ее тубулярного отдела, т.е. в зоне пластики (таблица 101). Медиана (95% ДИ среднего) абсолютного прироста диаметра тубулярного отдела аорты за период наблюдения составили 1,0 (0,46; 3,02) мм. У 1 пациента скорость расширения ВА составила 4,32 мм/год, еще у двоих – 2,3 мм/год, у остальных прирост диаметра ВА не превышал 1 мм либо отсутствовал. Медиана (95% ДИ среднего) скорости расширения тубулярного отдела ВА составили 0,24 (0,11; 1,10) мм/год. У пациентов после протезирования АК в сочетании с редуционной пластикой ВА в отдаленном периоде возраст коррелировал с индексированными к ППТ диаметрами ВА на уровне синусов Вальсальвы ($\rho = 0,509$, $p = 0,013$), синотубулярного соединения ($\rho = 0,567$, $p = 0,005$) и тубулярного отдела ВА ($\rho = 0,499$, $p = 0,015$).

Таблица 101. Параметры восходящей аорты в ближайшем и отдаленном периодах после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редукционной пластикой восходящей аорты

Зона восходящей аорты	Группа 3б ПАК+РПлВА (n = 28)		P – уровень (критерий Wilcoxon)
	Госпитальный период Me (25-й; 75-й процентили)	Отдаленный период Me (25-й; 75-й процентили)	
Синусы Вальсальвы, мм	38 (36; 42)	39 (36; 41)	0,806
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	20,0 (18,4; 21,3)	19,5 (18,1; 21,8)	0,881
Синотубулярная зона, мм	38 (35; 40)	38 (37; 40)	0,518
Синотубулярная зона, индекс к ППТ, мм/м ²	19,1 (17,6; 20,7)	19,3 (17,6; 21,4)	0,407
Тубулярный отдел ВА, мм	37 (35; 39)	39 (37; 42)	0,009
Тубулярный отдел ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	18,7 (17,6; 19,8)	19,9 (18,7; 22,5)	0,010
Уровень отхождения БЦС, мм	37 (36; 38)	38 (35; 39)	0,238
Уровень отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	18,7 (17,7; 20,2)	16,2 (15,2; 17,8)	0,244

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; м – метры; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ППТ – площадь поверхности тела; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; Me – медиана; n – число пациентов.

При логистическом регрессионном анализе была выявлена зависимость наступления отдаленных осложнений и летальности от параметров ЛЖ до операции и в госпитальном периоде (таблица 102).

Таблица 102. Однофакторные модели логистической регрессии переменных, влияющих на летальность и «большие» сердечно-сосудистые осложнения в отдаленном послеоперационном периоде в группах 3б и 3в

Переменная	В	Стд. ошибка	Вальд	ст.св.	Знач.	Exp(B)	95%ДИ для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
КДР ЛЖ до операции	0,099	0,046	4,630	1	0,031	1,104	1,009	1,208
ММ ЛЖ до операции	0,007	0,003	4,241	1	0,039	1,007	1,000	1,014
КДО ЛЖ после операции	0,021	0,010	4,669	1	0,031	1,021	1,002	1,041

Примечания. ДИ – доверительный интервал; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ММ – масса миокарда.

Из однофакторных линейных регрессионных моделей группы 3б (протезирование АК в сочетании с редукционной пластикой ВА) были выявлены 2 значимых предиктора расширения тубулярного отдела ВА в отдаленном послеоперационном периоде: исходный уровень АД и исходный уровень С-реактивного белка (таблица 103). Не было выявлено связей скорости расширения ВА с исходными параметрами ВА и АК, типом ДАК, особенностями кровотока на протезе АК в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, степенью редукции ВА, а также параметрами ВА в ближайшие сроки после коррекции.

Таблица 103. Модели линейной регрессии для показателя скорости расширения тубулярного отдела восходящей аорты в отдаленном периоде после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редукционной пластикой восходящей аорты

Предиктор	Коэффициент (β)	95% ДИ	Коэффициент детерминации (r ²)	P – уровень
Однофакторные модели				
Исходный уровень сАД	0,115	0,050 – 0,181	0,274	0,001
Исходный уровень СРБ	0,433	0,118 – 0,749	0,279	0,010

Примечания. ДИ – доверительный интервал; сАД – систолическое артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок.

Из однофакторной логистической регрессионной модели группы 3б для признака скорости прироста тубулярного отдела ВА ≥ 2 мм в течение 12 месяцев был выявлен единственный значимый предиктор – исходный уровень АД (таблица 104), коэффициент детерминации (r²) 0,647.

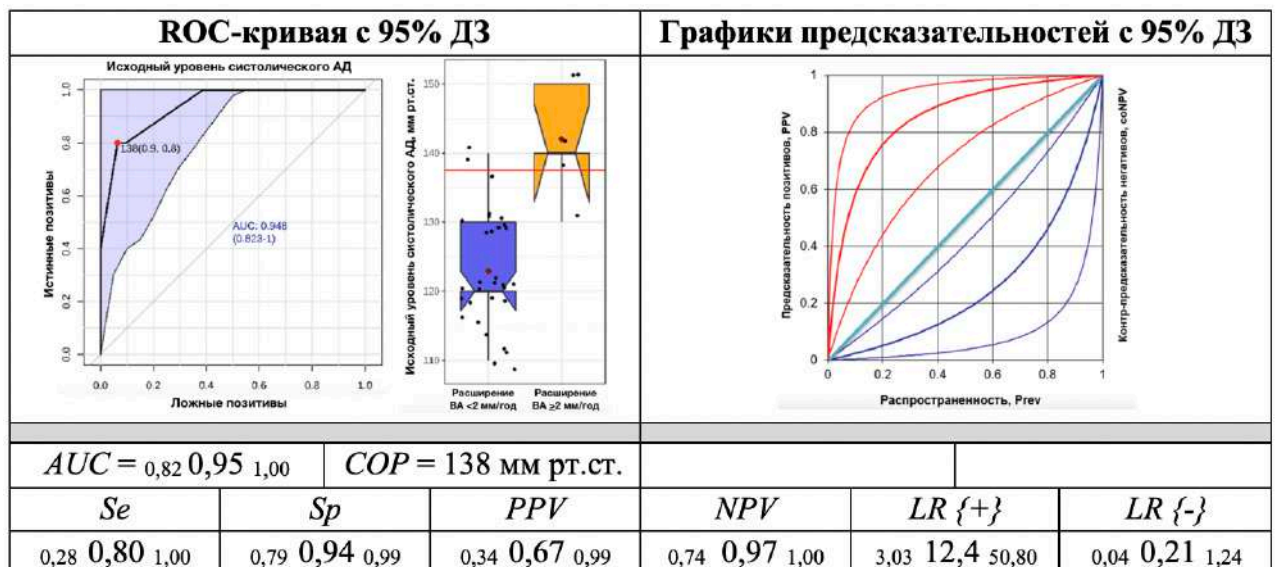
Таблица 104. Модель простой логистической регрессии для признака скорости прироста тубулярного отдела восходящей аорты в отдаленном периоде ≥ 2 мм/год после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редукционной пластикой восходящей аорты

Переменная	Коэффициент (β)	СО	Статистика критерия Вальда χ^2	P – уровень	ОШ	95% ДИ
Исходный уровень сАД	0,278	0,117	5,656	0,017	1,321	1,050; 1,662

Примечания. ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; сАД – систолическое артериальное давление; СО – стандартная ошибка.

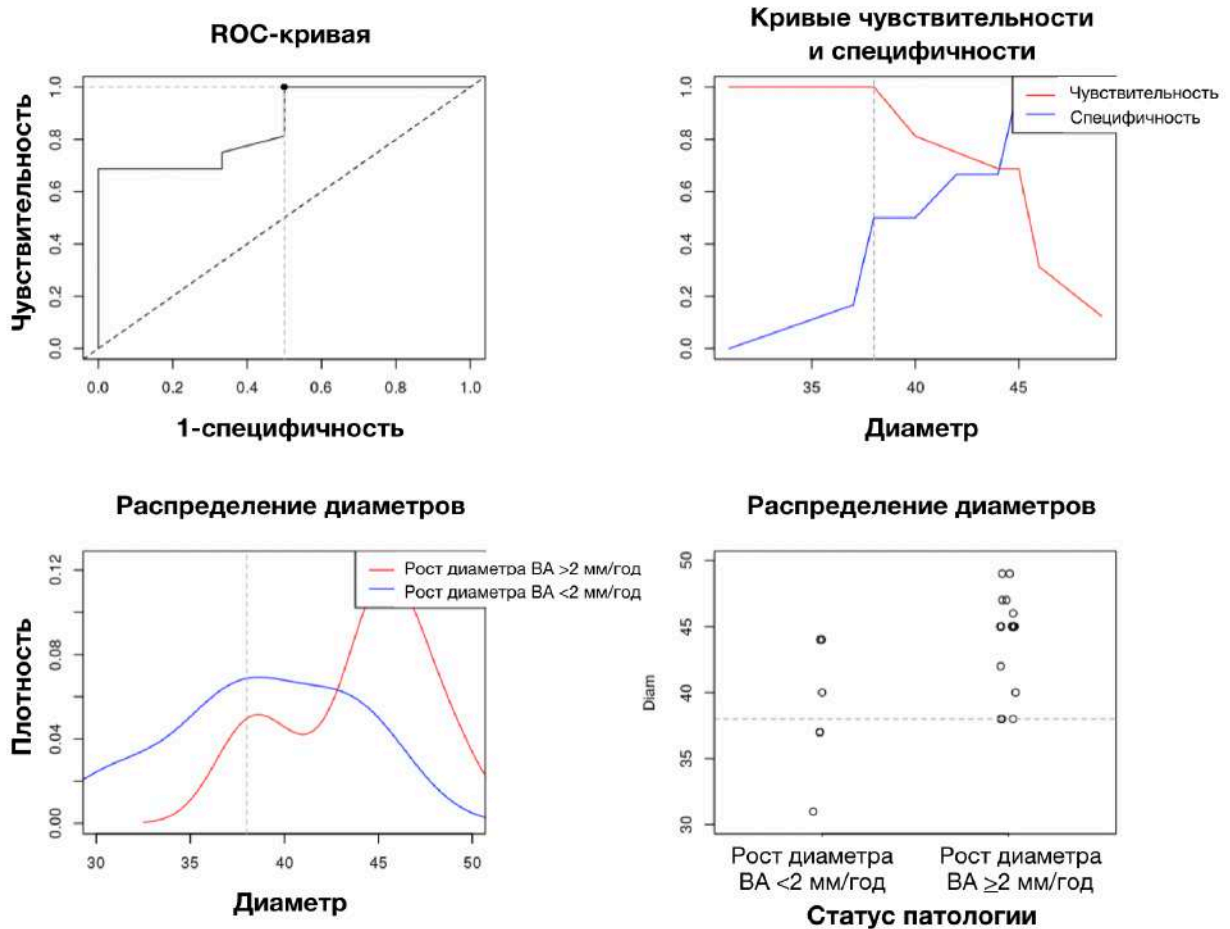
Для оценки диагностической информативности признака «исходный уровень АД», влияющего на скорость прироста диаметра ВА в отдаленные сроки после редукционной аортопластики, был проведен ROC-анализ. Пороговым значением систолического АД до операции, по достижении которого возрастает риск прогрессии расширения ВА в отдаленные сроки после редукционной аортопластики, оказался параметр 138 мм рт.ст. ($p=2,0 \cdot 10^{-5}$) (таблица 105).

Таблица 105.1. Результаты ROC-анализа для показателя «исходный уровень АД», влияющего на прогрессию расширения восходящей аорты в отдаленные сроки после протезирования ДАК в сочетании с редукционной аортопластикой: программа MetaBoxAnalyst



Примечания. ДЗ – доверительные зоны; *AUC* – площадь под ROC-кривой; *COP* – оптимальная точка отсечения; *Prev* – распространенность; *infPrev* – диагностически информативная распространенность; *Se* – чувствительность; *Sp* – специфичность; *PPV* – предсказательность позитивов; *NPV* – предсказательность негативов; *LR{+}* – отношение правдоподобий для позитивов; *LR{-}* – отношение правдоподобий для негативов.

Таблица 105.2. Результаты ROC-анализа для показателя «исходный уровень АД», влияющего на прогрессию расширения восходящей аорты в отдаленные сроки после протезирования ДАК в сочетании с редуccionной аортопластикой: метод Юдена



Оптимальная точка отсечения: 140			
	Значение	Нижняя граница	Верхняя граница
Чувствительность	0,800	0,284	0,995
Специфичность	0,935	0,786	0,992
Предсказательность позитивов	0,667	0,336	0,990
Предсказательность негативов	0,967	0,742	0,996
Отношение правдоподобий для позитивов	12,400	3,027	50,804
Отношение правдоподобий для негативов	0,214	0,037	1,237

5.4. *Изолированное протезирование двустворчатого аортального клапана в сравнении с сочетанным протезированием аортального клапана и коррекцией пограничного расширения восходящей аорты (propensity score matching)*

Исходные характеристики пациентов

Для проведения сравнительного анализа результатов применения различных подходов в лечении пациентов с гемодинамически значимыми пороками ДАК и пограничным расширением ВА была проведена псевдорандомизация методом propensity score matching с формированием двух групп больных и последующим попарным сравнением. Из групп пациентов, которым выполнялось изолированное протезирование ДАК (n = 22) либо в сочетании с коррекцией (пластика или протезирование) расширения ВА (n = 53) было отобрано 15 соответствующих друг другу пар, из которых, соответственно, были сформированы исследуемые группы: группа 6 (изолированное протезирование ДАК) и группа 7 (протезирование ДАК в сочетании с коррекцией расширения ВА). В группу 7 вошли 13 больных, которым выполнялась редукционная пластика ВА и 2, перенесших НП ВА. Значимых различий по максимальному значению диаметра ВА, а также размерам ВА на различных уровнях выявлено не было (таблица 106).

Таблица 106. Исходные диаметры восходящей аорты у propensity score matched пациентов со стенозом ДАК и расширением восходящей аорты

Зона восходящей аорты	Группа		P – уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	6 (ПАК) n = 15 Me (25-й; 75-й процентиля)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 Me (25-й; 75-й процентиля)	
Фиброзное кольцо АК, мм	26 (25; 27)	26 (25; 27)	0,567
Фиброзное кольцо АК, индекс к ППТ, мм/м ²	13,4 (12,4; 13,6)	13,1 (12,2; 13,7)	0,838
Синусы Вальсальвы, мм	41 (40; 42)	43 (38; 46)	0,775
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	20,5 (20,0; 20,8)	21,4 (20,5; 22,5)	0,461
Синотубулярная зона, мм	40 (40; 41)	40 (39; 42)	0,539
Синотубулярная зона, индекс к ППТ, мм/м ²	20,1 (19,4; 21,1)	20,0 (18,8; 21,1)	0,806
Тубулярный отдел ВА, мм	47 (46; 49)	46 (46; 48)	0,978
Тубулярный отдел ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	24,0 (22,4; 25,2)	23,3 (22,0; 24,2)	0,595

Уровень отхождения БЦС, мм	38 (35; 42)	37 (36; 40)	0,486
Уровень отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	20,2 (17,8; 21,9)	18,6 (17,7; 20,4)	0,486
Дуга аорты, мм	32 (31; 37)	32 (30; 34)	0,773
Дуга аорты, индекс к ППТ, мм/м ²	18,0 (15,6; 18,9)	16,6 (14,5; 17,1)	0,432

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; ВВА – вмешательство на восходящей аорте; м – метры; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ППТ – площадь поверхности тела; Ме – медиана; n – число пациентов.

Размеры, степень гипертрофии ЛЖ и пиковый градиент давления на АК между группами значимо не различались (таблица 107).

Таблица 107. Результаты эхокардиографического исследования у propensity score matched пациентов со стенозом ДАК и расширением восходящей аорты

Признак	Группа		P - уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	6 (ПАК) n = 15 Me (25-й; 75-й перцентили)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 Me (25-й; 75-й перцентили)	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	18 (15; 18)	16 (15; 18)	0,486
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	14 (13; 16)	14 (13; 15)	0,838
КДО* ЛЖ, мм	154 (119; 211)	184 (133; 256)	0,486
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	80,8 (65,2; 101,6)	91,9 (65,1; 127,8)	0,624
Фракция выброса ЛЖ, %	60 (49; 66)	62 (55; 68)	0,567
Масса миокарда ЛЖ, г	452 (373; 532)	431 (370; 536)	0,967
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	227 (177; 268)	210 (187; 263)	0,838
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,48 (0,44; 0,56)	0,45 (0,41; 0,55)	0,412
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.	80 (74; 95)	60 (37; 82)	0,106

Примечания. АК – аортальный клапан; ВВА – вмешательство на восходящей аорте; г – граммы; КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; ПАК – протезирование аортального клапана; Ме – медиана; * - по Teichholz.

Проявления ХСН у пациентов групп 6 и 7 до операции существенно не различались (таблица 108).

Таблица 108. Проявления сердечной недостаточности у propensity score matched пациентов со стенозом ДАК и расширением восходящей аорты

Признак	Группа		P – уровень (точный критерий Fisher)
	6 (ПАК) n = 15 n (%)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 n (%)	
ХСН 1 ф.кл.*	1 (6,7%)	2 (13,3%)	0,500
ХСН 2 ф.кл.*	10 (66,7%)	7 (46,7%)	0,462
ХСН 3 ф.кл.*	4 (26,7%)	6 (40,0%)	0,700
ХСН 4 ф.кл.*	0	0	-

Примечания. ВВА – вмешательство на восходящей аорте; ПАК – протезирование аортального клапана; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ф.кл. – функциональный класс; * – New York Heart Association.

Исходные показатели лабораторных анализов у пациентов групп 6 и 7 также значимо не различались (таблица 109).

Таблица 109. Исходные лабораторные показатели у propensity score matched пациентов со стенозом ДАК и расширением восходящей аорты

Признак	Группа		P - уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	6 (ПАК) n = 15 Me (25-й; 75-й перцентили)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 Me (25-й; 75-й перцентили)	
Уровень гемоглобина, г/л	141 (134; 142)	143 (140; 148)	0,813
Число эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	4,8 (4,5; 5,0)	4,7 (4,6; 5,1)	0,290
Число лейкоцитов, $\times 10^9/л$	8,2 (6,6; 8,7)	6,8 (6,7; 7,6)	0,451
Число тромбоцитов, $\times 10^{12}/л$	175 (164; 216)	207 (160; 240)	0,621
Уровень общего белка плазмы крови, г/л	72 (68; 75)	71 (67; 72)	0,155
Уровень альбумина плазмы крови, г/л	44 (42; 45)	41 (39; 44)	0,278
Уровень креатинина плазмы, мкмоль/л	83 (75; 90)	81 (79; 84)	0,847
СКФ* до операции, мл/мин/1,73 м ²	87 (76; 100)	90 (87; 92)	0,561

Примечания. ВВА – вмешательство на восходящей аорте; ПАК – протезирование аортального клапана; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Me – медиана; * – по формуле MDRD (554).

Непосредственные результаты

Общая продолжительность операций, длительность ЭКК и аноксии миокарда между группами значимо не различались. Медиана максимальной гипотермии оказалась больше при операциях изолированного протезирования ДАК. Отличий по дополнительным хирургическим манипуляциям и особенностям защиты миокарда выявлено не было (таблица 110).

Таблица 110. Интраоперационные параметры при протезировании ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Признак	Группа		Р - уровень
	6 (ПАК) n = 15	7 (ПАК+ВВА) n = 15	
	Me (25-й; 75-й процентиля)		
Длительность операции, минут	215 (210; 245)	200 (180; 267)	0,400 ^U
Время экстракорпорального кровообращения, минут	107 (80; 131)	81 (67; 107)	0,158 ^U
Время аноксии миокарда, минут	76 (62; 85)	61 (53; 83)	0,252 ^U
Максимальная гипотермия, °С	31,9 (30,4; 32,0)	33,2 (32,4; 34,4)	0,007^U
	Число пациентов		
Канюляция восходящего отдела аорты	15	15	-
Коррекция расширения дуги аорты	0	0	-
Кровяная изотермическая кардиopleгия	13	15	0,483 ^F
Фармакохолодовая кардиopleгия	2	0	0,483 ^F
Пластика митрального клапана	0	0	-
Пластика трикуспидального клапана	0	0	-
Коронарное шунтирование	3	3	0,674 ^F

Примечания. ВВА – вмешательство на восходящей аорте; ПАК – протезирование аортального клапана; Me – медиана; ^U – U-критерий Mann-Whitney; ^F – точный критерий Fisher.

Значимых различий по особенностям ближайшего послеоперационного периода у пациентов после изолированного протезирования ДАК или протезирования ДАК в сочетании с коррекцией пограничного расширения ВА не наблюдалось (таблица 111).

Таблица 111. Госпитальный период после протезирования ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Признак	Группа		Р – уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	6 (ПАК) n = 15 Me (25-й; 75-й процентили)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 Me (25-й; 75-й процентили)	
Длительность искусственной вентиляции легких, часы	16 (8; 18)	17 (13; 17)	0,595
Общий объем дренажных потерь, мл	430 (220; 990)	490 (350; 890)	0,512
Длительность функционирования дренажей, суток	1,5 (1,0; 3,0)	2,0 (2,0; 4,0)	0,202
Койко-день в реанимационном отделении после операции	1 (1; 1)	1 (1; 1)	0,775
Койко-день в хирургическом отделении после операции	7 (7; 7)	7 (7; 8)	0,488
Общий койко-день после операции	22 (17; 25)	21 (16; 25)	0,683

Примечания. ВВА – вмешательство на восходящей аорте; ДИ – доверительный интервал среднего; мл – миллилитры; ПАК – протезирование аортального клапана; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ч – часы; Me – медиана.

Около половины пациентов группы 6 (изолированное протезирование ДАК) и чуть больше одной трети больных группы 7 (протезирование ДАК в сочетании с вмешательством на ВА) в раннем послеоперационном периоде требовали инотропной поддержки; по два пациента из каждой группы нуждались в инотропной поддержке в течение более чем одних суток. Можно отметить тенденцию к росту встречаемости ПКТС после сочетанных вмешательств на АК и ВА. В целом значимых различий в характере течения ближайшего послеоперационного периода между группами 6 и 7 обнаружено не было (таблица 112).

Таблица 112. Особенности и осложнения госпитального периода после протезирования двустворчатого аортального клапана изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Признак	Группа		Р - уровень (точный критерий Fisher)
	6 (ПАК) n = 15 n (%)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 n (%)	
Желудочковые нарушения ритма сердца	0	0	-
Инотропная / вазопрессорная поддержка	8 (53,3)	6 (5,1)	0,715
Инотропная / вазопрессорная поддержка >24 часов	2 (13,3)	2 (13,3)	0,701
Длительность ИВЛ >24 ч	0	0	-
Пароксизмы фибрилляции предсердий	0	2 (13,3)	0,483
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	1 (6,7)	0,500
Энцефалопатия	0	1 (6,7)	0,500
Почечная недостаточность, требующая ЗПТ	0	0	-
Рестернотомия по поводу кровотечения	1 (6,7)	2 (13,3)	0,500
ПКТС, требующий консервативной терапии	3 (20,0)	8 (53,3)	0,128
ПКТС, требующий фенестрации перикарда	0	1 (6,7)	0,500
ПКТС, все случаи	3 (20,0)	9 (60,0)	0,060
Нарушение заживления мягких тканей	1 (6,7)	0	0,500
Нестабильность грудины	0	0	-
Летальность в госпитальном периоде	0	0	-

Примечания. ВВА – вмешательство на восходящей аорте; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; ПКТС – посткардиотомный синдром; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты.

При сочетанном вмешательстве на АК и ВА по сравнению с изолированным протезированием ДАК не было отмечено большей потребности в возмещении интраоперационной кровопотери, дефицита факторов свертываемости крови и коррекции системы гемостаза путем трансфузии донорской тромбоцитарной взвеси (таблица 113).

Таблица 113. Возмещение интраоперационной кровопотери и коррекция системы гемостаза после протезирования ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Признак	Группа		Р - уровень (точный критерий Fisher)
	6 (ПАК) n = 15 n (%)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 n (%)	
Переливание эритроцитарной взвеси	7 (46,7)	4 (26,7)	0,450
Переливание свежемороженой плазмы	5 (33,3)	6 (40,0)	0,500
Переливание тромбоцитарной взвеси	0	1	0,500

Примечания. ВВА – вмешательство на восходящей аорте; ПАК – протезирование аортального клапана; n – число пациентов.

В ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших сочетанное вмешательство на АК и ВА, наблюдались статистически незначимо более высокие максимальные уровни СРБ и фибриногена (таблица 114).

Таблица 114. Показатели лабораторных анализов после протезирования ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Признак	Группа		Р - уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	6 (ПАК) n = 15 Me (25-й; 75-й перцентили)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 Me (25-й; 75-й перцентили)	
Относительное снижение уровня гемоглобина в течение 1 суток после операции, г/л/кг	0,55 (0,48; 0,72)	0,54 (0,47; 0,56)	0,683
Максимальный лейкоцитоз после операции, $\times 10^9/\text{л}$	14,1 (12,5; 17,1)	12,1 (9,9; 14,6)	0,146
Число тромбоцитов на 1-е сутки после операции, $\times 10^{12}/\text{л}$	141 (108; 169)	132 (96; 154)	0,780
Максимальный уровень СРБ плазмы крови после операции, мг/л	81 (65; 116)	118 (91; 154)	0,134
Максимальный уровень креатинина плазмы крови после операции, мг/л	112 (90; 123)	110 (97; 124)	0,715
Уровень креатинина плазмы крови перед выпиской, мг/л	79 (72; 103)	78 (68; 105)	0,780

Минимальный показатель СКФ* после операции, мл/мин/1,73 м ²	57 (56; 79)	64 (56; 77)	0,591
--	-------------	-------------	-------

Примечания. ВВА – вмешательство на восходящей аорте; ПАК – протезирование аортального клапана; ПВА – протезирование восходящей аорты; РПлВА – редукционная пластика восходящей аорты; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; Ме – медиана; * – по формуле MDRD (554).

Эхокардиографические параметры в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов групп 6 и 7 значимо не различались (таблица 115).

Таблица 115. Эхокардиографические параметры на 10-15-е сутки после протезирования ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Признак	Группа		Р - уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	6 (ПАК) n = 15 Ме (25-й; 75-й процентили)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 Ме (25-й; 75-й процентили)	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	16 (14; 18)	14 (13; 16)	0,126
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	15 (13; 16)	13 (12; 14)	0,106
КДО* ЛЖ, мм	143 (119; 179)	132 (118; 164)	0,775
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	71,3 (61,9; 89,5)	65,9 (61,2; 80,2)	0,539
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (59; 65)	57 (52; 61)	0,161
Масса миокарда ЛЖ, г	356 (335; 413)	338 (269; 390)	0,233
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	184 (166; 208)	172 (129; 194)	0,250
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,52 (0,46; 0,59)	0,46 (0,43; 0,53)	0,148
Пиковый δP на протезе АК, мм рт.ст.	26,0 (22,4; 31,0)	24,0 (19,7; 28,4)	0,463
Посадочный размер протеза АК, мм	25 (23; 25)	25 (23; 25)	0,653
ЭПО протеза АК, см ²	2,0 (1,7; 2,0)	2,0 (1,7; 2,0)	0,148
Отношение ЭПО протеза АК к ППТ, см ² /м ²	0,92 (0,82; 1,04)	0,97 (0,86; 1,01)	0,653

Примечания. АК – аортальный клапан; ВВА – вмешательство на восходящей аорте; КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ППТ – площадь поверхности тела; см² – квадратные сантиметры; ЭПО – эффективная площадь открытия; Ме – медиана; δP – градиент давления; * - по Teichholz.

В госпитальном периоде медиана диаметра тубулярного отдела ВА закономерно была больше после изолированного протезирования ДАК. Диаметры

ВА на остальных уровнях между группами 6 и 7 значимо не различались (таблица 116).

Таблица 116. Диаметры восходящей аорты на разных уровнях на 10-15-е сутки после протезирования ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Признак	Группа		P - уровень (U-критерий Mann-Whitney)
	6 (ПАК) n = 15 Me (25-й; 75-й процентили)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 Me (25-й; 75-й процентили)	
Синусы Вальсальвы, мм	40 (38; 43)	38 (38; 42)	0,595
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	19,9 (18,6; 21,2)	20,0 (18,7; 21,3)	0,902
Синотубулярная зона, мм	40 (38; 42)	38 (36; 41)	0,126
Синотубулярная зона, индекс к ППТ, мм/м ²	19,6 (18,4; 21,1)	19,1 (17,5; 20,2)	0,217
Тубулярный отдел ВА, мм	45 (44; 47)	37 (36; 38)	3,4*10⁻⁵
Тубулярный отдел ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	23,3 (21,2; 24,6)	18,5 (17,5; 19,4)	3,4*10⁻⁵
Уровень отхождения БЦС, мм	37 (36; 38)	37 (36; 38)	0,967
Уровень отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	18,8 (17,7; 20,3)	18,0 (17,6; 18,9)	0,461

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; ВВА – вмешательство на восходящей аорте; м – метры; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ППТ – площадь поверхности тела; Me – медиана; n – число пациентов.

Значимых различий между группами 6 и 7 по выраженности проявлений ХСН в госпитальном периоде получено не было; у всех пациентов наблюдалось значимое снижение ф.кл. ХСН (таблица 117).

Таблица 117. Сердечная недостаточность на момент выписки после протезирования ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Признак	Группа		P – уровень (точный критерий Fisher)
	6 (ПАК) n = 15 n (%)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 n (%)	
ХСН 1 ф.кл.*	15 (100,0%)	14 (93,3%)	0,500
ХСН 2 ф.кл.*	0	1 (6,7%)	0,500
ХСН 3 ф.кл.*	0	0	-
ХСН 4 ф.кл.*	0	0	-

Примечания. ВВА – вмешательство на восходящей аорте; ПАК – протезирование аортального клапана; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ф.кл. – функциональный класс; * – по New York Heart Association.

Отдаленные результаты

В отдаленном послеоперационном периоде было прослежено 100% пациентов. Медиана (25-й; 75-й процентиля) длительности наблюдения у пациентов групп 6 и 7 составили 44 (33; 62) месяца (14-69 месяцев) и 36 (27; 41) месяцев (16-56 месяцев), соответственно ($p = 0,217$, U-критерий Mann-Whitney). На момент обследования в отдаленные сроки после операции все пациенты были живы. Из нефатальных осложнений следует отметить 1 случай повторного вмешательства на ВА после изолированного протезирования АК (в связи с прогрессией расширения ВА была выполнена операция Bentall-De Bono, случай описан в разделе 5.2). Осложнения отдаленного периода у пациентов групп 6 и 7 представлены в таблице 118.

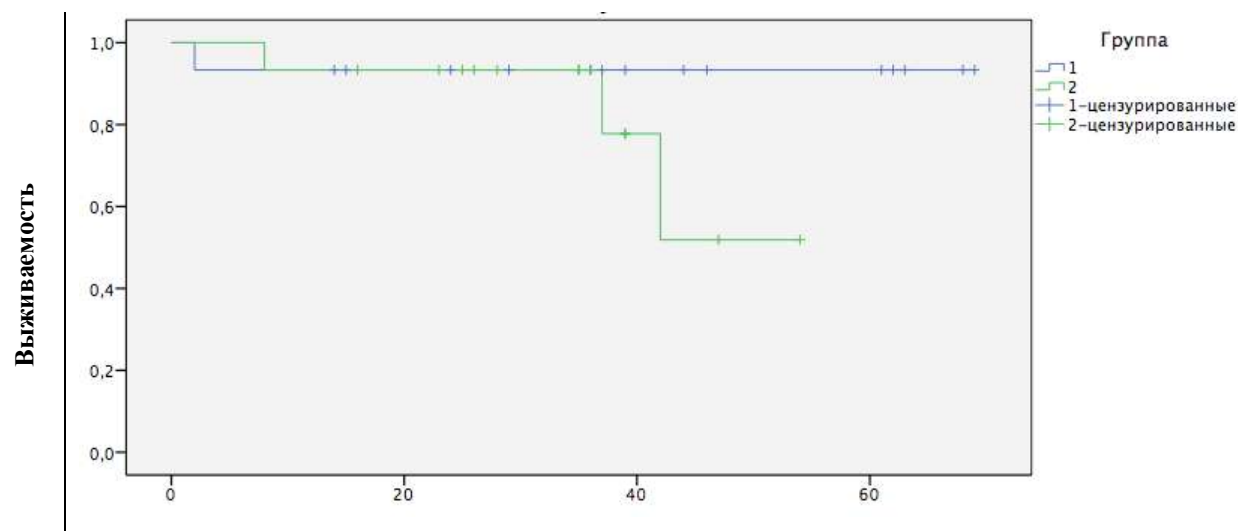
Таблица 118. Отдаленные осложнения протезирования двустворчатого аортального клапана изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Признак	Группа		Р - уровень (точный критерий Fisher)
	6 (ПАК) n = 15 n (%)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 n (%)	
Повторная операция на восходящей аорте или АК	1 (6,7%)	0	0,500
Повторная реваскуляризация	0	0	-
Нарушение мозгового кровообращения / ТИА	1 (6,7%)	3 (20%)	0,598
Инфекционный эндокардит	0	0	-
Инфаркт миокарда	0	0	-
Имплантация ПЭКС	0	0	-
Комплексное неблагоприятное событие	2 (13,3%)	3 (20%)	0,500

Примечания. АК – аортальный клапан; ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Из отдаленных осложнений можно отметить 1 случай транзиторной ишемической атаки и 3 случая ОНМК, два из которых развились на фоне нарушения режима приема назначенной антикоагулянтной терапии пациентами с имплантированными механическими протезами АК. Свобода от неврологических осложнений в отдаленном периоде у пациентов группы 6 составила 64,5% (95% ДИ 56,1%; 73,0%), у больных группы 7 – 45,2% (95% ДИ 37,3%; 53,1%); по данному показателю группы значимо не различались (log rank test, $p = 0,188$). Кривые Kaplan-Meier, характеризующие свободу от ОНМК и/или транзиторных ишемических атак у пациентов групп 6 и 7 в отдаленные сроки после операции, представлены на диаграмме 23.

Группы — Группа 6, 64,5% (56,1%; 73,0%) — Группа 7, 45,2% (37,3%; 53,1%)



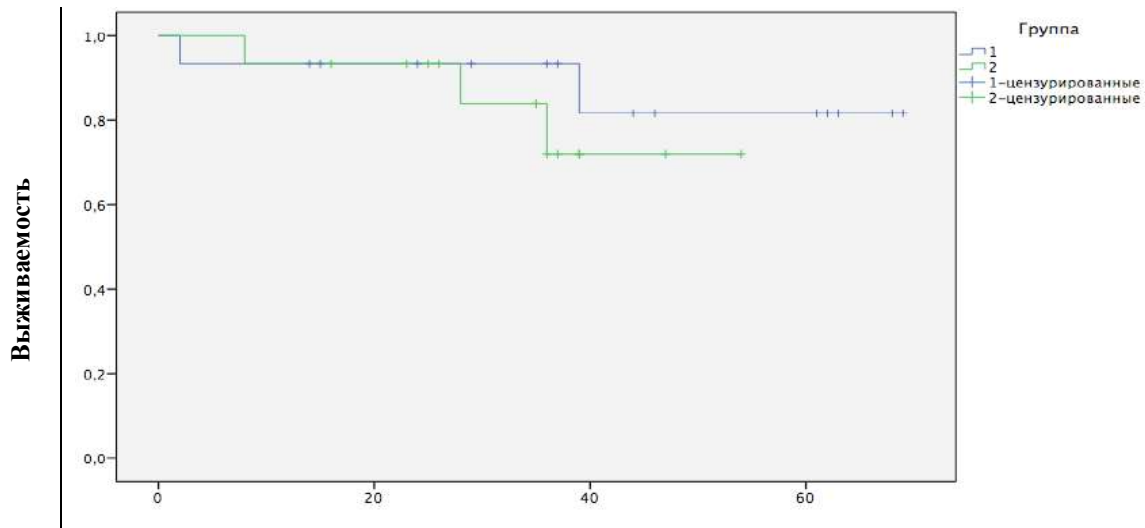
Группы	Время (месяцы)						
	0	12	24	36	48	60	
1	15	14	12	10	5	5	
2	15	14	12	7	1		

Диаграмма 23 - Свобода от нарушения мозгового кровообращения в отдаленном периоде после протезирования ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching) (log rank test, $p = 0,188$).

1 – группа 6 (изолированное протезирование аортального клапана); 2 – группа 7 (протезирование аортального клапана в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты).

Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленном периоде после изолированного протезирования ДАК составила 61,0% (95% ДИ 50,8%; 71,3%), после сочетанного протезирования ДАК с коррекцией расширения ВА – 46,4% (95% ДИ 38,7%; 54,0%); по данному показателю группы значимо не различались (log rank test, $p = 0,489$). Кривые Kaplan-Meier, характеризующие свободу от наступления комплексного неблагоприятного события у пациентов групп 6 и 7 в отдаленном периоде, представлены на диаграмме 24.

Группы — Группа 6, 61,0% (50,8%; 71,3%) — Группа 7, 46,4% (38,7%; 54,0%)



Группы	Время (месяцы)						
	0	12	24	36	48	60	
1	15	14	12	10	5	5	
2	15	14	12	7	1		

Диаграмма 24 - Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленном периоде после протезирования ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching) (log rank test, $p = 0,489$). 1 – группа 6 (изолированное протезирование аортального клапана); 2 – группа 7 (протезирование аортального клапана в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты).

Как и в госпитальном периоде, при ЭхоКГ в отдаленные сроки после операции не было обнаружено значимых различий между группами 6 и 7 по размерам, объемам, выраженности гипертрофии и сократительной функции ЛЖ (таблица 119).

Таблица 119. Эхокардиографические параметры в отдаленном периоде после протезирования ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Признак	Группа		P - уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	6 (ПАК) n = 15 Me (25-й; 75-й процентили)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 Me (25-й; 75-й процентили)	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	13 (12; 14)	13 (12; 14)	0,898
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	12 (11; 13)	11 (10; 12)	0,365
КДО* ЛЖ, мм	135 (107; 145)	117 (112; 132)	0,401
Индекс КДО* ЛЖ, мм/м ²	65,5 (54,7; 73,7)	60,1 (53,1; 67,2)	0,193
Фракция выброса ЛЖ, %	60 (55; 66)	56 (52; 65)	0,401
Масса миокарда ЛЖ, г	264 (221; 307)	251 (209; 282)	0,519
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	132 (119; 155)	134 (106; 140)	0,519
Пиковый δP на протезе АК, мм рт.ст.	23,0 (16,3; 26,5)	22,0 (19,5; 28,3)	0,699

Примечания. АК – аортальный клапан; ВВА – вмешательство на восходящей аорте; КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; Me – медиана; δP – градиент давления; * - по Teichholz.

Значимых различий по проявлениям ХСН в отдаленные сроки после вмешательств между пациентами групп 6 и 7 не было (таблица 120).

Таблица 120. Сердечная недостаточность в отдаленном периоде после протезирования ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Признак	Группа		P – уровень (точный критерий Fisher)
	6 (ПАК) n = 15 n (%)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 n (%)	
ХСН 1 ф.кл.*	12 (80,0%)	7 (46,7%)	0,060
ХСН 2 ф.кл.*	2 (13,3%)	5 (33,3%)	0,390
ХСН 3 ф.кл.*	1 (6,7%)	3 (20,0%)	0,598
ХСН 4 ф.кл.*	0	0	-

Примечания. ВВА – вмешательство на восходящей аорте; ПАК – протезирование аортального клапана; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ф.кл. – функциональный класс; * – New York Heart Association.

В отдаленном периоде, за исключением различий диаметров ВА на уровне ее тубулярного отдела, который у лиц группы 7 подвергался воздействию, не было обнаружено существенных различий между диаметрами аорты на уровнях синусов Вальсальвы, СТС, дистального отдела ВА у пациентов, которым выполнялось протезирование ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения ВА (таблица 121).

Таблица 121. Диаметры восходящей аорты в отдаленном периоде после протезирования ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты (propensity score matching)

Зона восходящей аорты	Группа		Р - уровень (U-критерий Mann- Whitney)
	6 (ПАК) n = 15 Me (25-й; 75-й процентили)	7 (ПАК+ВВА) n = 15 Me (25-й; 75-й процентили)	
Синусы Вальсальвы, мм	41 (39; 43)	38 (37; 42)	0,595
Синусы Вальсальвы, индекс к ППТ, мм/м ²	21,7 (18,9; 22,3)	19,0 (18,2; 20,9)	0,902
Синотубулярная зона, мм	40 (37; 43)	37 (37; 41)	0,126
Синотубулярная зона, индекс к ППТ, мм/м ²	19,9 (17,7; 20,7)	18,5 (18,1; 20,2)	0,217
Тубулярный отдел ВА, мм	47 (46; 49)	41 (38; 43)	0,004
Тубулярный отдел ВА, индекс к ППТ, мм/м ²	25,7 (22,3; 27,3)	19,5 (18,5; 22,4)	0,008
Уровень устья БЦС, мм	38 (32; 38)	36 (34; 38)	0,967
Уровень устья БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	18,4 (14,2; 22,0)	17,7 (17,3; 18,4)	0,461

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; ВВА – вмешательство на восходящей аорте; м – метры; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ППТ – площадь поверхности тела; Me – медиана; n – число пациентов.

5.5 Обсуждение результатов изолированного протезирования двустворчатого аортального клапана, а также протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуccionной пластикой либо протезированием восходящей аорты

Для адекватного планирования хирургического лечения необходимо обладать максимумом информации о пораженной зоне. Обсуждаемым вопросом является целесообразность расширения объема обследования пациентов с ДАК, которым планируется хирургическое лечение – протезирование АК. Известно, что при выполнении стандартной ТТ-ЭхоКГ адекватной визуализации поддается лишь область корня аорты, тогда как ВА большей частью выходит за границы акустического окна. Кроме того, при наличии неравномерного расширения синусов Вальсальвы измерения корня аорты при двумерной ЭхоКГ могут не отражать истинные размеры аорты. S. Muthukkumaran и соавт. сравнили данные измерений ВА, выполненных в процессе ЭхоКГ и МСКТ-ангиографии у 54 пациентов с ДАК, которым планировалось выполнить изолированное протезирование АК. При МСКТ-ангиографии аорты у половины пациентов было выявлено расширение ВА, ранее не обнаруживавшееся; у 25 (46,3%) больных протезирование АК было дополнено вмешательством на ВА [619]. Целесообразным является включение в протокол предоперационного обследования МСКТ-ангиографии у больных с ДАК, требующим коррекции, и расширением ВА ≥ 40 мм.

Наиболее радикальным методом лечения пациентов с пороком АК и пограничным расширением ВА является сочетанная операция протезирования АК и ВА. Как было сказано выше, указания к расширению объема операции существуют лишь относительно пациентов с гемодинамически значимыми нарушениями ДАК [29,369]. Для пациентов с изолированным расширением ВА в пределах 5 см, не имеющих дисплазий соединительной ткани и/или факторов риска неблагоприятных событий, ассоциированных с грудной аортой, на сегодняшний день рекомендуемой является консервативная терапия [29]. Тем не менее, и расширение ВА менее 50 мм сопряжено с риском наступления осложнений. Так, среди пациентов с пограничным (или умеренным) расширением ВА (диаметром 40-

49 мм) ежегодный риск разрыва, расслоения либо внезапной смерти составляет 5-10% [620]. Когорта пациентов с пограничными расширениями ВА и повышенным риском наступления осложнений, ассоциированных с аортой, нуждается в тщательном изучении и модификации факторов риска. В случае комбинации бicuspidального АК, имеющего гемодинамически значимые нарушения функционирования, с расширением ВА ≥ 45 мм, рекомендуется протезирование АК совмещать с коррекцией расширения ВА [29,610]. Есть представление, что любое расширение аорты, даже умеренное, в случае вмешательства на АК должно быть скорректировано максимально радикальным методом. Таких взглядов придерживаются специалисты ряда крупных клиник, в которых выполняется наиболее число вмешательств на ВА, и существует альтернативное видение проблемы. F. Robicsek в начале 1980-х гг. предложил редуционную пластику ВА в качестве замены протезирования аорты [621]. Этот вид коррекции было рекомендовано применять у пациентов высокого риска, для которых даже небольшое удлинение времени операции могло существенно повлиять на развитие периоперационных осложнений. Аортопластику можно дополнять обертыванием ВА участком сосудистого протеза с целью укрепления стенки аорты [622]. Несмотря на кажущуюся нерадикальность и неоднозначность редуционной аортопластики, ряд исследователей приводят данные в пользу безопасности, эффективности редуционной аортопластики и/или экзопротезирования ВА и невысокой встречаемости отдаленных осложнений, ассоциированных с восходящим отделом аорты [499,508,615,623]. Существует персонифицированный подход к коррекции умеренного расширения ВА при протезировании бicuspidального клапана аорты [624]. Показательными представляются результаты метаанализа результатов экзопротезирования ВА, проведенного T. Plonek. В анализ были включены данные 722 пациентов, средняя продолжительность наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде составила 62 месяца. Отдаленная летальность, ассоциированная с ВА, составила 0,3% (2 пациента). У 12 пациентов (1,7%) развился рецидив расширения ВА, 13 больных (1,8%) были оперированы повторно. Все осложнения развивались у

больных, которым не проводилась шовная фиксация экзопротеза к нативной аорте. Автор делает закономерный вывод о безопасности этой хирургической методики, сравнимости ее по эффективности с имплантацией протеза и оправданности ее применения у пациентов с умеренно расширенным восходящим отделом аорты [625]. Эффективная редукционная аортопластика может быть выполнена при соблюдении следующих условий: 1) исходный диаметр ВА ≤ 6 см; 2) диаметр ВА после пластики $< 3,5$ см; 3) расширение ограничено тубулярной частью ВА; 4) исключение синдромных форм АВА; 5) исключение пациентов с АН; 6) фиксация швами протеза, использованного для обертывания аорты; 7) оптимальные кандидаты – пациенты со значимой сопутствующей патологией, для которых критичным может быть увеличение длительности аноксии миокарда, ЭКК и общей продолжительности вмешательства [508,509].

Существенных различий в течении госпитального периода между операциями изолированного протезирования ДАК, протезирования ДАК в сочетании с редукционной аортопластикой и протезированием ВА не наблюдалось. Отмечалась бóльшая потребность в переливании компонентов крови у пациентов, которым выполнялось сочетанное протезирование ДАК и ВА. В отдаленные сроки в нашей когорте пациентов, перенесших изолированное протезирование ДАК либо сочетанное вмешательство с редукционной пластикой ВА, наблюдалось расширение последней с течением времени, однако скорость данного расширения была относительно небольшой. Следует отметить, что медиана скорости расширения тубулярного отдела ВА после изолированного протезирования ДАК (0,7 мм/год) была больше данного показателя в общей популяции (0,1-0,2 мм/год). У пациентов, перенесших протезирование ДАК в сочетании с редукционной пластикой ВА, медиана скорости прироста диаметра ВА составила 0,24 мм/год, что соответствует данной характеристике в общей популяции. Схожие данные были получены S. Peterss и соавт.: в отдаленные сроки (медиана наблюдения 71,9 месяцев, минимальная и максимальная длительность наблюдения, соответственно, 13,9 и 143,8 месяцев) после протезирования восходящего отдела аорты по поводу несемейной несиндромной аневризмы с сохранением зоны синусов Вальсальвы

средняя скорость расширения корня аорты составила 0,41 (0,27 – 0,51) мм/год [626]. В нашем исследовании скорость расширения аорты не зависела от ее исходных размеров, возраста, пола пациента, особенностей исходных нарушений кровотока на АК, а также характеристик функционирования протеза АК в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Данные факты позволяют предположить, как минимум, малозначимый вклад гемодинамических факторов и поставить под сомнение т.н. «постстенотический» генез расширения ВА в исследуемой когорте пациентов. Интересными представляются выявленные ассоциации скорости расширения ВА со степенью исходной АГ, а также с исходным уровнем С-реактивного белка, что согласуется результатами других исследований [227].

В литературе можно встретить исследования, демонстрирующие влияние анатомического варианта ДАК на вероятность осложнений, ассоциированных с ВА. В. J. Sun и соавт. на основании изучения 681 пациента, подвергавшихся хирургическому лечению, разработали упрощенную классификацию ДАК. Все случаи ДАК были поделены на 2 варианта: со сращением коронарных створок (coronary cusp fusion – CCF, 53%) и смешанные варианты (mixed cusp fusion – MCF, 47%). В 31% случаев выполнялось сочетанное вмешательство на восходящей аорте. В группе с ДАК CCF было отмечено преобладание АС (89% vs. 73%, $p < 0,001$) и сочетанных вмешательств на восходящей аорте (38% vs. 26%, $p < 0,001$) (627). В нашей когорте пациентов подобной зависимости обнаружено не было.

Влияние медикаментозной терапии на скорость расширения ВА у лиц с бicuspidальным АК дискутабельно. Так, D. Ohnemus провели ретроспективное когортное исследование 141 взрослого пациента с ДАК и расширением ВА – сравнение пациентов с (38) /без (103) терапии иАПФ. Наблюдение в течение среднего периода 37 лет, Z-score значимо не менялся ($p = 0,64$). Вывод – эффективное влияние иАПФ на замедление расширения ВА у пациентов с ДАК не доказано [628]. E. Girdauskas и соавт. приводят результаты 15-летних наблюдений после протезирования ДАК. Частота повторных вмешательств и неблагоприятных событий, ассоциированных с ВА, оказалась выше в группе пациентов с исходным

ДАК и превалирующей АН [629]. S. Naito и соавт. обследовали группу из 13 пациентов, у которых в отдаленном периоде после протезирования ДАК была выявлена прогрессия расширения ВА, в 9 (69%) случаях потребовавшая протезирования аорты. По данным МРТ, у большинства пациентов наблюдался эксцентричный поток из ЛЖ по направлению к латерально-правой/задне-правой стенке аорты, а также выраженные структурные нарушения стенки аорты (изменение ориентации и разрушение ГМК, накопление основного вещества в ЭЦМ, фрагментация эластических волокон и др.) [27].

На основании проведенного исследования мы можем сделать выводы о сходной эффективности и безопасности редукционной аортопластики и надкоронарного протезирования ВА при хирургическом лечении пациентов с гемодинамически значимым стенозом ДАК и погранично (45-50 мм) расширенной ВА. Мы не обнаружили значимых различий в эффективности и безопасности изолированного протезирования ДАК по поводу АС в сравнении с сочетанной коррекцией аортального порока и расширения ВА 45-50 мм. С учетом выявленных предикторов расширения ВА в отдаленном послеоперационном периоде и различий в скорости прироста диаметра ВА у пациентов с ДАК, требующим протезирования, и погранично расширенной ВА (45-50 мм), при уровне систолического АД $\leq 130-135$ мм рт.ст. одномоментная с ПАК редукционная пластика ВА эффективна и безопасна. Встречаемость ближайших и отдаленных осложнений после изолированного протезирования ДАК и после протезирования ДАК в сочетании с вмешательством на ВА значимо не различается. У пациентов с АГ целесообразным является выполнение протезирования ВА одномоментно с протезированием ДАК. Одномоментное вмешательство на дуге аорты в отсутствие ее значимого расширения при протезировании ДАК и коррекции пограничного расширения ВА нецелесообразно.

Резюме

На сегодняшний день нет однозначного представления об оптимальном объеме коррекции при хирургическом лечении пациентов с гемодинамически

значимыми пороками ДАК и погранично расширенной ВА. Мы проанализировали результаты разных вариантов хирургического лечения больных, относящихся к описанной категории. Первым этапом было выполнено сравнение исходных данных пациентов. Медианы максимального диаметра ВА и ее диаметра на уровне тубулярного отдела был больше у пациентов, которым выполнялось протезирование ВА в сочетании с протезированием АК. Расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы преобладало у пациентов, которым выполнялось изолированное протезирование АК. По другим параметрам ВА, а также эхокардиографическим показателям группы значимо не различались

При изолированном протезировании ДАК интраоперационный этап значимых особенностей не имел. Случаи рестернотомий, периоперационных ИМ и других серьезных осложнений отсутствовали. У 2 (9%) больных в госпитальном периоде наблюдались пароксизмы ФП. Исходное значение риска операции по шкале EuroSCORE II, исходная степень АН и дооперационный уровень гемоглобина влияли на течение госпитального периода. Возраст, пол, ростовесовые показатели, параметры ВА, градиент давления на АК до операции, размеры и ФВ ЛЖ не оказывали значимого воздействия на течение госпитального периода. При ЭхоКГ после операции наблюдались изменения, свидетельствующие об эффективной коррекции порока АК: уменьшение размеров и объемов ЛЖ, степени гипертрофии ЛЖ, небольшой прирост ФВ ЛЖ. Со стороны размеров ВА в госпитальном периоде в сравнении с дооперационными данными наблюдался регресс абсолютных и индексированных к ППТ значений диаметров на уровнях синусов Вальсальвы, СТС и тубулярной части ВА. В отдаленном послеоперационном периоде было прослежено 20 (91%) пациентов; медиана (25-й; 75-й процентиля) продолжительности наблюдения составили 47 (35; 62) месяцев. Летальность в отдаленные сроки после протезирования АК отсутствовала. В одном случае через 39 месяцев после протезирования ДАК в связи с прогрессированием расширения ВА (49 мм → 57 мм) была выполнена операция Bentall-De Bono. Из других осложнений был зарегистрирован 1 случай ОНМК у больного, которому выполнялось протезирование АК механическим протезом. При ЭхоКГ в

отдаленном периоде наблюдался значимый регресс гипертрофии миокарда ЛЖ, существенной же динамики размеров и объемов ЛЖ не отмечалось. При оценке изменений диаметров ВА в отдаленном периоде наблюдался возврат медиан диаметров на уровнях синусов Вальсальвы, СТС и тубулярной части ВА к дооперационным значениям. Также была отмечена умеренная прогрессия диаметра тубулярного отдела ВА по сравнению с результатами измерений ближайшего послеоперационного периода. Медиана (25-й; 75-й процентиля) абсолютного прироста и скорости расширения диаметра аорты в тубулярном отделе составили, соответственно, 2,0 (0,5; 4,0) мм и 0,7 (0,2; 1,6) мм/год. Предиктором расширения тубулярного отдела ВА в отдаленном периоде стал диаметр ВА на данном уровне в ближайшие сроки после операции. Не было выявлено связей процесса расширения ВА в отдаленные сроки после изолированного протезирования АК с исходными индивидуальными характеристиками пациентов, характером кровотока на протезе АК в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Мы провели сравнение результатов хирургического лечения пациентов с ДАК, требующим протезирования, которым в дополнение к коррекции клапанной патологии выполнялись редуцирующая аортопластика (группа 3б) либо НП (группа 3в) ВА. Из исходных параметров ВА у пациентов группы 3б значимо большим оказался диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, в группе 3в – диаметр ВА на уровне отхождения БЦС. По остальным показателям, характеризующим ВА, значимых различий не наблюдалось. Группы не различались по встречаемости, тяжести осложнений основного заболевания и сопутствующей патологии. Длительность ЭКК, аноксии миокарда и глубина гипотермии были больше при выполнении протезирования ДАК в сочетании с протезированием ВА. Течение госпитального периода после протезирования ДАК в сочетании с редуцирующей пластикой или протезированием ВА значимо не различалось. Госпитальная летальность отсутствовала. Существенных различий со стороны показателей размеров, объемов и сократительной способности ЛЖ в госпитальном периоде между группами 3б и 3в обнаружено не было. Была установлена зависимость между посадочным размером и, соответственно, ЭПО протеза АК, и диаметрами

ВА на уровнях синусов Вальсальвы и СТС. В отдаленном послеоперационном периоде было обследовано 44 (81,5%) больных; медиана (25-й; 75-й процентиля) продолжительности наблюдения составили 36 (25; 50) месяцев. На момент осмотра в отдаленном периоде все пациенты группы 3б были живы, в группе 3в было зарегистрировано 2 летальных исхода, через 16 и 38 месяцев после операции. Отдаленная выживаемость оказалась худшей в группе больных, перенесших протезирование АК в сочетании с НП ВА (log rank test, $p = 0,028$). Значимых различий по частоте наступления комплексного неблагоприятного события между группами 3б и 3в обнаружено не было (log rank test, $p = 0,633$). При сравнении параметров ВА в отдаленном периоде медианы диаметров аорты на всех уровнях преобладали у больных, перенесших протезирование ДАК в сочетании с редуцированной пластикой ВА. В отдаленном периоде после протезирования ДАК в сочетании с редуцированной пластикой ВА был выявлен прирост диаметра ВА на уровне ее тубулярного отдела, медиана (95% ДИ среднего) прироста диаметра за весь период наблюдения составили 1,0 (0,46-3,02) мм. У 1 пациента скорость расширения ВА составила 4,32 мм/год, еще у двоих – 2,3 мм/год, у остальных прослеженных больных прирост диаметра ВА не превышал 1 мм либо отсутствовал. Медиана (95% ДИ среднего) скорости прироста диаметра тубулярного отдела ВА составили 0,24 (0,11-1,10) мм/год. Из однофакторных линейных регрессионных моделей группы 3б были выявлены 2 значимых предиктора расширения тубулярного отдела ВА в отдаленном периоде: исходный уровень АД и исходный уровень С-реактивного белка в плазме крови. Не было выявлено связей скорости расширения ВА в отдаленные сроки после редуцированной пластики в сочетании с протезированием АК с исходными параметрами ВА и АК, особенностями функционирования протеза АК, степенью редукции ВА, а также параметрами ВА в ближайшие сроки после коррекции. Типы сращения створок АК не влияли на скорость прироста диаметра ВА. Из однофакторной логистической регрессионной модели группы 3б для признака скорости прироста тубулярного отдела ВА 2 мм и более в течение 12 месяцев был выявлен единственный значимый предиктор – исходный уровень АД. Пороговым значением систолического АД до

операции, по достижении которого возрастает риск прогрессии расширения ВА в отдаленные сроки после редукционной аортопластики, является параметр 138 мм рт.ст.

Для проведения сравнительного анализа результатов применения различных подходов к лечению больных с гемодинамически значимым пороком ДАК и пограничным расширением ВА была проведена псевдорандомизация методом propensity score matching с формированием двух групп больных и последующим попарным сравнением. Из групп пациентов, которым выполнялось изолированное протезирование ДАК либо в сочетании с коррекцией расширения ВА было отобрано 15 соответствующих друг другу пар, из которых, соответственно, были сформированы исследуемые группы: группа 6 (изолированное протезирование ДАК) и группа 7 (протезирование ДАК в сочетании с коррекцией расширения ВА). Общая продолжительность хирургических вмешательств, длительность ЭКК и аноксии миокарда между группами 6 и 7 значимо не различались. В госпитальном периоде у пациентов, перенесших сочетанное вмешательство на АК и ВА, наблюдались статистически незначимо более высокие максимальные уровни СРБ и фибриногена. В ближайшем послеоперационном периоде не было обнаружено значимых различий между группами 6 и 7 по показателям, характеризующим размеры, объемы полостей сердца, степень гипертрофии и сократительную функцию ЛЖ; наблюдалось закономерное преобладание медианы диаметра ВА в ее тубулярном отделе у больных, перенесших изолированное протезирование ДАК, по сравнению с пациентами, которым в дополнение к ПАК выполнялась коррекция пограничного расширения ВА. В отдаленном послеоперационном периоде было прослежено 100% пациентов; медиана (25-й; 75-й перцентили) длительности наблюдения у пациентов групп 6 и 7 составили 44 (33; 62) месяца (14-69 месяцев) и 36 (27; 41) месяцев (16-56 месяцев), соответственно ($p = 0,217$, U-критерий Манн-Whitney). На момент контрольного обследования все пациенты были живы. Свобода от ОНМК либо транзиторной ишемической атаки в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов группы 6 составила 64,5% (95% ДИ 56,1%; 73,0%), у больных группы 7 – 45,2% (95% ДИ 37,2%; 53,1%); по данному

показателю группы значимо не различались (log rank test, $p = 0,188$). Свобода от наступления комплексного неблагоприятного события в отдаленном периоде у пациентов группы 6 составила 61,0% (95% ДИ 50,8%; 71,3%), у больных группы 7 – 46,4% (95% ДИ 38,7%; 54,0%); по данному показателю группы значимо не различались (log rank test, $p = 0,489$). При ЭхоКГ в отдаленном периоде, как и в ближайшие сроки после операции, не было обнаружено значимых различий между группами 6 и 7 по показателям, характеризующим размеры, объемы, степень гипертрофии и сократительную функцию ЛЖ. Были получены закономерные значимые различия диаметров ВА на уровне ее тубулярного отдела, обусловленные наличием или отсутствием факта вмешательства на ВА. Не было обнаружено значимых различий между диаметрами аорты на уровнях синусов Вальсальвы, СТС, дистального отдела ВА у пациентов, которым выполнялось протезирование ДАК изолированно либо в сочетании с коррекцией расширения ВА.

В нашем исследовании исходные параметры грудной аорты, возраст, пол пациентов, особенности исходных нарушений кровотока на АК и характеристики протезов АК в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде не влияли на прогрессию расширения ВА. Это позволяет предположить, как минимум, малозначимый вклад гемодинамических факторов и поставить под сомнение т.н. «постстенотический» генез расширения ВА в исследуемой когорте пациентов. Интересными представляются выявленные ассоциации скорости расширения ВА со степенью исходной АГ, а также с исходным уровнем С-реактивного белка. На основании проведенного исследования мы можем сделать выводы о сходной эффективности и безопасности редуцированной аортопластики и надкоронарного протезирования ВА в случаях хирургического лечения пациентов с гемодинамически значимым стенозом ДАК и погранично (45-50 мм) расширенной ВА. Также мы не обнаружили значимых различий в эффективности и безопасности изолированного протезирования ДАК по поводу АС в сравнении с сочетанной коррекцией аортального порока и пограничного расширения ВА. С учетом выявленных предикторов расширения ВА в отдаленном послеоперационном периоде и различий в скорости прироста диаметра ВА у пациентов с ДАК,

требующим протезирования, и погранично (45-50 мм) расширенной ВА, у пациентов с уровнем систолического АД $\leq 130-135$ мм рт.ст. одномоментная с ПАК редуционная пластика ВА эффективна и безопасна. Встречаемость ближайших и отдаленных осложнений после изолированного протезирования ДАК и после протезирования ДАК в сочетании с вмешательство на ВА значимо не различается. У пациентов с АГ целесообразным является выполнение протезирования ВА одномоментно с протезированием ДАК. Одномоментное вмешательство на дуге аорты при протезировании ДАК и коррекции пограничного расширения ВА не является целесообразным.

Глава 6. Этиопатогенетические аспекты несиндромного несемейного патологического расширения восходящей аорты

6.1. Факторы риска, морфофункциональные характеристики аортального клапана и расширение восходящей аорты

В течение жизни человека аорта во всех отделах прогрессивно расширяется; скорость ее расширения составляет около 0,9 мм/10 лет у мужчин и 0,7 мм/10 лет у женщин [630]. Расширения аорты разной степени преобладают у мужчин. АВА – наиболее часто встречающееся заболевание среди патологических расширений грудной аорты [631]. Это крайне серьезное и потенциально летальное состояние, в большинстве случаев клинически никак себя не проявляющее. Внедрение в широкую практику комплексного обследования с применением современных диагностических методик, включающих ЭхоКГ, МСКТ аорты с контрастированием и синхронизацией с ЭКГ с построением двумерных и трехмерных моделей аорты, позволило улучшить выявляемость этой патологии и, соответственно, направить определенную когорту пациентов на хирургическое лечение [632]. Тем не менее, нерешенными остаются следующие задачи: поиск медикаментозных и немедикаментозных методов воздействия на пациента с расширением ВА с целью остановки или замедления прогрессии этого расширения, отбор для «профилактического» хирургического лечения пациентов с расширением ВА, не требующих хирургического вмешательства в соответствии с действующими рекомендациями, наблюдение пациентов с заболеваниями грудной аорты в ближайшие и отдаленные сроки после хирургической коррекции с учетом патогенетических особенностей их заболевания.

Причины патологического расширения ВА можно разделить на 2 группы – «внешние» и «внутренние». В качестве «внутренних» факторов обозначены причины, относящиеся непосредственно к стенке аорты, а в группу внешних включены причины, опосредованно влияющие на структуру и размеры данного отдела аорты (таблица 122).

Таблица 122. Этиологические факторы расширения восходящей аорты

«Внутренние»	«Внешние»
<p>«Модифицируемые»</p> <ul style="list-style-type: none"> - ускоренный апоптоз гладкомышечных клеток стенки аорты - приобретенные нарушения функционирования сигнальных путей, обеспечивающих взаимодействия клеток стенки аорты - инфекционное, грибковое поражение стенки аорты - атеросклеротическое поражение 	<p>«Модифицируемые»</p> <ul style="list-style-type: none"> - уровень систолического артериального давления - частота сердечных сокращений
<p>«Немодифицируемые»</p> <ul style="list-style-type: none"> - наследственные нарушения строения соединительной ткани - генетически обусловленные нарушения функционирования сигнальных путей, обеспечивающих взаимодействия клеток стенки аорты - генетически обусловленные нарушения структуры белков внеклеточного матрикса стенки аорты - злокачественное поражение стенки аорты 	<p>«Немодифицируемые»</p> <ul style="list-style-type: none"> - структура потока крови в восходящей аорте, обусловленная морфологией аортального клапана - взаимная конфигурация клапанно-аортального комплекса и остальных отделов грудной аорты

При сравнении факторов риска аортопатий у пациентов исследования I (несемейная несиндромная аневризма ВА) и исследования II (ДАК в сочетании с погранично расширенной ВА) были получены следующие результаты. Около трех четвертей обеих когорт составили мужчины, по возрасту и половому составу группы не различались. Более тяжелая АГ наблюдалась у больных с аневризмами ВА. Семейный анамнез аневризм и расслоений аорты имелся лишь у двух больных исследования I. 56 (46,7%) пациентов исследования I имели врожденную аномалию – двустворчатый либо моностворчатый АК. Среди пациентов исследования I преобладали пациенты с АН. По встречаемости других факторов риска ССЗ (курение, ХОБЛ, ИБС, СД) пациенты с аневризмами и пограничными расширениями ВА значимо не различались (таблица 123).

Таблица 123. Факторы риска расширения восходящей аорты и особенности пациентов исследований I и II (I)

Признак	Исследование I Аневризма ВА (n = 120) n (%)	Исследование II Расширение ВА (n = 75) n (%)	P - уровень (точный критерий Fisher)
Мужчины	93 (77,5)	56 (74,7)	0,729
Семейный анамнез аневризм, РА и ВС	2 (1,7)	0	0,524
Аномалия строения АК*	56 (46,7)	75 (100,0)	<1,0*10⁻⁶
Пиковый δP АК ≥ 40 мм рт.ст.	35 (29,2)	61 (81,3)	<1,0*10⁻⁶
Преобладающий аортальный стеноз	19 (15,8)	44 (58,7)	<1,0*10⁻⁶
Преобладающая аортальная недостаточность	69 (57,5)	10 (13,3)	<1,0*10⁻⁶
Комбинированный порок АК	32 (26,7)	21 (28,0)	0,869
Аневризма нисходящей аорты	5 (4,1,7)	1 (1,3)	0,409
Курение	33 (27,5)	30 (40,0)	0,084
Хроническая обструктивная болезнь легких	11 (9,1,7)	9 (12,0)	0,629
Ишемическая болезнь сердца	28 (23,3)	17 (22,7)	0,530
Сахарный диабет	12 (10,0)	10 (13,3)	0,493

Примечания. АК – аортальный клапан; ВА – восходящая аорта; ВС – внезапная смерть; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; РА – расслоение аорты; САД – систолическое артериальное давление; n – число пациентов; δP – градиент давления; * - врожденный двустворчатый или моностворчатый аортальный клапан.

За исключением морфофункциональных характеристик АК и исходного уровня систолического АД в покое, пациенты исследований I и II (с аневризмами и пограничными расширениями ВА) по встречаемости основных факторов риска расширения ВА не отличались (таблица 124).

Таблица 124. Факторы риска расширения восходящей аорты и особенности пациентов исследований I и II (II)

Признак	Исследование I (аневризма ВА) n = 120 М (95% ДИ среднего)	Исследование II (расширение ВА) n = 75 М (95% ДИ среднего)	Разница (95% ДИ)	P – уровень (U-критерий Mann- Whitney)
Возраст, лет	54,8 (51,7; 58,0)	57,6 (54,3; 60,9)	-1,8 (-5,1; 1,5)	0,490
Исходный уровень сАД, мм рт.ст.	131 (127; 134)	127 (123; 130)	3,9 (0,3; 7,2)	0,047
Индекс массы тела	27,7 (26,5; 28,8)	27,7 (26,3; 29,1)	0,1 (-1,2; 1,5)	0,794
Площадь поверхности тела, м ²	2,0 (1,9; 2,1)	2,0 (1,9; 2,0)	0,04 (-0,02; 0,10)	0,394
Исходный уровень С- реактивного белка, мг/л	5,6 (2,8; 8,4)	3,7 (2,4; 4,9)	1,9 (-1,6; 5,4)	0,966
Исходный уровень креатинина, мкмоль/л	88,6 (80,4; 96,8)	84,1 (79,1; 89,2)	5,3 (-1,3; 11,9)	0,280
Пиковый δP на аортальном клапане, мм рт.ст.	35 (27; 44)	80 (68; 92)	-45 (-55; -35)	<1,0*10⁻⁶
Аортальная регургитация, степень	2,0 (1,8; 2,3)	1,4 (1,1; 1,8)	0,8 (0,5; 1,1)	2,0*10⁻⁶

Примечания. ВА – восходящая аорта; ДИ – доверительный интервал; м² – квадратные метры; м/с – метры в секунду; мг/л – миллиграммов на литр; мкмоль/л – микромоль на литр; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; сАД – систолическое артериальное давление; М – среднее; n – число пациентов; δP – градиент давления.

У пациентов с преобладающей АН наблюдалось значимое расширение ВА как на уровне корня, так и тубулярного отдела ВА. При преобладающем АС зона максимального расширения ВА локализовалась преимущественно дистальнее СТС. Объяснением данных различий может быть гемодинамический эффект АС, прежде всего, у пациентов с ДАК, проявляющегося в формировании локальных зон повышенного напряжения сдвига стенки ВА, в дальнейшем трансформирующиеся в зоны патологического расширения [26,633]. Наблюдалась положительная корреляция между степенью расширения ВА на уровне корня аорты и степенью АН, и отрицательная – между степенью расширением ВА в той же зоне и пиковым градиентом на АК. В данную картину укладывается отрицательная корреляция между показателем относительной толщины стенки ЛЖ и степени выраженности

расширения корня аорты. Возраст значимо коррелировал лишь с индексированным к ППТ диаметром ВА на уровне отхождения БЦС и диаметром дуги аорты (таблица 125).

Таблица 125. Корреляционные связи между параметрами восходящей аорты и исходными характеристиками пациентов исследований I и II

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции Spearman (ρ)	P-уровень
Максимальный диаметр ВА (любой уровень)	Относительная толщина стенки ЛЖ	-0,352	$<1,0*10^{-6}$
	Пиковый градиент давления на АК	-0,496	$<1,0*10^{-6}$
	Степень аортальной недостаточности	0,400	$<1,0*10^{-6}$
	Дегенеративные изменения АК	-0,608	$<1,0*10^{-6}$
Диаметр фиброзного кольца аортального клапана	Рост	0,514	$<1,0*10^{-6}$
	Относительная толщина стенки ЛЖ	-0,463	$<1,0*10^{-6}$
	Пиковый градиент давления на АК	-0,382	$<1,0*10^{-6}$
	Степень аортальной недостаточности	0,320	$5,0*10^{-6}$
	Дегенеративные изменения АК	-0,308	$1,2*10^{-6}$
	Возраст	-0,303	$1,7*10^{-5}$
Диаметр ВА на уровне синусов Вальсальвы	Относительная толщина стенки ЛЖ	-0,485	$<1,0*10^{-6}$
	Пиковый градиент давления на АК	-0,596	$<1,0*10^{-6}$
	Степень аортальной недостаточности	0,490	$<1,0*10^{-6}$
	Диаметр на уровне ФК АК	0,548	$<1,0*10^{-6}$
	Дегенеративные изменения АК	-0,622	$<1,0*10^{-6}$
Диаметр ВА на уровне синотубулярного соединения	Относительная толщина стенки ЛЖ	-0,491	$<1,0*10^{-6}$
	Пиковый градиент давления на АК	-0,573	$<1,0*10^{-6}$
	Степень аортальной недостаточности	0,489	$<1,0*10^{-6}$
	Диаметр на уровне ФК АК	0,482	$<1,0*10^{-6}$
	Дегенеративные изменения АК	-0,645	$<1,0*10^{-6}$
Диаметр ВА на уровне тубулярного отдела ВА	Дегенеративные изменения АК	-0,274	$1,09*10^{-4}$
Диаметр ВА на уровне отхождения БЦС, индекс к ППТ	Возраст	0,223	0,002
Диаметр грудной аорты на уровне дуги, индекс к ППТ	Возраст	0,273	$2,9*10^{-3}$

Примечания. АК – аортальный клапан; БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; ЛЖ – левый желудочек; ППТ – площадь поверхности тела; СВ – синусы Вальсальвы; СТС – синотубулярное соединение; ФК – фиброзное кольцо.

В когорте пациентов с ДАК лица с аневризмами ВА в сравнении с больными с погранично расширенной ВА отличались меньшим пиковым градиентом давления на АК. Наиболее частым вариантом ДАК был тип “L-R”, намного реже встречались типы “R-N” и “L-N”. У четырех больных исследования I и пяти, вошедших в исследование II, был выявлен моностворчатый АК (диаграмма 25). Различий по встречаемости различных типов ДАК между пациентами исследований I и II выявлено не было, равно как и по вышеупомянутым факторам риска патологии грудной аорты (таблицы 126, 127, диаграмма 25).

Таблица 126. Факторы риска расширения восходящей аорты и особенности пациентов с двустворчатым аортальным клапаном (I)

Признак	Исследование I (Аневризма ВА, только ДАК) n = 56 n (%)	Исследование II (ДАК + расширение ВА) n = 75 n (%)	P - уровень (точный критерий Fisher)
Мужчины	46 (82,1)	56 (74,7)	0,396
Семейный анамнез аневризм, РА и ВС	1 (1,8)	0	0,427
Пиковый δP АК ≥ 40 мм рт.ст.	32 (57,1)	61 (81,3)	0,003
Преобладающий аортальный стеноз	18 (32,1)	44 (58,7)	0,003
Преобладающая аортальная недостаточность	13 (23,2)	10 (13,3)	0,167
Комбинированный порок АК	25 (44,6)	21 (28,0)	0,064
ДАК тип L-R*	45 (80,4)	54 (72,0)	0,309
ДАК тип R-N*	4 (7,1)	10 (13,3)	0,392
ДАК тип L-N*	3 (5,4)	3 (4,0)	0,514
ДАК тип 0*	0	3 (4,0)	0,260
Моностворчатый АК	4 (7,1)	5 (6,7)	0,578
Аневризма нисходящей аорты	2 (3,6)	1 (1,3)	0,576
Курение	14 (25,0)	30 (40,0)	0,093
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (8,9)	9 (12,0)	0,776
Ишемическая болезнь сердца	10 (17,9)	17 (22,7)	0,523
Сахарный диабет	4 (7,1)	10 (13,3)	0,392

Примечания. АК – аортальный клапан; ВА – восходящая аорта; ВС – внезапная смерть; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; РА – расслоение аорты; САД – систолическое артериальное давление; n – число пациентов; δP – градиент давления.

Таблица 127. Факторы риска расширения восходящей аорты и особенности пациентов исследований I и II с двустворчатым аортальным клапаном (II)

Признак	Исследование I (Аневризма ВА, только ДАК) n = 56 М (95% ДИ среднего)	Исследование II (ДАК + расширение ВА) n = 75 М (95% ДИ среднего)	Разница (95% ДИ)	P – уровень (U-критерий Mann- Whitney)
Возраст, лет	53 (49; 57)	58 (54; 61)	-4,7 (-8,6; - 0,7)	0,036
Исходный уровень систолического АД, мм рт.ст.	128 (123; 133)	127 (123; 130)	0,4 (-3,4; 4,3)	0,950
Индекс массы тела	28,3 (26,7; 29,9)	27,7 (26,3; 29,1)	0,1 (-1,5; 1,7)	0,865
Исходный уровень С- реактивного белка, мг/л	6,7 (1,8; 11,6)	3,7 (2,4; 4,9)	3,0 (-1,5; 7,5)	0,765
Исходный уровень креатинина, мкмоль/л	84,4 (77,6; 91,2)	84,1 (79,1; 89,2)	1,0 (-4,5; 6,5)	0,765
Пиковый градиент давления на аортальном клапане, мм рт.ст.	57 (40; 66)	80 (68; 92)	-26,8 (-39,6; -13,9)	0,0002
Аортальная недостаточность, степень	1,5 (1,1; 2,0)	1,4 (1,1; 1,8)	0,3 (-0,1; 0,7)	0,084

Примечания. АД – артериальное давление; ВА – восходящая аорта; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; ДИ – доверительный интервал; м/с – метры в секунду; мг/л – миллиграммы на литр; мкмоль/л – микромоль на литр; мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба; М – среднее.

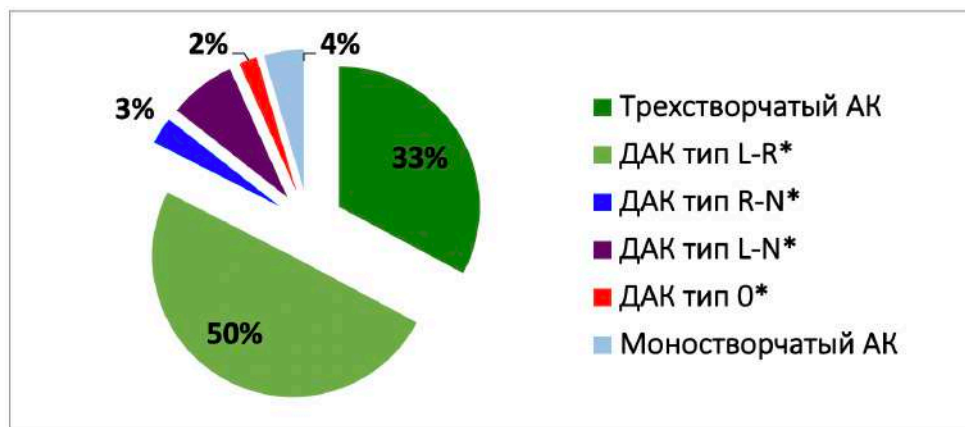


Диаграмма 25 - Аномалии формирования аортального клапана при аневризме и пограничном расширении восходящей аорты (исследования I+II, n = 195). АК – аортальный клапан; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; * - по классификации Н.-Н. Sievers и С. Schmidtke [176].

Среди всех пациентов, включенных в диссертационное исследование, больные с преобладающей АН отличались значимо бóльшим расширением ВА на уровнях СВ, СТС и тубулярного отдела ВА. При сравнении участников исследования I (аневризмы ВА) внутри когорты лица с АН отличались бóльшими диаметрами только на уровне корня аорты и абсолютными значениями диаметра тубулярного отдела ВА. У пациентов исследования II (ДАК + пограничное расширение ВА) при их сравнении внутри когорты по тому же принципу значимые отличия наблюдались исключительно по параметрам корня аорты (таблица 128).

Таблица 128. Исходные параметры восходящей аорты у пациентов исследований I+II с разными видами нарушения функции аортального клапана

Зона аорты	Исследование I+II (аневризма + расширение ВА)			P – уровень (критерий Kruskal- Wallis)
	Аортальный стеноз n = 64 M (95% ДИ среднего)	Аортальная недостаточность n = 79 M (95% ДИ среднего)	Комбинированный аортальный порок n = 52 M (95% ДИ среднего)	
D, уровень фиброзного кольца АК, мм	25 (24; 26)	27 (26; 28)	28 (27; 29)	1,0*10⁻⁶
Индекс к ППТ D, уровень фиброзного кольца АК, мм/м ²	12,7 (12,3; 13,1)	13,5 (13,2; 13,9)	13,7 (13,1; 14,2)	2,31*10⁻⁴
Индекс к росту D, уровень фиброзного кольца АК, мм/м ²	14,6 (14,3; 14,9)	15,5 (15,3; 15,8)	15,7 (15,2; 16,2)	6,0*10⁻⁶
D, уровень синусов Вальсальвы, мм	41 (39; 44)	53 (51; 56)	46 (44; 49)	<1,0*10⁻⁶
Индекс к ППТ D, уровень синусов Вальсальвы, мм/м ²	21,2 (20,0; 22,3)	26,7 (25,6; 27,8)	23,0 (21,8; 24,2)	<1,0*10⁻⁶
Индекс к росту D, уровень синусов Вальсальвы, мм/м ²	24,3 (23,0; 25,5)	30,8 (29,6; 32,0)	26,4 (25,1; 27,6)	<1,0*10⁻⁶
D, уровень СТС, мм	40 (38; 42)	52 (50; 54)	46 (44; 49)	<1,0*10⁻⁶
Индекс к ППТ D, уровень СТС, мм/м ²	20,5 (19,4; 21,7)	25,9 (24,9; 26,9)	22,9 (21,5; 24,2)	<1,0*10⁻⁶
Индекс к росту D, уровень СТС, мм/м ²	23,5 (22,4; 24,6)	29,9 (28,7; 31,0)	26,3 (24,8; 27,8)	<1,0*10⁻⁶
D, уровень тубулярной части ВА, мм	52 (50; 53)	56 (53; 58)	54 (52; 56)	0,011

Индекс к ППТ D, уровень тубулярной части ВА, мм/м ²	26,5 (25,4; 27,6)	28,2 (26,4; 29,9)	26,8 (25,5; 28,1)	0,212
Индекс к росту D, уровень тубулярной части ВА, мм/м ²	30,4 (29,4; 31,4)	32,2 (30,6; 33,9)	30,8 (29,4; 32,1)	0,129
D, уровень отхождения БЦС, мм	40 (39; 41)	39 (38; 41)	39 (37; 40)	0,533
Индекс к ППТ D, уровень отхождения БЦС, мм/м ²	20,6 (19,8; 21,5)	19,8 (18,8; 20,8)	19,3 (18,3; 20,3)	0,321
Индекс к росту D, уровень отхождения БЦС, мм/м ²	23,6 (22,8; 24,4)	22,7 (21,8; 23,5)	22,0 (21,2; 22,9)	0,041
D, уровень дуги аорты, мм	33 (32; 35)	34 (33; 35)	34 (32; 35)	0,751
Индекс к ППТ D, уровень дуги аорты, мм/м ²	17,2 (16,3; 18,1)	17,2 (16,4; 17,9)	16,9 (15,9; 17,9)	0,941
Индекс к росту D, уровень дуги аорты, мм/м ²	19,6 (18,8; 20,5)	19,7 (19,0; 20,4)	19,3 (18,4; 20,2)	0,905

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; ДИ – доверительный интервал; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ППТ – площадь поверхности тела; СТС – синотубулярное соединение; D – диаметр; М – среднее; n – число пациентов.

Актуальным вопросом является риск прогрессии расширения зон ВА, не подвергавшихся хирургической коррекции. На сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос о целесообразности расширения объема вмешательства на дугу аорты при ее нормальном или умеренно увеличенном диаметре в случае вмешательства на ВА. Главным критерием, на который рекомендуется опираться при выборе объема хирургической коррекции, является абсолютное значение диаметра аорты. В литературе приводится достаточно много данных в пользу целесообразности ограниченного подхода к хирургической коррекции аневризмы ВА. С другой стороны, имеются данные об определенной доле пациентов, у которых в отдаленные сроки после протезирования ВА развивались осложнения, ассоциированные с нативными участками грудной аорты. Второй зоной ВА, одномоментное протезирование которой может обсуждаться при вмешательстве на тубулярном отделе ВА, является зона синусов Вальсальвы. В рекомендациях ESC по диагностике и лечению заболеваний грудной аорты имеются однозначные указания лишь по предпочтительному протезированию

синусов Вальсальвы при вмешательстве на ВА у лиц с дисплазией соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данло IV типа, Лойеса-Дитца). Рекомендации по данному вопросу применительно к лицам с несемейной несиндромной аортопатией отсутствуют. 83 пациентам исследования I (хирургическое лечение несемейной несиндромной аневризмы ВА), выполнялось изолированное вмешательство на ВА. В отдаленном периоде мы не обнаружили существенных изменений размеров зон ВА, которые не подвергались коррекции (дистальная часть ВА – зона отхождения БЦС, и проксимальный отдел дуги аорты) по сравнению с дооперационными данными (таблица 129).

Таблица 129. Динамика размеров дистальной части восходящего отдела и дуги аорты у пациентов исследования I

Зона аорты	Исследование I (ПАК + протезирование ВА) n = 83			P – уровень (критерий Wilcoxon) (различия A-B)	P – уровень (критерий Wilcoxon) (различия B-C)
	До операции (A) M (95% ДИ среднего)	Госпитальный период (B) M (95% ДИ среднего)	Отдаленный период (C) M (95% ДИ среднего)		
Зона отхождения БЦС, мм	38 (36; 39)	37 (35; 38)	36 (35; 38)	0,439	0,652
Зона отхождения БЦС, индекс к ППТ, мм/м ²	18,2 (17,3; 19,0)	17,7 (16,9; 18,5)	17,5 (16,6; 18,3)	0,247	0,480
Зона отхождения БЦС, индекс к росту, мм/м	21,6 (20,7; 22,4)	21,0 (20,2; 21,9)	20,8 (19,9; 21,7)	0,315	0,478
Дуга аорты, мм	33 (32; 34)	-	33 (32; 35)	-	0,059
Дуга аорты, индекс к ППТ, мм/м ²	16,0 (15,2; 16,8)	-	16,1 (15,4; 16,9)	-	0,215
Дуга аорты, индекс к росту, мм/м	18,9 (18,1; 19,7)	-	19,2 (18,4; 19,9)	-	0,067

Примечания. БЦС – брахиоцефальный ствол; ВА – восходящая аорта; ДИ – доверительный интервал; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; ПАК – протезирование аортального клапана; ППТ – площадь поверхности тела; М – среднее; n – число пациентов.

35 пациентам исследования I (хирургическое лечение несемейной несиндромной аневризмы ВА) выполнялась операция протезирования АК в

сочетании с протезированием тубулярного отдела ВА; вмешательство на корне аорты не производилось. Мы оценили колебания диаметра ВА на уровне синусов Вальсальвы в данной когорте пациентов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах. По результатам визуализирующих исследований, в ближайшем послеоперационном периоде отмечалось некоторое уменьшение диаметра корня аорты в данной когорте больных. Данный факт может быть объяснен как минимум двумя причинами. Первая – наложение швов на ФК АК, которыми фиксировался протез АК, в ряде случаев проводилось с проведением их и оставлением тефлоновых прокладок со стороны аорты, что способствует гофрированию зоны синусов Вальсальвы и уменьшению диаметра корня аорты. Вторая причина – при выполнении супракоронарного протезирования ВА, как правило, используется сосудистый протез меньшего диаметра, чем размер корня аорты, а формирование проксимального анастомоза производится приблизительно на уровне СТС, что влечет за собой захват в шов стенки аорты, относящейся к области синусов Вальсальвы. Эта манипуляция также способствует уменьшению диаметра зоны корня аорты. В отдаленном периоде в данной когорте пациентов не было отмечено существенной прогрессии размеров корня аорты (таблица 130).

Таблица 130. Динамика размеров корня аорты у пациентов исследования I с аневризмой тубулярного отдела восходящей аорты

Зона аорты	Исследование I (ПАК + НП ВА) n = 35			P – уровень (критерий Wilcoxon) (различия А-В)	P – уровень (критерий Wilcoxon) (различия В-С)
	До операции (А) Me (25-й; 75-й перцентили)	Госпитальный период (В) Me (25-й; 75-й перцентили)	Отдаленный период (С) Me (25-й; 75-й перцентили)		
Диаметр на уровне СВ, мм	43 (40; 45)	38 (36; 40)	39 (36; 44)	$1,52 \cdot 10^{-4}$	0,223
Индекс к ШПТ диаметра на уровне СВ, мм/м ²	22,4 (20,5; 24,5)	20,7 (17,4; 22,1)	19,8 (17,9; 23,9)	$5,0 \cdot 10^{-5}$	0,220

Индекс к росту диаметра на уровне СВ, мм/м ²	25,0 (23,5; 27,4)	22,3 (20,5; 24,1)	23,0 (21,0; 25,2)	1,23*10⁻⁴	0,186
---	--------------------------	-------------------	-------------------	-----------------------------	-------

Примечания. ВА – восходящая аорта; м² – квадратные метры; мм – миллиметры; НП – надкоронарное протезирование; ПАК – протезирование аортального клапана; ППТ – площадь поверхности тела; СВ – синусы Вальсальвы; Ме – медиана; n – число пациентов.

Как упоминалось в главах 3 и 5, не наблюдалось значимых отличий по встречаемости осложнений, ассоциированных с грудной аортой, между когортами пациентов, которым выполнялось изолированное протезирование ВА либо сочетанное вмешательство на ВА и дуге аорты. С учетом полученных результатов об отсутствии значимой прогрессии размеров восходящего отдела и дуги аорты в зонах, не подвергавшихся хирургической коррекции при средних сроках наблюдения 3,5 года, можно сделать вывод о нецелесообразности расширения объема вмешательства на данные зоны при отсутствии их значимого расширения (в пределах 45 мм для уровня синусов Вальсальвы и 40 мм для дистальной части восходящего отдела и дуги аорты) у пациентов с несемейной несиндромной аневризмой ВА.

6.2. Гистологические характеристики стенки восходящей аорты при ее расширении различной степени

При патогистологическом исследовании стенки аорты пациентов с несемейной несиндромной аневризмой ВА более чем в половине случаев был выявлен кистозный медианекроз аорты либо изолированно, либо в сочетании с атеросклеротическими изменениями. У 15% больных обнаруживались изменения, характерные для атеросклеротического поражения; у 1% – признаки дисбаланса структуры меди. Интересной находкой представляется достаточно большая (около 1/3) доля лиц с аневризмами ВА, стенка которой имела нормальное гистологическое строение. Среди пациентов исследования II (ассоциированное с ДАК расширение ВА) доля подобных находок составила более половины. Доля пациентов с атеросклеротическим поражением ВА была схожей с таковой в исследовании I (таблица 131, диаграмма 26).

Таблица 131. Результаты гистологического исследования стенки восходящей аорты и аортального клапана* у пациентов исследований I и II

Признак	Исследование I (ВА > 50 мм) n = 120 n (%)	Исследование II (45 ≤ ВА ≤ 50 мм) n = 75 n (%)	P - уровень (точный критерий Fisher)
Медианекроз аорты	49 (40,8)	15 (20,0)	0,003
Атеросклероз аорты	18 (15,0)	10 (13,3)	0,835
Медианекроз и атеросклероз аорты	14 (11,7)	3 (4,0)	0,073
Дисбаланс структуры меди	2 (1,7)	5 (6,7)	0,109
Нормальное строение стенки аорты	37 (30,8)	42 (56,0)	0,001
Дисплазия АК	30 (25,0)	9 (12,0)	0,028
Атеросклероз АК	49 (40,8)	52 (69,3)	1,23*10 ⁻⁴
Фиброз АК	5 (4,2)	0	0,159
Атеросклероз АК + вторичный ИЭ	5 (4,2)	14 (18,7)	0,002
Нормальное строение АК	31 (25,8)	0	<1,0*10 ⁻⁶

Примечания. АК – аортальный клапан; ВА – восходящая аорта; ИЭ – инфекционный эндокардит; n – число пациентов; * – в случае клапаносберегающих вмешательств данных о гистологической структуре аортального клапана нет.

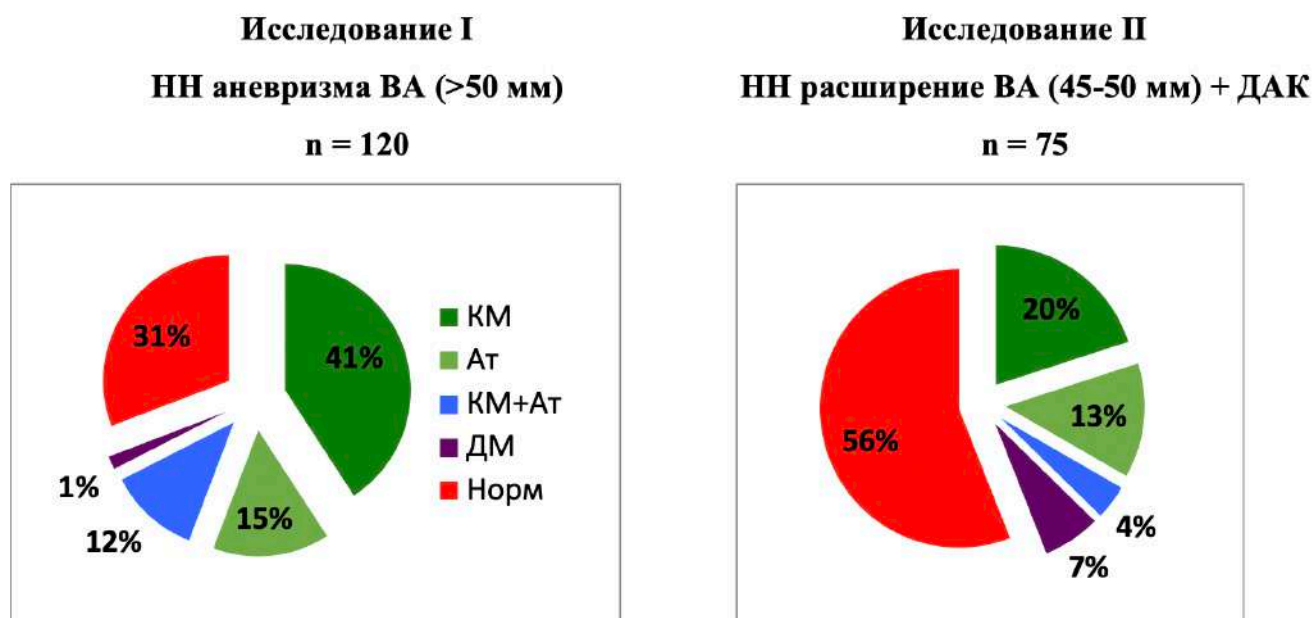


Диаграмма 26 - Изменения стенки восходящей аорты при несемейной несиндромной аневризме, а также пограничном расширении восходящей аорты, ассоциированном с двустворчатым аортальным клапаном. Ат – атеросклероз; ВА – восходящая аорта; ДАК – двустворчатый аортальный клапан; ДМ – дисбаланс структуры меди; КМ – кистозный медианекроз; НН – несиндромная несемейная; Норм – нормальное строение стенки аорты; n – число пациентов.

При сравнении результатов гистологического исследования стенки ВА больных с аневризмой ВА (исследование I) у лиц с АН и комбинированным аортальным пороком наиболее часто обнаруживалась дегенерация меди аорты. У большинства пациентов с АВА и АС стенка аорты гистологически соответствовала нормальной (таблица 132).

Таблица 132. Результаты гистологического исследования стенки восходящей аорты у пациентов исследования I

Признак	Исследование I (ТАК + ДАК), n = 120		
	Аортальный стеноз n = 19 n (%)	Аортальная регургитация n = 69 n (%)	Комбинированный аортальный порок n = 32 n (%)
Медианекроз аорты	3 (15,7)	33 (47,8)	13 (40,6)
Атеросклероз аорты	2 (10,5)	14 (20,3)	3 (9,4)
Медианекроз и атеросклероз аорты	1 (5,3)	9 (13,0)	4 (12,5)
Дисбаланс структуры меди	0	1 (1,4)	1 (3,1)
Нормальное строение стенки аорты	13 (68,4)	13 (18,8)	11 (34,4)

Примечания. ДАК – двустворчатый аортальный клапан; ТАК – трехстворчатый аортальный клапан; n – число пациентов.

В когорте больных исследования II встречаемость неизменной стенки ВА преобладала при всех вариантах аортальных пороков (таблица 133).

Таблица 133. Результаты гистологического исследования стенки восходящей аорты у пациентов исследования II

Признак	Исследование II (ДАК), n = 75		
	Аортальный стеноз n = 44 n (%)	Аортальная регургитация n = 10 n (%)	Комбинированный аортальный порок n = 21 n (%)
Медианекроз аорты	9 (20,5)	1 (10,0)	5 (23,8)
Атеросклероз аорты	6 (13,6)	2 (20,0)	2 (9,5)
Медианекроз и атеросклероз аорты	3 (6,8)	0	0
Дисбаланс структуры меди	4 (9,1)	0	1 (4,8)
Нормальное строение стенки аорты	22 (50,0)	7 (70,0)	13 (61,9)

Примечания. ДАК – двустворчатый аортальный клапан; n – число пациентов.

При сравнении результатов гистологического исследования стенки ВА всех 195 пациентов, включенных в исследование, по признаку трехстворчатого или двустворчатого АК, в когорте больных с ДАК значимо преобладали случаи отсутствия патологических микроструктурных изменений стенки ВА. В группе больных с трехстворчатым АК значимо преобладали лица с медианекрозом аорты (таблица 134).

Таблица 134. Результаты гистологического исследования стенки восходящей аорты у пациентов исследований I и II

Признак	Исследования I+II (n = 195)		P – уровень (точный критерий Fisher)
	Трехстворчатый АК n = 64 n (%)	Двустворчатый АК n = 131 n (%)	
Медианекроз аорты	33 (51,6)	31 (23,7)	$1,63 \cdot 10^{-4}$
Атеросклероз аорты	12 (18,8)	16 (12,2)	0,277
Медианекроз и атеросклероз аорты	8 (12,5)	9 (6,9)	0,278
Дисбаланс структуры меди	1 (1,6)	6 (4,5)	0,430
Нормальное строение стенки аорты	10 (15,6)	69 (52,7)	$<1,0 \cdot 10^{-6}$

Примечания. АК – аортальный клапан; n – число пациентов.

Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии механизмов развития аортопатий, характерных прежде всего для бicuspidального АК, не находящих отражения в ее структурных изменениях которые оцениваются при патогистологическом исследовании, однако данные механизмы нарушают гомеостаз системы клеточных и внеклеточных компонентов стенки аорты, что в последующем приводит к таким серьезным осложнениям, как аневризма, расслоение и разрыв аорты. Одним из подобных механизмов является нарушение функционирования сигнального пути Notch, изученное в ходе настоящего диссертационного исследования.

6.3. Двустворчатый аортальный клапан, аневризма восходящей аорты и нарушения сигнального пути Notch

До настоящего времени отсутствует четкое понимание патофизиологических механизмов аортопатии, ассоциированной как с двустворчатым, так и с трехстворчатым АК. Как упоминалось выше, мутации генов пути Notch ассоциированы с ДАК и обнаруживаются у лиц с гипоплазией левых отделов сердца, коарктацией аорты и стенозом АК [205,634]. Notch является ключевым сигнальным путем, участвующим в формировании клапанов сердца и путем активации Snail1 обеспечивающий ЭМП [635]. Во множестве исследований на когортах людей была показана наследуемость ДАК [169,636,637]. При исследовании животных моделей ДАК также высказано предположение о корреляции генотипа и фенотипа в отношении варианта сращения створок АК. Несмотря на прогресс в этой области, генетический этиологический аспект ДАК остается малоизученным [190,638]. Мы предположили, что у пациентов с ДАК имеется нарушение функционирования всего Notch-зависимого сигнального пути, следствием чего является дисфункция эндотелия и нарушение структуры стенки аорты.

Исходный уровень экспрессии генов сигнального пути Notch у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты

Ранее было показано, что экспрессия генов пути Notch снижена в клетках стенки аорты пациентов с ДАК [639]. Вначале мы оценили уровни экспрессии ключевых генов пути Notch: *NOTCH1-4*, *JAG1*, *DLL1*, *DLL4* в клетках эндотелия аорты пациентов с ДАК и сопутствующим расширением ВА, а также здоровых доноров (диаграмма 27). Отмечались значимо более низкие уровни мРНК *NOTCH1*, *NOTCH4* и *DLL4* в сравнении с контрольной группой. Тем не менее, мы не наблюдали выраженных различий между уровнями мРНК прямых мишеней Notch генов *HEY1* ($p=0,124$) и *SLUG* ($p=0,647$), которые участвуют в ЭМП во время морфогенеза сердца [640], у лиц исследуемой и контрольной групп. Одним из основных регуляторов ЭМП является *SNAIL*; Активация Notch индуцирует повышение его экспрессии во время ЭМП [641,642]. Уровень мРНК данного гена был существенно выше в эндотелиальных клетках пациентов исследуемой группы по сравнению с контролями. На основании полученных результатов можно предположить наличие исходных нарушений сигнального пути Notch в эндотелиальных клетках аорты пациентов с ДАК.

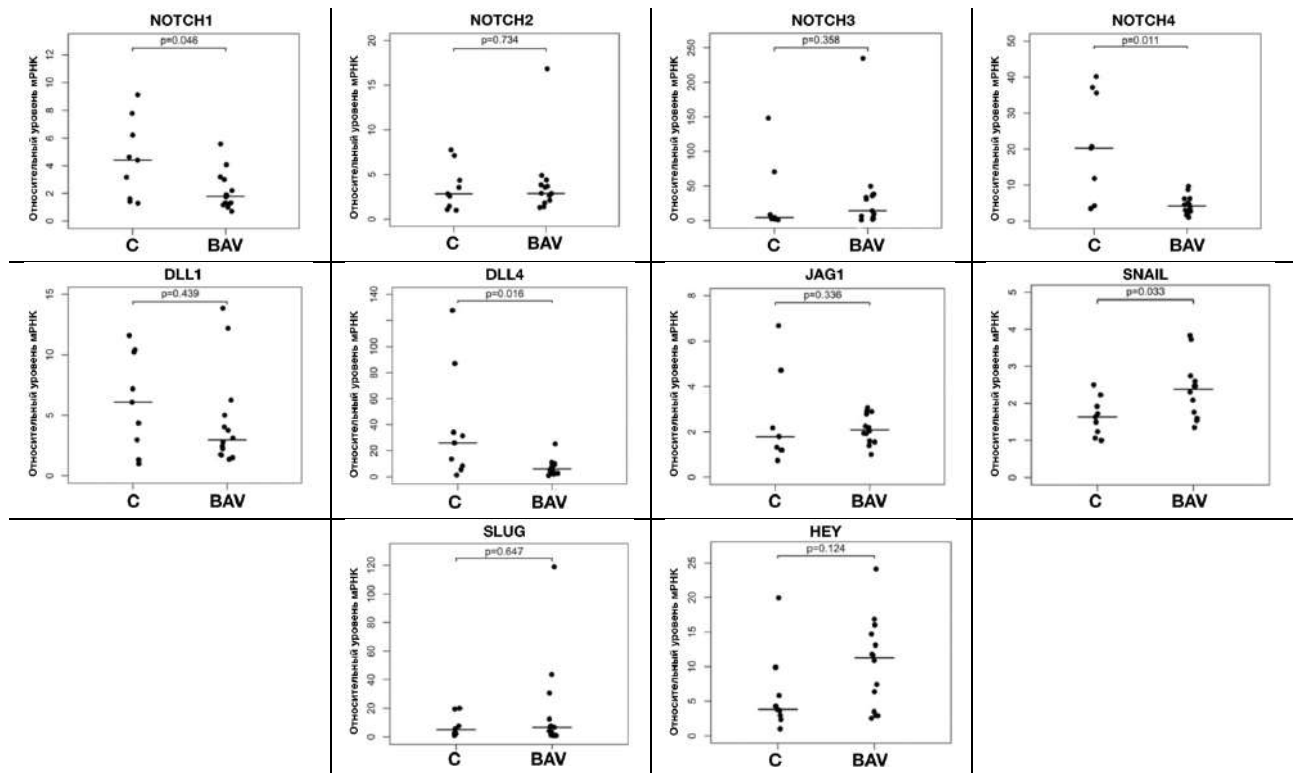


Диаграмма 27 - Экспрессия уровней основных рецепторов Notch и их лигандов эндотелиальными клетками стенки аорты пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты (n=12), а также клетками стенки аорты здоровых доноров (n=9). BAV – пациенты с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты; C – здоровые доноры; p – P-уровень значимости различий, U-критерий Mann-Whitney. Горизонтальной чертой обозначена медиана.

Нарушения ЭМП у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном

Для проверки гипотезы о нарушении функционирования сигнального пути Notch в эндотелиальных клетках стенки аорты пациентов с ДАК и аневризмой ВА мы сравнили эффективность ЭМП, связанного с приобретением клетками мезенхимальных маркеров и потери эндотелиальных, с материалом, полученным от здоровых доноров. Вначале была проведена индукция ЭМП в клетках, полученных от пациентов с ДАК и аневризмой ВА и клетках контрольной группы путем введения активированного домена Notch1 (NICD), либо TGF- β в составе лентивирусного вектора. Мы наблюдали нарушение NICD-индуцированной активации *HEY1* и *SLUG* в течение 3 дней; *HES1*, *FSPS100* и *ACTA2* также не активировались в ответ на индукцию ЭМП при помощи NICD. Аналогичным образом TGF- β – индуцированная активация ключевых маркеров ЭМП была

существенно снижена. Снижение содержания эндотелиальных маркеров существенно не различалась между группами. Активация экспрессии *ACTA2*, индуцированная NICD либо TGF- β , также оказалась нарушенной у пациентов исследуемой группы (диаграмма 28).

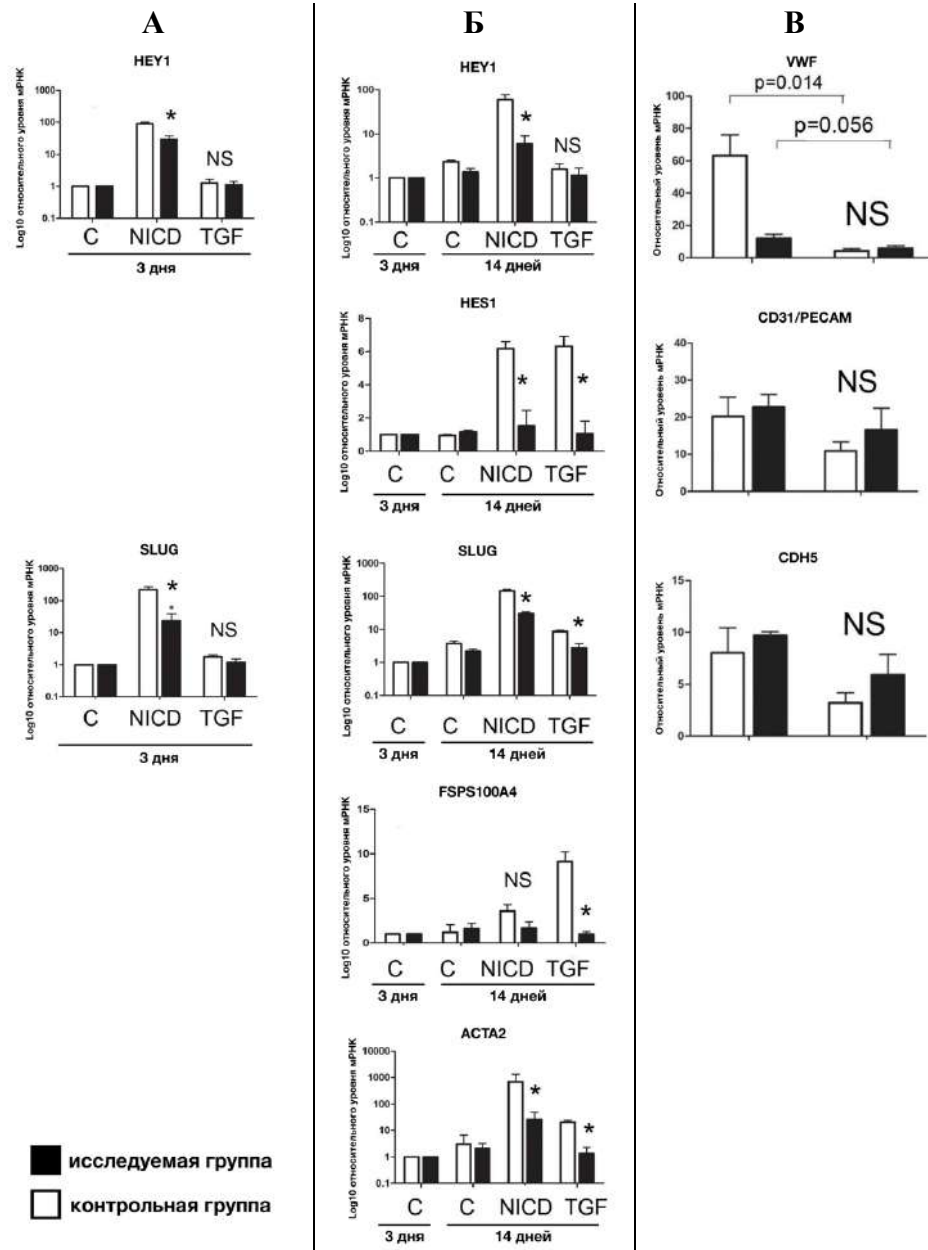


Диаграмма 28 - Сравнение эффективности индукции эндотелиально-мезенхимального перехода между эндотелиальными клетками стенки аорты пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой аорты, а также здоровых доноров. (А) Экспрессия мезенхимальных маркеров через 3 дня после индукции. (Б) Экспрессия мезенхимальных маркеров через 14 дней после индукции. (В) Экспрессия эндотелиальных маркеров через 7 дней после индукции. С – исходный уровень экспрессии; NICD – NICD-индуцированная экспрессия; TGF – TGF- β -индуцированная экспрессия маркеров; NS – незначимые

различия; * - значимые различия между исследуемой и контрольной группами ($p < 0,05$, U-критерий Mann-Whitney).

Рисунок 18 демонстрирует нарушение активации NICD либо TGF- β – индуцированной программы в клетках пациентов с ДАК путем окрашивания гладкомышечного актина с помощью соответствующих антител.

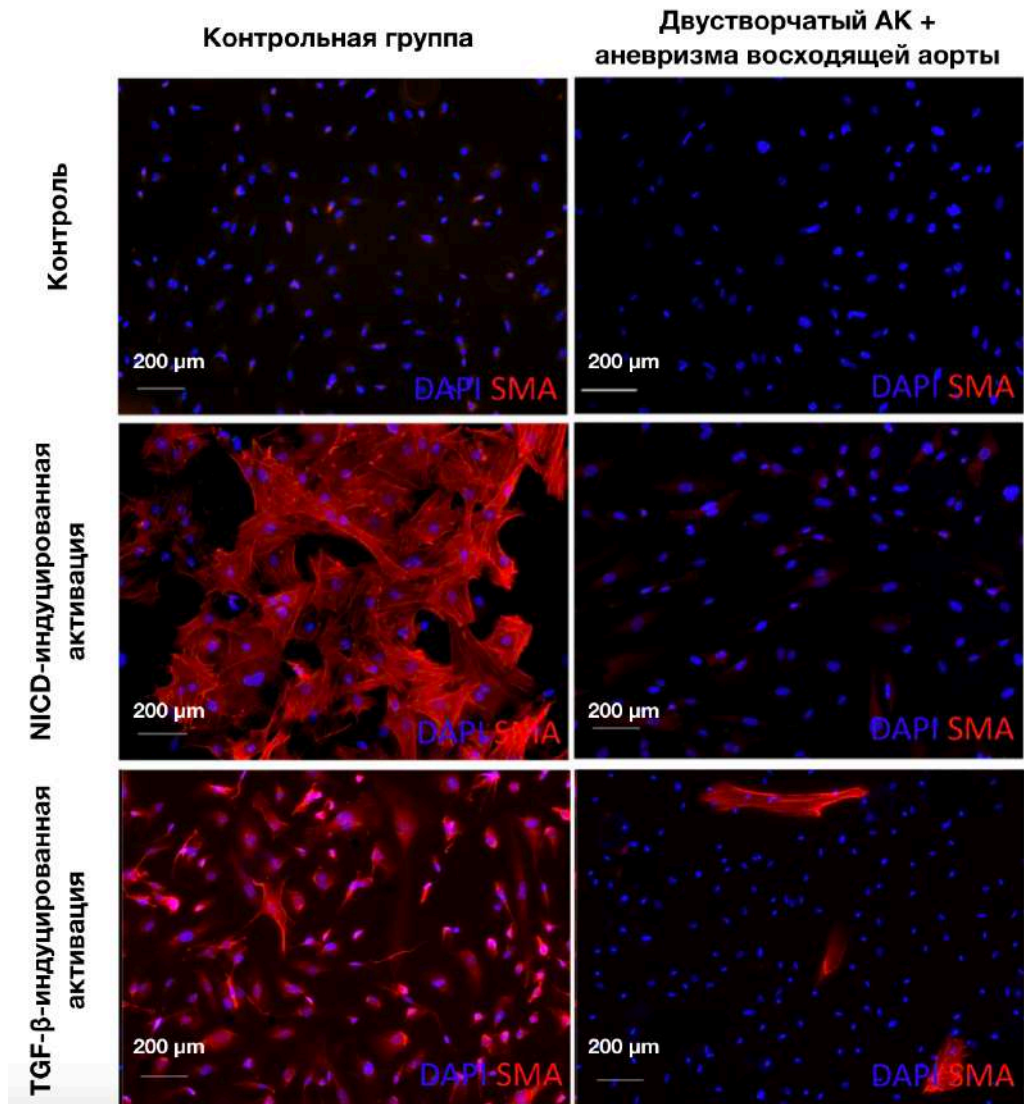
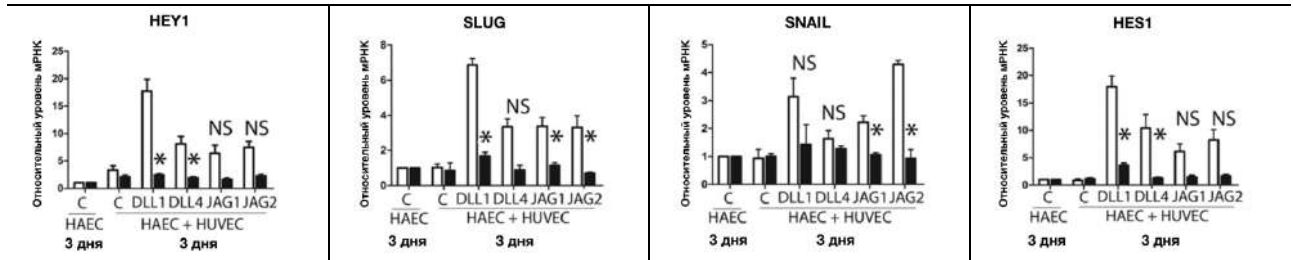


Рисунок 18 - Экспрессия α -гладкомышечного актина (окрашивание через 14 дней после NICD либо TGF- β – индуцированной индукции эндотелиально-мезенхимального перехода). АК – аортальный клапан.

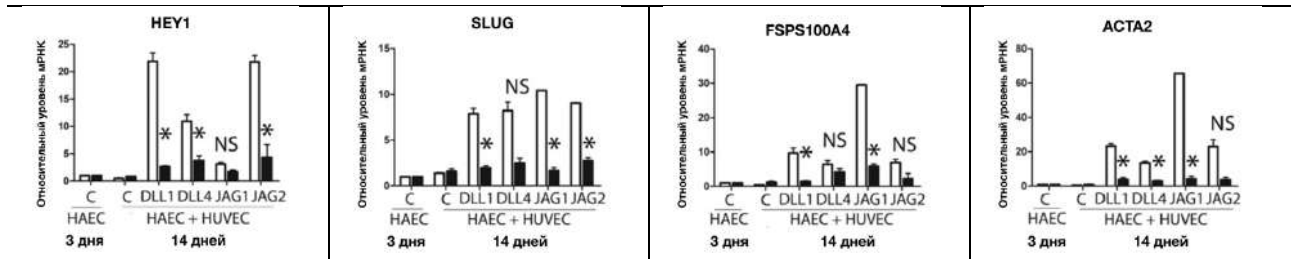
Сигнальный путь Notch отличается комплексностью, тканеспецифичностью, и включает несколько рецепторов и лигандов [643]. Мы проанализировали индукцию ЭМП в эндотелиальных клетках исследуемой и контрольной групп в

условиях сокультивирования с лиганд-экспрессирующими клетками. Наши результаты подтвердили данные, полученные при стимуляции ЭМП с помощью NICD, о нарушении запуска программы ЭМП в ответ на активацию лигандов Notch (диаграмма 29, рисунок 19).

Экспрессия ЭМП-ответственных маркеров через 3 дня после индукции (ПЦР)



Экспрессия ЭМП-ответственных маркеров через 14 дней после индукции (ПЦР)



■ исследуемая группа
□ контрольная группа

Диаграмма 29 - Сравнение эффективности индукции ЭМП в эндотелиальных клетках стенки аорты (HAEC) пациентов исследуемой группы (двустворчатый аортальный клапан и аневризма восходящей аорты) и клетках контрольной группы (здоровые доноры) при сокультивировании с эндотелиальными клетками пуповинной крови (HUVEC), экспрессирующими один из лигандов Dll1, Dll4, Jag1 или Jag2. ПЦР – полимеразная цепная реакция; ЭМП – эндотелиально-мезенхимальный переход; HAEC – эндотелиальные клетки аорты (human aortic endothelial cells); HUVEC – эндотелиальные клетки пуповинной крови (human umbilical vein endothelial cells); NS – незначимые различия; * - статистически значимые различия между исследуемой и контрольной группами ($p < 0,05$, U-критерий Mann-Whitney).

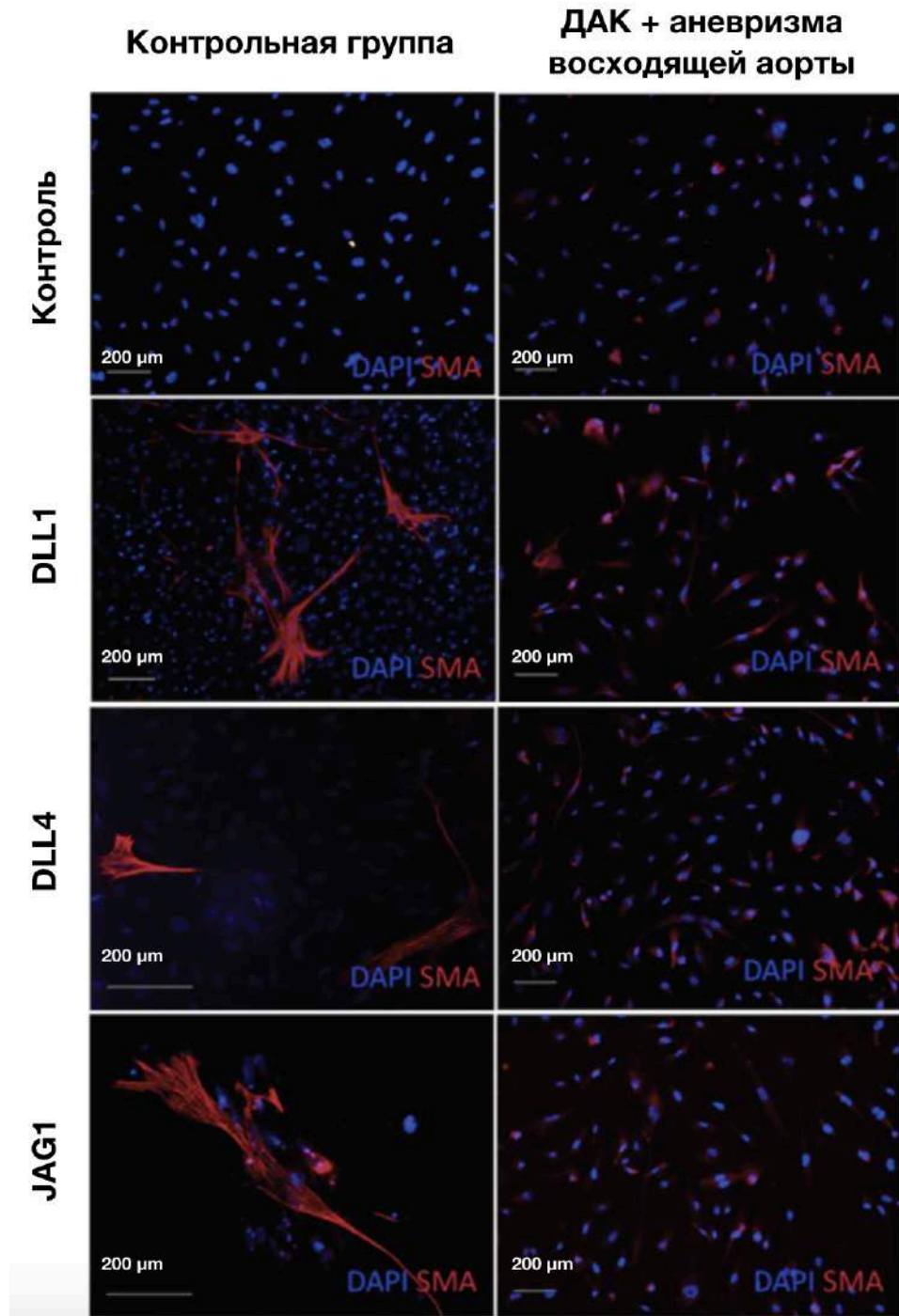


Рисунок 19 - Экспрессия α -гладкомышечного актина: окрашивание после сокультивирования эндотелиальных клеток аорты (НАЕС) пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой аорты и эндотелиальных клеток аорты здоровых доноров (контрольная группа) путем сокультивирования с эндотелиальными клетками пуповинной крови (HUVEC), экспрессирующих один из лигандов Dll1, Dll4, Jag1. ДАК – двустворчатый аортальный клапан.

Для установления наличия мутаций гена *NOTCH1* у пациентов с ДАК и аневризмой ВА мы выполнили секвенирование ДНК, полученной из мононуклеарных клеток периферической крови пациентов, ткани и клетки которых были использованы в данной части исследования. Мы использовали стратегию целевого поиска мутаций в 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1*, как описывалось ранее [567]. Выбор данных экзонов был продиктован опубликованными данными о влиянии мутаций *NOTCH1* на формирование сердечных мальформаций, включая ДАК [205,568,634,644]. Мы выявили, что ни у одного из пациентов, включенных в исследование, не было мутаций данных экзонов гена *NOTCH1*.

6.4. Обсуждение этиопатогенетических аспектов несемейного несиндромного патологического расширения восходящей аорты

В США число людей с ДАК насчитывает около 3 млн человек, что составляет около 1% от всей популяции и как минимум в 10 раз превышает показатель встречаемости второго по частоте выявления ВПС – врожденного дефекта межжелудочковой перегородки [645]. Причины формирования двустворчатого АК и сопутствующего расширения ВА остаются малоизученными. Активно обсуждаемыми являются представления о ДАК-ассоциированной аортопатии как следствия постоянного механического воздействия на стенку аорты либо следствия нарушений сигнальных путей и формирования компонентов сердечно-сосудистой системы. Есть представление, что триггером развития аортопатии (расширения и/или расслоения аорты) у пациентов с ДАК может быть повышенное напряжение сдвига стенки восходящей аорты. Данные патологические изменения регистрируются, в том числе, у пациентов с ДАК и морфологически (пока) неизменной восходящей аортой [646]. Кроме того, существуют указания о влиянии градиента давления на АК на напряжение стенки восходящей аорты. Так, В. J. Doyle и соавт. показали, что с ростом степени аортального стеноза возрастает напряжение стенки ВА. Другим фактором, влиявшим на напряжение стенки ВА, оказалась ее кривизна [647]. Связь между АН и фактом формирования аневризмы (более выраженного расширения ВА) может заключаться в ассоциированных

нарушениях строения стенки аорты. Об их наличии может говорить степень выраженности АН. Косвенным свидетельством является отрицательная корреляция максимального диаметра ВА на уровне структур корня аорты с относительной толщиной стенки ЛЖ, отражающей влияние нарушений гемодинамики на ЛЖ, и отсутствие влияния данного параметра на диаметр аорты дистальнее СТС. У больных с АС, как ни странно, менее вероятно развитие выраженного расширения восходящей аорты, что вероятно обусловлено самой структурой стенки аорты. Дальнейшим направлением исследований может быть поиск зависимостей между наличием аортопатии и выраженности расширения ВА у больных с АН; сравнение структуры стенки ВА, микроструктурных характеристик АК при АН и АС. Можно предположить, что расширение ВА при АС и расширение ВА при АН – это патогенетически различные заболевания, и лечебная тактика должна быть различной.

Роль эндотелиальных клеток в формировании патологического расширения ВА остается малоизученной несмотря на то, что в недавнем исследовании было высказано предположение об ассоциации ДАК с эндотелиальной дисфункцией [648]. Наиболее изученной генетической связью у пациентов с ДАК и ассоциированной аортопатией являются мутации гена *NOTCH1* [205,568,634,644]. Несмотря на тот факт, что ДАК является генетически обусловленной аномалией, точная идентификация патологических вариантов весьма затруднительна. Многими исследователями высказывалось предположение, что ответственными за развитие мальформаций ВТЛЖ могут быть не только мутации самого по себе гена *NOTCH1*, но и изменения связанных генов. Тем не менее, в ряде недавних исследований данное представление отвергается [637,649,650]. Неожиданно, авторы не обнаружили существенного числа мутаций Notch-связанных генов в когорте пациентов, где ранее описывались мутации *NOTCH1*.

Наше исследование предоставляет первое функциональное доказательство, что в первичных эндотелиальных клетках аорты пациентов с ДАК и сопутствующей аневризмой ВА нарушен сигнальный путь Notch, вне зависимости от мутаций гена *NOTCH1*. Угнетение индукции ЭМП может отражать 2 аспекта

ассоциированной аортопатии. Первым является нарушение ЭМП во время эмбрионального развития, что необходимо для нормального формирования АК. Так как ЭМП является стресс-индуцированным механизмом, то вторым моментом может быть нарушение активации ЭМП, приводящее к кальцификации АК [651]. В недавнем исследовании было показано, что гаплонедостаточность *NOTCH1* нарушает нормальный эндотелиальный ответ на повышение напряжения сдвига. В отличие от обычных эндотелиоцитов, подвергшиеся стрессовому воздействию *NOTCH1*^{+/-} эндотелиальные клетки не обеспечивали нормальной активации антиостеогенных факторов, что может влиять на предотвращение кальцификации подлежащих интерстициальных клеток [652]. Аналогично, наши результаты позволяют предположить, что эндотелиальные клетки аорты пациентов с ДАК-ассоциированной аортопатией не в состоянии активировать Notch-индуцированный ЭМП. Мы предполагаем, что это отражает общий механизм защиты от стресса, который нарушен в патологических клетках.

Также мы наблюдали существенное снижение активности Notch4 и Dll4 в патологических эндотелиоцитах. Dll4 является первым лигандом Notch, экспрессируемым в формирующихся артериях мышей, и его экспрессия предшествует экспрессии генов, кодирующих артериальные рецепторы Notch1 и Notch4. Наши результаты совпадают с недавно опубликованными данными об оси Dll4/Notch4, ее участии в формировании артериальной системы и ее нарушениях, ассоциированных с ДАК [653,654]. В работе на мышинной модели было показано, что антитела к агонистам Notch4 могут ускорять процесс заживления в ответ на повреждение путем увеличения числа ГМК сосудов [655]. Также была продемонстрирована проангиогенная роль эндотелиального Jagged1 в процессе физиологического ангиогенеза у взрослых, а также синергетические роли эндотелиальных Jag1 и Dll4 в сосудистом созревании.

В нашем эксперименте все лиганды (Dll1, Dll4, Jag1, Jag2) не обеспечивали положительный ответ ЭМП со стороны клеток пациентов с ДАК. Однако и Dll1, и Dll4 были в состоянии активировать транскрипцию гена *SNAIL* до уровня, аналогичного здоровым клеткам. Данный результат демонстрирует сложность

компонентов пути Notch, а также говорит о лигандах Dll1 и Dll4 как о потенциальных кандидатах, которых будет возможно использовать для активации системы Notch в патологических клетках, как это было описано при других заболеваниях [656]. Не вызывает сомнений, что данная сигнальная система является абсолютно дозозависимой и весьма тонко настроенной, и для четкого понимания механизмов её межклеточной регуляции необходимы дальнейшие исследования. Результаты наших исследований подчеркивают важную роль пути Notch в процессе развития и поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Полученные данные открывают дополнительные клинические перспективы совершенствования лечения пациентов с аневризмой и расширением ВА, ассоциированной с ДАК. На сегодняшний день существенным ограничением исследования функционирования сигнального пути Notch в ГМК аорты является необходимость забора участка аортальной стенки, и следующим этапом представляется разработка неинвазивных методов исследования этого сигнального пути. С одной стороны, при внедрении неинвазивной диагностики нарушений функционирования сигнального пути Notch возможно исследование динамики размеров грудной аорты с течением времени у лиц с разными вариантами данного нарушения. Выявление отклонений в функционировании звеньев сигнального пути Notch может стать дополнительным фактором, который должен учитываться при определении показаний к хирургической коррекции расширения грудной аорты различной степени. С другой стороны, появление лекарственных препаратов, нормализующих функционирование сигнального пути Notch, может открыть возможности медикаментозного лечения пациентов с погранично расширенной грудной аортой и/или имеющих факторы риска расслоения, разрыва аорты и внезапной смерти.

Резюме

При сравнении факторов риска аортопатии у пациентов исследования I (несемейная несиндромная аневризма ВА) и исследования II (ДАК в сочетании с погранично расширенной ВА) были получены следующие результаты. Около трех

четвертей обеих когорт составили мужчины, по возрасту и половому составу группы не различались. Следует отметить более выраженную АГ у больных с аневризмами ВА. Семейный анамнез аневризм и расслоений аорты имелся лишь у двух больных исследования I. 56 (46,7%) пациентов исследования I имели врожденную аномалию – двустворчатый либо моностворчатый АК. У пациентов с преобладающей АН наблюдалось значимое расширение ВА как на уровне корня, так и тубулярного отдела ВА. При преобладающем АС зона максимального расширения ВА локализовалась преимущественно дистальнее СТС. В группе пациентов с ДАК лица с аневризмами ВА в сравнении с больными с погранично расширенной ВА отличались меньшим пиковым градиентом давления на АК. Больные с АС преобладали среди пациентов с погранично расширенной ВА. Наиболее частым вариантом ДАК был тип “L-R”, намного реже встречались типы “R-N” и “L-N”. У четырех больных исследования I и пяти, вошедших в исследование II, был выявлен моностворчатый АК. Различий по встречаемости различных типов ДАК между пациентами исследований I и II выявлено не было.

В отдаленном послеоперационном периоде мы не обнаружили существенных изменений размеров зон ВА, которые не подвергались коррекции (дистальная часть ВА – зона отхождения БЦС, и проксимальный отдел дуги аорты) по сравнению с дооперационными данными. Также в отдаленном периоде в данной когорте пациентов, перенесших надкоронарное протезирование ВА, не было отмечено существенной прогрессии размеров аорты на уровне синусов Вальсальвы. Можно сделать вывод о нецелесообразности расширения объема вмешательства на зону корня аорты и дистальную часть ВА при отсутствии их значимого расширения (в пределах 45 мм для уровня синусов Вальсальвы и 40 мм для дистальной части восходящего отдела и дуги аорты) при хирургическом лечении несемейной несиндромной аневризмы ВА.

При патогистологическом исследовании стенки аорты пациентов с несемейной несиндромной аневризмой ВА более чем в половине случаев был выявлен кистозный медианекроз аорты либо изолированно, либо в сочетании с атеросклеротическими изменениями. У 15% больных обнаруживались признаки

атеросклеротического поражения; у 1% – проявления дисбаланса структуры меди. Интересной находкой представляется достаточно большая (около 1/3) доля лиц с аневризмами ВА, стенка которой имела нормальное гистологическое строение. Среди пациентов исследования II (ассоциированное с ДАК расширение ВА) доля подобных находок составила более половины. При сравнении результатов гистологического исследования стенки ВА всех 195 пациентов, включенных в исследование, по признаку трехстворчатого или двустворчатого АК, в когорте больных с ДАК значимо преобладали случаи отсутствия патологических микроструктурных изменений стенки ВА. В группе больных с трехстворчатым АК значимо преобладали лица с медианекрозом аорты. Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии механизмов развития аортопатий, характерных прежде всего для бicuspidального АК, не находящих отражения в ее структурных изменениях которые оцениваются при патогистологическом исследовании, однако данные механизмы нарушают гомеостаз системы клеточных и внеклеточных компонентов стенки аорты, что в последующем приводит к таким серьезным осложнениям, как аневризма, расслоение и разрыв аорты.

При сравнении исходного уровня экспрессии ключевых генов пути Notch в клетках эндотелия аорты пациентов с ДАК и сопутствующим расширением ВА, а также здоровых доноров, у первых отмечались значимо более низкие уровни мРНК *NOTCH1*, *NOTCH4* и *DLL4* в сравнении с контрольной группой. Мы наблюдали существенно нарушенную NICD-индуцированную активацию *HEY1* и *SLUG* после индукции с помощью NICD в течение 3 дней; *HES1*, *FSPS100* и *ACTA2* также не активировались в ответ на индукцию ЭМП при помощи NICD. Аналогичным образом TGF- β – индуцированная активация ключевых маркеров ЭМП была существенно снижена. Потеря эндотелиальных маркеров существенно не различалась между группами. Активация экспрессии *ACTA2*, индуцированная NICD либо TGF- β , также оказалась нарушенной у пациентов исследуемой группы. Мы проанализировали индукцию ЭМП в эндотелиальных клетках исследуемой и контрольной групп в условиях сокультивирования с лиганд-экспрессирующими клетками. Наши результаты подтвердили данные, полученные при стимуляции

ЭМП с помощью NICD, о нарушении запуска программы ЭМП в ответ на активацию лигандов Notch. При поиске мутаций в 10 из 34 экзонах гена *NOTCH1* на основании ранее полученных данных, мы выявили, что ни у одного из пациентов, включенных в данный раздел исследования, не было мутаций экзонов данного гена. Наши результаты позволяют предположить, что эндотелиальные клетки аорты пациентов с ДАК-ассоциированной аортопатией не в состоянии активировать Notch-индуцированный ЭМП. Мы предполагаем, что это отражает общий механизм защиты от стресса, который нарушен в патологических клетках. Результаты наших исследований подчеркивают важную роль пути Notch в процессе развития и поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Полученные данные открывают дополнительные клинические перспективы для поиска терапевтических целей для предотвращения аневризмы ВА, ассоциированной с ДАК, а также внедрения персонализированного лечения пациентов данной категории.

Заключение

Аневризма восходящего отдела аорты – жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся почти полным отсутствием клинических проявлений до наступления тяжелых, зачастую, фатальных осложнений – расслоения и разрыва аорты. Эта особенность отодвигает анализ клинической картины данной патологии на второй план и определяет ведущую роль инструментальных исследований в диагностике и выборе метода лечения пациента.

Этиология аневризм и расширений восходящего отдела аорты многогранна. Известен ряд предрасполагающих факторов (АГ, семейный анамнез аневризм, расслоений, внезапных смертей, ДАК, другие ВПС, например, коарктация аорты, ДМЖП), однако около $\frac{3}{4}$ пациентов с аневризмами и расширениями ВА относится к большой группе несемейных несиндромных аортопатий, генез расширения аорты у которых остается неясным.

На сегодняшний день показания к хирургическому лечению аневризмы ВА определяются на основании почти исключительно определения ее единственного параметра – максимального диаметра, не принимая во внимание другие индивидуальные характеристики. Рекомендации с учетом индивидуальных ростовесовых характеристик пациента существуют лишь для больных с синдромными формами расширений восходящей аорты. врожденными соединительнотканными дисплазиями. В случае отсутствия указаний на наличие дисплазий либо семейной формы аневризмы аорты, а также у пациентов с ДАК более дифференцированный и персонализированный подход к хирургическому лечению аневризм восходящего отдела аорты на сегодняшний день не применяется.

Среди пациентов с несемейными несиндромными аневризмами и расширениями ВА можно выделить две большие группы. Первая: больные с преобладающим расширением корня аорты, почти всегда имеющие сочетание аневризматического расширения на уровне синусов Вальсальвы и аортального порока, требующего коррекции (чаще – АН вследствие расширения клапанно-

аортального комплекса). Вторая: больные с аневризмами тубулярного отдела восходящей аорты, с параллельно формирующимся (или уже сформировавшимся) гемодинамически значимым пороком АК, зачастую с ДАК, без четкой причинно-следственной связи между аортальным пороком и патологическим расширением восходящего отдела аорты.

«Золотым стандартом» хирургического лечения аневризмы корня и восходящего отдела аорты до настоящего времени остается операция Bentall-De Bono. Относительная простота, быстрота выполнения, длительный стабильный эффект коррекции – особенности, благодаря которым данный вид коррекции до сих пор является одним из самых часто используемых. Характерным недостатком операции Bentall-De Bono является факт протезирования АК, что несет в себе риск соответствующих отдаленных осложнений (эмболических, геморрагических, инфекционных и др.). Данных недостатков почти лишена операция клапаносберегающего протезирования корня аорты с реимплантацией АК (операция David). Тем не менее, операция David технически существенно сложнее, соответственно, сопряжена со значимо большей длительностью ЭКК и аноксии миокарда. Немаловажным фактором, влияющим на выбор метода лечения у конкретного пациента, является риск рецидива АН. Известно несколько неблагоприятных обстоятельств, повышающих вероятность рецидива АН в отдаленные сроки после клапаносохраняющей коррекции, таких, как реимплантация бicuspidального АК, дополнительные вмешательства на створках клапана, расположение точки коаптации створок АК сразу после коррекции ниже уровня ФК АК, однако при исключении насколько возможно большего числа этих факторов прогнозирование длительности нормального функционирования реимплантированного АК представляет непростую задачу. Малоизученными представляются возможные ограничения для применения протезирования корня аорты с реимплантацией АК, потенциальные преимущества использования протезов с заранее сформированными синусами (Valsalva). Решением перечисленных задач может стать стандартизация операции David на основании

накопленного опыта и в сравнении с «золотым стандартом» хирургии корня аорты – операцией Bentall-De Bono.

Весьма обособленную группу пациентов с заболеваниями восходящего отдела аорты представляют больные с бicuspidальным АК, требующим хирургического лечения, и погранично расширенным восходящим отделом аорты. Согласно Рекомендациям ESC по ведению больных с заболеваниями грудной аорты 2014 г., при протезировании ДАК у пациента рекомендуют одномоментно выполнять хирургическую коррекцию расширения ВА при ее диаметре на уровне синусов Вальсальвы или тубулярного отдела >45 мм (I, C). Естественно, расширение объема хирургического вмешательства существенно повышает риск как периоперационных, так и отдаленных осложнений. Методом хирургической коррекции расширения ВА, технически более простым и быстро выполнимым, является редуционная пластика ВА. Тем не менее, отношение к этому методу неоднозначное, и в международных рекомендациях вопрос редуционной аортопластики не обсуждается. Вместе с тем, имеется ряд свидетельств об отсутствии значимой прогрессии расширения ВА в отдаленные сроки после протезирования ДАК в условиях погранично (<55 мм) расширенного восходящего отдела аорты. Таким образом, на сегодняшний день отсутствует общепринятая тактика ведения подобных пациентов.

Несмотря на прогресс минимально инвазивных технологий лечения заболеваний грудной аорты, главную роль продолжает играть «открытая» хирургия. Отсюда можно сделать вывод, что если мы не можем уменьшить число «открытых» операций при данной патологии, то мы должны не только совершенствовать хирургические методики, но и воздействовать на этиопатогенетические звенья аневризмы аорты с целью уменьшения числа пациентов с данным заболеванием и более дифференцированно подходить к вопросу определения показаний к классическим «открытым» вмешательствам.

Для достижения цели исследования и получения ответов на поставленные задачи была выделена когорта пациентов с несиндромными несемейными аневризмами и расширениями восходящего отдела аорты. Впервые результаты

хирургического лечения аневризм и расширений ВА изучены на большой строго отобранной когорте больных с исключением генетически обусловленных аортопатий, расслоений любых отделов аорты, патологии аорты специфического генеза, заболеваний ВА, сформировавшихся после ранее выполненных вмешательств на сердце и/или ВА. Были проанализированы непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения аневризм восходящего отдела аорты в целом, а также изучены отдельные хирургические методики: клапаносохраняющее и клапанозамещающее протезирование корня аорты, протезирование ДАК в сочетании с различными методами коррекции расширения ВА. Новыми стали использование индексированных к ППТ и росту пациентов исследуемых параметров ВА, детальный дооперационный анализ результатов МСКТ-ангиографий грудной аорты, расчет параметров корня аорты и интраоперационные измерения при планировании клапаносохраняющего протезирования корня аорты.

При сравнительном анализе результатов клапанозамещающего протезирования корня аорты и клапаносохраняющего протезирования корня аорты с реимплантацией АК мы пришли к выводу, что усложнение вмешательства на корне аорты, более длительный период ЭКК и аноксии миокарда не оказывали значимого отрицательного воздействия и не приводили к существенному росту интраоперационных и ближайших послеоперационных осложнений. Использование для выбора необходимого диаметра протеза аорты параметра высоты комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК позволяет выполнить эффективную клапаносохраняющую коррекцию. При поиске связей между степенью АН в ближайшем послеоперационном периоде и исходными параметрами корня аорты были выявлены связи данного показателя с высотой комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК, а также индексированными к ППТ диаметрами аорты на уровне ФК АК и СВ до операции. Степень АН в отдаленные сроки после клапаносберегающего протезирования корня аорты коррелировала с таковой в ближайшем послеоперационном периоде, с абсолютным и индексированным к росту

диаметром ФК АК в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах, а также с абсолютным и индексированным к росту диаметром аорты на уровне синусов Вальсальвы. Таким образом, при прочих равных для достижения оптимального результата протезирования корня аорты с реимплантацией АК предпочтительным является использование протеза аорты с меньшим диаметром. Связи выраженности АН в послеоперационном периоде с диаметрами аорты на уровне СТС и в тубулярном отделе говорят о негативном влиянии дилатации в данной зоне на комиссуры и, соответственно, створки АК, что может привести к рецидиву АН в отдаленном послеоперационном периоде. Тем не менее, так как в логистическую регрессионную модель для показателя $АН \geq 2$ степени в отдаленном послеоперационном периоде вошли только исходные параметры ФК АК, можно сделать вывод, что сами по себе выраженность дооперационного расширения корня аорты и исходная степень АН не оказывают значимого влияния на непосредственные и отдаленные результаты протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией АК у пациентов с несиндромной несемейной аневризмой корня и восходящего отдела аорты, осложненной АН.

Мы выполнили прямое сравнение непосредственных и отдаленных результатов применения трех подходов к ведению больных с ДАК, требующим протезирования, и пограничного расширенным восходящим отделом аорты: одномоментное протезирование ДАК и ВА, протезирование ДАК в сочетании с редуцированной аортопластикой, и изолированное протезирование ДАК. Значимых различий в течении ближайшего послеоперационного периода между пациентами с преобладающей АН или АС получено не было. Результаты эхокардиографического исследования и динамика функционального класса ХСН свидетельствовали об эффективности выполненной хирургической коррекции. Течение отдаленного периода у пациентов данных категорий также значимо не различалось; повторные вмешательства на ВА и/или АК в отдаленные сроки не потребовались. Дооперационные характеристики пациентов на отдаленную летальность не влияли. Была установлена зависимость отдаленной летальности от

длительности операции, ЭКК, аноксии миокарда, продолжительности ИВЛ, а также ФВ ЛЖ, ММ ЛЖ и индекса ММ ЛЖ в госпитальном периоде.

Существенных различий в течении госпитального периода среди пациентов, которым выполнялись как изолированное протезирование ДАК, так и протезирование ДАК в сочетании с редукционной аортопластикой либо надкоронарным протезированием ВА, не наблюдалось. Обращала на себя внимание бóльшая потребность в переливании компонентов крови у пациентов, которым выполнялось сочетанное протезирование ДАК и восходящего отдела аорты. В отдаленные сроки когорте пациентов, перенесших изолированное протезирование ДАК либо сочетанное вмешательство с редукционной пластикой восходящей аорты, наблюдалось расширение последней с течением времени, однако скорость данного расширения была небольшой (0,5 – 0,6 мм/год). Скорость расширения аорты не была связана с ее исходными параметрами, возрастом, полом пациента, дооперационными морфофункциональными изменениями клапана аорты, а также с характеристиками протеза АК в ближайшие и отдаленные сроки после хирургического вмешательства. Данные факты позволяют предположить, как минимум, малозначимый вклад гемодинамических факторов и поставить под сомнение так называемый «постстенотический» генез расширения ВА в исследуемой когорте пациентов. Интересными представляются выявленные ассоциации скорости расширения восходящей аорты со степенью исходной АГ, а также с исходным уровнем С-реактивного белка. На основании проведенного исследования мы можем сделать выводы о сходной эффективности и безопасности редукционной аортопластики и надкоронарного протезирования восходящего отдела аорты в случаях хирургического лечения пациентов с гемодинамически значимым стенозом ДАК и погранично (45-50 мм) расширенным восходящим отделом аорты. Также мы не обнаружили значимых различий в эффективности и безопасности изолированного протезирования ДАК по поводу АС в сравнении с сочетанной коррекцией аортального порока и пограничного расширения ВА. Нам представляется, что при лечении пациентов данного профиля выбор в пользу того или иного метода коррекции должен осуществляться с учетом индивидуальных

характеристик пациентов, ожидаемого риска осложнений, а также результатов интраоперационной ревизии (оценка морфологических особенностей стенки ВА). Одномоментное вмешательство на дуге аорты при протезировании ДАК и коррекции пограничного расширения восходящего отдела аорты не является целесообразным.

Результаты исследования функционирования сигнального пути Notch в ГМК стенки ВА у пациентов с аневризмой ВА и ДАК продемонстрировали наличие нарушений этого сигнального пути, причем вне зависимости от имеющихся мутаций гена *NOTCH1*. Мы предполагаем, что эндотелиальные клетки аорты пациентов с ДАК-ассоциированной аортопатией не в состоянии активировать Notch-индуцированный ЭМП. Это отражает общий механизм защиты от стресса, который нарушен в патологических клетках. Результаты наших исследований подчеркивают важную роль пути Notch в процессе развития и поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Полученные данные открывают новые клинические перспективы: внедрение персонифицированного хирургического лечения пациентов с аневризмой и расширением ВА, ассоциированной с ДАК, а также разработка медикаментозной терапии для лиц с аортопатией, ассоциированной с ДАК, и высоким риском расслоения, разрыва грудной аорты и внезапной смерти.

Выводы

1. Отдаленные результаты планового хирургического лечения несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты не связаны с ее исходными этиопатогенетическими особенностями, морфологическими параметрами восходящего отдела и дуги аорты, а также индивидуальными характеристиками пациентов. Предикторами летальности в отдаленном периоде являются прирост уровня креатинина после операции >55 мкмоль/л, минимальная скорость клубочковой фильтрации после операции <45 мл/мин/м², уровень С-

реактивного белка на момент выписки из стационара >86 мг/л, индекс массы миокарда левого желудочка после операции >199 г/м².

2. Протезирование корня и восходящего отдела аорты линейным протезом либо протезом “Valsalva” с реимплантацией аортального клапана является эффективным и относительно безопасным методом хирургического лечения несиндромной несемейной аневризмы корня и восходящей аорты, сочетающейся с аортальной регургитацией, при морфологически неизмененных створках аортального клапана у пациентов с исходным диаметром фиброзного кольца аортального клапана от 23 до 31 мм и диаметром восходящей аорты на уровне синотубулярного соединения от 41 до 80 мм. Предикторами рецидива аортальной недостаточности в отдаленные сроки после коррекции являются абсолютное значение исходного диаметра фиброзного кольца аортального клапана >27 мм, индексированное к площади поверхности тела значение диаметра фиброзного кольца аортального клапана до операции >15 мм/м².

3. В отдаленном периоде в сроки до 3,5 лет после изолированного протезирования двустворчатого аортального клапана, ассоциированного с расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм, скорость прироста диаметра тубулярной части восходящей аорты составляет 0,7 мм/год; в отдаленном периоде в сроки до 3,5 лет после протезирования двустворчатого аортального клапана, ассоциированного с расширением восходящего отдела аорты от 45 до 50 мм, в сочетании с редуцированной пластикой восходящей аорты скорость прироста диаметра тубулярной части восходящей аорты составляет 0,24 мм/год.

4. При протезировании восходящей аорты в сочетании с коррекцией порока аортального клапана по поводу несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты в случае отсутствия значимого расширения корня аорты (диаметр на уровне синусов Вальсальвы менее 45 мм) и дистального отдела восходящей аорты (диаметр на уровне отхождения брахиоцефального ствола менее 40 мм) в отдаленном послеоперационном периоде при средних сроках наблюдения в течение 3,5 лет не наблюдается значимой прогрессии расширения грудной аорты в зонах, не подвергавшихся хирургической коррекции.

5. Редукционная пластика восходящей аорты при ее расширении от 45 до 50 мм в сочетании с протезированием двустворчатого аортального клапана является безопасным и эффективным методом коррекции у пациентов, не имеющих артериальной гипертензии. Признаком, определяющим прогрессию расширения восходящей аорты после ее редукционной пластики в сочетании с протезированием двустворчатого аортального клапана, является некорригированная системная артериальная гипертензия с уровнем систолического артериального давления более 138 мм рт.ст.

6. Морфологические (гистологические) изменения структуры стенки восходящей аорты отсутствуют не менее чем у 30% пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты и 50% пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и сопутствующим расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм.

7. В эндотелиальных клетках стенки аорты пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и ассоциированной аневризмой восходящей аорты выявлено снижение экспрессии генов *NOTCH1*, *NOTCH4*, *DLL4* сигнального пути Notch, кодирующего эндотелиально-мезенхимальный переход, а также снижение NICD- и TGF- β -индуцированной активации ключевых маркеров эндотелиально-мезенхимального перехода: *HEY1*, *SLUG*, *HES1*, *FSPS100* и *ACTA2*.

Практические рекомендации

1. Пациентов с несиндромными несемейными расширениями восходящей аорты, имеющих до операции признаки почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/м²) и гипертрофию левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка >199 г/м²) следует относить к категории повышенного риска осложненного течения послеоперационного периода и с учетом этих дополнительных факторов риска выбирать тактику лечения.

2. Пациенты, перенесшие плановую хирургическую коррекцию несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты и имеющие в ближайшие сроки после операции выраженные проявления системной воспалительной реакции

(уровень С-реактивного белка на момент выписки из стационара >86 мг/л), почечной недостаточности (прирост уровня креатинина после операции >55 мкмоль/л, минимальная скорость клубочковой фильтрации после операции <45 мл/мин/м²), а также массу миокарда левого желудочка после коррекции >359 г и индекс массы миокарда левого желудочка >199 г/м², после выписки на амбулаторное лечение должны находиться под строгим наблюдением.

3. Целесообразно критически подходить к выполнению клапаносохраняющего протезирования корня аорты при несиндромной несемейной аневризме восходящей аорты и аортальной регургитации при морфологически неизмененных створках аортального клапана и исходных абсолютном и индексированном значениях диаметра фиброзного кольца аортального клапана >27 мм и >15 мм/м², соответственно.

4. При протезировании восходящего отдела аорты по поводу несемейной несиндромной аневризмы данного отдела и диаметре восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы <45 мм, диаметре восходящей аорты на уровне отхождения брахиоцефального ствола <40 мм, нецелесообразно в дополнение к вмешательству на тубулярном отделе аорты выполнять профилактическое протезирование корня аорты и/или дистальной части восходящего отдела с захватом дуги аорты.

5. Необходимо избегать выполнения редуционной пластики восходящей аорты в сочетании с протезированием двустворчатого аортального клапана у пациентов с гемодинамически значимым пороком двустворчатого аортального клапана, сопутствующим расширением восходящего отдела аорты от 45 до 50 мм, и некорригированной артериальной гипертензией.

Список сокращений и условных обозначений

- 18F-ФДГ – 18F-фтордезоксиглюкоза
АВА – аневризма восходящей аорты
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДМА – асимметричный диметиларгинин
АИК – аппарат искусственного кровообращения
АК – аортальный клапан
АН – аортальная недостаточность
АРА2 – антагонисты рецепторов к ангиотензину-2
АС – аортальный стеноз
АЦП – антеградная церебральная перфузия
БАБ – бета-адреноблокаторы
БЦС – брахиоцефальный ствол
ВА – восходящая аорта
ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация
ВБ – варикозная болезнь
ВПВ – верхняя полая вена
ВТЛЖ – выходной тракт левого желудочка
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ГМК – гладкомышечные клетки
ДАК – двустворчатый аортальный клапан
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
ДН – дыхательная недостаточность
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
ЗС – задняя стенка
ЗПТ – заместительная почечная терапия

иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИМТ – индекс массы тела
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
ЛА – легочная артерия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛОСА – левая общая сонная артерия
ЛП – левое предсердие
МАК – моностворчатый аортальный клапан
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – митральный клапан
ММ – масса миокарда
ММП – матриксные металлопротеиназы
МН – митральная недостаточность
МОК – минутный объем кровообращения
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НП – надкоронарное протезирование
ОАП – открытый артериальный проток
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПЖ – правый желудочек
ПКА – правая коронарная артерия
ПКТС – посткардиотомный синдром
ППТ – площадь поверхности тела

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РА – расслоение аорты
СД – сахарный диабет
СЗП – свежезамороженная плазма
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СО – стандартное отклонение
ССН – сердечно-сосудистая недостаточность
СТС – синотубулярное соединение
ТК – трикуспидальный клапан
ТН – трикуспидальная недостаточность
ТИМП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
ТТ-ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ФК – фиброзное кольцо
ф.кл. – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦА – циркуляторный арест
ЦДК – цветное доплеровское картирование
ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭКК – экстракорпоральное кровообращение
ЭМП – эндотелиально-мезенхимальный переход
ЭПО – эффективная площадь открытия
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс
ЯБ – язвенная болезнь

ASMA – α -гладкомышечный актин

BMP – костный морфогенетический белок

FBN1 – фибриллин-1

HU – единицы Хаунсфилда

TGF- β – трансформирующий фактор роста- β

TEVAR – thoracic endovascular aortic repair

TIMP – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ

TIMP1 / TIMP2 - тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 / 2 типа

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

Список литературы

1. Morgagni, G. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque / G. Morgagni. – Venice Ex Typog Remondiana, 1761. – 26. – Translated from Latin by Alexander B London: A Miller and T Cadele. – 1769. – Cited by Sailer S. – Dissecting aneurysm of the aorta. Arch Pathol. – 1942. – Vol. 33. – P. 704.
2. Bickerstaff, L.K. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study / L.K. Bickerstaff, P.C. Pairolero, L.H. Hollier, L.J. Melton, H.J. Van Peenen, K.J. Cherry, J.W. Joyce, J.T. Lie // Surgery. – 1982. – Vol. 92. - №6. – P. 1103-8.
3. Clouse, W.D. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study/ W.D. Clouse, J.W. Hallett, Jr., H.V. Schaff, M.M. Gayari, D.M. Ilstrup, L.J. Melton, 3rd // Journal of the American Medical Association. – 1998. – Vol. 280. №22. – P. 1926-9.
4. Abraha, I. Thoracic stent graft versus surgery for thoracic aneurysm / I. Abraha, C. Romagnoli, A. Montedori, R. Cirocchi // The Cochrane database of systematic reviews. – 2009. – №1. – Cd006796.
5. Clift, P.F. A review of thoracic aortic aneurysm disease / P.F. Cloft, E. Cervi // Echo Res Pract. – 2020. Vol. 7. №1. – R1-r10.
6. Coady, M.A. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections / M.A. Coady, J.A. Rizzo, L.J. Goldstein, J.A. Elefteriades // Cardiology clinics. – 1999. Vol. 17. - №4. – P. 615-35; vii.
7. Boczar, K.E. Sex differences in thoracic aortic aneurysm growth / K.E. Boczar, K. Cheung, M. Boodhwani, L. Beauchesne, C. Dennie, S. Nagpal, K. Chan, T. Coutinho // Hypertension. – 2019. – Vol. 73. – №1. – P. 190-6.
8. Olsson, C. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002 / C. Olsson, S. Thelin, E. Stahle, A. Ekbom, F. Granath // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – №24. – P. 2611-8.

9. Meszaros, I. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection / I. Meszaros, J. Morocz, J. Szlavi, J. Schmidt, L. Tornoci, L. Nagy, L. Szepe // *Chest*. – 2000. – Vol. 117. – №5. – P. 1271-8.
10. Clouse, W.D. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture / W.D. Clouse, J.W. Hallett, Jr., H.V. Schaff, P.C. Spittell, C.M. Rowland, D.M. Ilstrup, L.J. Melton, 3rd // *Mayo Clinic proceedings*. – 2004. – Vol. 79. – №2. – P. 176-80.
11. Sampson, U.K. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010 / U.K. Sampson, P.E. Norman, F.G. Fowkes, V. Aboyans, Y. Song, F.E. Harrell, Jr., M.H. Forouzanfar, M. Naghavi, J.O. Denenberg, M.M. McDermott, M.H. Criqui, G.A. Mensah, M. Ezzati, C. Murray // *Global heart*. – 2014. – Vol. 9. – №1. – P. 159-70.
12. Sampson, U.K. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms: mortality trends in 21 world regions, 1990 to 2010 / U.K. Sampson, P.E. Norman, F.G. Fowkes, V. Aboyans, Y. Song, F.E. Harrell, Jr., M.H. Forouzanfar, M. Naghavi, J.O. Denenberg, M.M. McDermott, M.H. Criqui, G.A. Mensah, M. Ezzati, C. Murray // *Global heart*. – 2014. – Vol. 9. – №1. – P. 171-80.e10.
13. Chiappini, B. Early and late outcomes of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors in 487 consecutive patients / B. Chiappini, M. Schepens, E. Tan, A. Dell'Amore, W. Morshuis, K. Dossche, M. Bergonzini, N. Camurri, L.B. Reggiani, G. Marinelli, R. Bartolomeo // *European heart journal*. – 2005. – Vol. 26. – №2. – P.80-6.
14. Hagan, P.G. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease / P/G. Hagan, C.A. Nienaber, E.M. Isselbacher, D. Bruckman, D.J. Karavite, P.L. Russman, A. Evangelista, R. Fattori, T. Suzuki, J.K. Oh, A.G. Moore, J.F. Malouf, L.A. Pape, C. Gaca, U. Sechtem, S. Lenferink, H.J. Deutsch, H. Diedrichs, J.R. Marcos, A. Liovet, D. Gilon, S.K. Das, W.F. Armstrong, G.M. Deeb, K.A. Eagle // *Journal of the American Medical Association*. – 2000. Vol. 283. – №7. P. 897-903.
15. Хубулава, Г.Г. Острый аортальный синдром: предикторы общей летальности / Г.Г. Хубулава, Н.Н. Шихвердиев, А.С. Пелешок, В.Н. Кравчук, В.А. Кривопапов, А.М. Волков, А.И. Любимов, Д.И. Ушаков, А.А. Пайвин, М.М. Аскеров, Д.Г.

Граматииков, А.Т. Камальдинов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. Т. 61. – №4. – С.317-22.

16. Vrizz, O. Normal values of aortic root dimensions in healthy adults / O. Vrizz, V. Aboyans, A. D'Andrea, F. Ferrara, E. Acri, G. Limongelli, A. Della Corte, C. Driussi, M. Bettio, F.R. Pluchinotta, R. Citro, M.G. Russo, E. Isselbacher, E. Bossone // The American journal of cardiology. – 2014. – Vol. 114. – №6. – P. 921-7.

17. Elefteriades, J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks / J.A. Elefteriades // The Annals of thoracic surgery. – 2002. – Vol. 74. – №5. – P. S1877-80; discussion S92-8.

18. Davies, R.R. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size / R.R. Davies, L.J. Goldstein, M.A. Coady, S.L. Tittle, J.A. Rizzo, G.S. Kopf, J.A. Elefteriades // The Annals of thoracic surgery. – 2002. – Vol. 73. – №1. – P. 17-27; discussion -8.

19. Davies, R.R. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve / R.R. Davies, R.K. Kaple, D. Mandapati, A. Gallo, D.M. Botta, Jr., J.A. Elefteriades, M.A. Coady // The Annals of thoracic surgery. – 2007. – Vol. 83. – №4. – P. 1338-44.

20. Elefteriades, J.A. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook / J.A. Elefteriades // World journal of surgery. – 2008. – Vol. 32. – №3. – P. 366-74.

21. Pape, L.A. 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) / L.A. Pape, T.T. Tsai, E.M. Isselbacher, J.K. Oh, P.T. O'Gara, A. Evangelista, R. Fattori, G. Meinhardt, S. Trimarchi, E. Bossone, T. Suzuki, J.V. Cooper, J.B. Froehlich, C.A. Nienaber, K.A. Eagle // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – №10. – P. 1120-7.

22. Ziganshin, B.A. Treatment of thoracic aortic aneurysm: role of earlier intervention / B.A. Ziganshin, J.A. Elefteriades // Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. – 2015. Vol. 27. – №2. – P. 135-43.

23. Bauer, M. Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve / M. Bauer, M. Pasic, R. Meyer, N. Goetze, U. Bauer, H. Siniawski, R. Hetzer // *The Annals of thoracic surgery*. – 2002. – Vol. 74. – №1. – P. 58-62.
24. Tadros, T.M. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications / T.M. Tadros, M.D. Klein, O.M. Shapira // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – №6. – P. 880-90.
25. Agnese, V. Patterns of ascending aortic dilatation and predictors of surgical replacement of the aorta: A comparison of bicuspid and tricuspid aortic valve patients over eight years of follow-up / V. Agnese, S. Pasta, H.I. Michelena, C. Mina, G.M. Romano, S. Carerj, C. Zito, J.F. Maalouf, T.A. Foley, G. Raffa, F. Clemenza, M. Pilato, D. Bellavia // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2019. – Vol. 135. – P. 31-9.
26. Viscardi, F. Comparative finite element model analysis of ascending aortic flow in bicuspid and tricuspid aortic valve / F. Viscardi, C. Vergara, L. Antiga, S. Merelli, A. Veneziani, G. Puppini, G. Faggian, A. Mazzucco, G.B. Luciani // *Artificial organs*. – 2010. – Vol. 34. – №12. – P. 1114-20.
27. Naito, S. Late post-AVR progression of bicuspid aortopathy: link to hemodynamics / S. Naito, T. Gross, K. Disha, Y. von Kodolitsch, H. Reichenspurner, E. Girdauskas // *General thoracic and cardiovascular surgery*. – 2017. – Vol. 65. - №5. – P. 252-8.
28. Hiratzka, L.F. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine / L.F. Hiratzka, G.L. Bakris, J.A. Beckman, R.M. Bersin, V.F. Carr, D.E. Casey, Jr., K.A. Eagle, L.K. Hermann, E.M. Isselbacher, E.A. Kaserooni, N.T. Kouchoukos, B.W. Lytle, D.M. Milewicz, D.L. Reich, S. Sen, J.A. Shinn, L.G. Svensson, D.M. Williams // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – №13. – P. e266-369.

29. Erbel, R. 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) / R. Erbel, V. Aboyans, C. Boileau, E. Bossone, R.D. Bartolomeo, H. Eggebrecht, A. Evangelista, V. Falk, H. Frank, O. Gaemperli, M. Grabenwoger, A. Haverich, B. Iung, A.J. Manolis, F. Meijboom, C.A. Nienaber, M. Roffi, H. Rousseau, U. Sechtem, P.A. Sirnes, R.S. Allmen, C.J. Vrints // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35. – №41. – P. 2873-926.
30. De Bakey, M.E. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta / M.E. De Bakey, W.S. Henly, D.A. Cooley, G.C. Morris, Jr., E.S. Crawford, A.C. Beall, Jr // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1965. – Vol. 49. – P. 130-49.
31. Daily, P.O. Management of acute aortic dissections / P.O. Daily, H.W. Trueblood, E.B. Stinson, R.D. Wuerflein, N.E. Shumway // *The Annals of thoracic surgery*. – 1970. – Vol. 10. – №3. – P. 237-47.
32. Administrative simplification: change to the compliance date for the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10-CM and ICD-10-PCS) medical data code sets. Final rule / *Federal register*. – 2014. – Vol. 79. – №149. – P. 45128-34.
33. Maleki, S. Aneurysm development in patients with bicuspid aortic valve (BAV): possible connection to repair deficiency? / S. Maleki, H.M. Bjorck, V. Paloschi, S. Kjellqvist, L. Folkersen, V. Jackson, A. Franco-Cereceda, P. Eriksson // *Aorta (Stamford)*. – 2013. – Vol. 1. – №1. – P. 13-22.
34. Lindsay, M.E. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions / M.E. Lindsay, H.C. Dietz // *Nature*. – 2011. – Vol. 473. – №7347. – P.308-16.
35. Ziganshin, B.A. Guilt by association: a paradigm for detection of silent aortic disease / B.A. Ziganshin, J.A. Elefteriades // *Annals of cardiothoracic surgery*. – 2016. – Vol. 5. – №3. – P. 174-87.
36. Guo, D.C. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections / D.C. Guo, H. Pannu, V. Tran-Fadulu, C.L. Papke, R.K. Yu, N. Avidan, S. Bourgeois, A.L. Estrera, H.J. Safi, E. Sparks, D. Amor, L. Ades, V. McConnell, C.E. Willoughby, D. Abuelo, M. Willing, R.A. Lewis, D.H. Kim, S. Scherer,

- P.P. Tung, C. Ahn, L.M. Buja, C.S. Raman, S.S. Shete, D.M. Milewicz // *Nature genetics*. – 2007. – Vol. 39. – №12. – P. 1488-93.
37. Pannu, H. MYH11 mutations result in a distinct vascular pathology driven by insulin-like growth factor 1 and angiotensin II / H. Pannu, V. Tran-Fadulu, C.L. Papke, S. Scherer, Y. Liu, C. Presley, D. Guo, A.L. Estrera, H.J. Safi, A.R. Brasier, G.W. Vick, A.J. Marian, C.S. Raman, L.M. Buja, D.M. Milewicz // *Human molecular genetics*. – 2007. – Vol. 16. – №20. – P. 2453-62.
38. Loscalzo, M.L. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance / M.L. Loscalzo, D.L. Goh, B. Loeys, K.C. Kent, P.J. Spevak, H.C. Dietz // *American journal of medical genetics Part A*. – 2007. – Vol. 143a. – №17. – P. 1960-7.
39. Milewicz, D.M. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction / D.M. Milewicz, J.R. Ostergaard, L.M. Ala-Kokko, N. Khan, D.K. Grange, R. Mendoza-Londono, T.J. Bradley, A.H. Olney, L. Ades, J.F. Maher, D. Guo, L.M. Buja, D. Kim, J.C. Hyland, E.S. Regalado // *American journal of medical genetics Part A*. – 2010. – Vol. 152a. – №10. – P. 2437-43.
40. Milewicz, D.M. Reduced penetrance and variable expressivity of familial thoracic aortic aneurysms/dissections / D.M. Milewicz, H. Chen, E.S. Park, E.M. Petty, H. Zaghi, G. Shashidhar, M. Willing, V. Patel // *The American journal of cardiology*. – 1998. – Vol. 82. – №4. – P. 474-9.
41. Regalado, E.S. Exome sequencing identifies SMAD3 mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms / E.S. Regalado, D.C. Guo, C. Villamizar, N. Avidan, D. Gilchrist, B. McGillivray, L. Clarke, F. Bernier, R.L. Santos-Cortez, S.M. Leal, A.M. Bertoli-Avella, J. Shendure, M.J. Rieder, D.A. Nickerson, D.M. Milewicz // *Circulation research*. – 2011. – Vol. 109. – №6. – P. 680-6.
42. Wang, R. Aortic valve preservation and root reconstruction in Marfan syndrome / R. Wang, L.Z. Sun, Q. Chang, J.M. Zhu, Y.M. Liu, C.T. Yu, L.X. Tian, H. Xiong, D.Y. Li // *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]*. – 2010. – Vol. 48. – №3. – P. 217-20.

43. Zhu, L. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus / L. Zhu, R. Vranckx, P. Khau Van Kien, A. Lalande, N. Boisset, F. Mathieu F, M. Wegman, L. Glancy, J.M. Gasc, F. Brunotte, P. Bruneval, J.E. Wolf, J.B. Michel, X. Jeunemaitre // *Nature genetics*. – 2006. – Vol. 38. – №3. – P. 343-9.
44. Гаврилюк, Н.Д. Аневризма восходящего отдела аорты: от молекулярно-генетических особенностей патогенеза до выбора метода лечения / Н.Д. Гаврилюк, В.Е. Успенский, А.Б. Малашичева, О.Б. Иртюга, Т.А. Дружкова, Д.А. Костина, И.В. Воронкина, А.А. Жлоба, В.А. Жуков, А.И. Жернаков, А.Н. Ибрагимов, О.М. Моисеева, М.Л. Гордеев // *Трансляционная медицина*. – 2016. Т. 3. – №1. – С. 6-20.
45. Thompson, J.E. Early history of aortic surgery / J.E. Thompson // *Journal of vascular surgery*. – 1998. – Vol. 28. – №4. – P. 746-52.
46. Galen, J. Observations on aneurysm / J. Galen. – Erichsen, J.E., trans London. – UK: Sydenham Society. – 3. – 1944.
47. Gharib, M. Leonardo's vision of flow visualization / M. Gharib, D. Kremers, M.M. Koochesfahani, M. Kemp // *Experiments in Fluids*. – 2002. – Vol. 33. – P.219-23.
48. O'Malley, C.D. Andreas Vesalius of Brussels 1514-1564 / C.D. O'Malley. – 1964.
49. Castiglioni, A. A history of medicine / A. Castiglioni. – Krumbhaar, E.B., trans New York, NY. – Alfred A. Knopf. – 370. – 1941.
50. Lancisi, G.M. De Aneurysmatibus / G.M. Lancisi. – New York, NY. – Macmillan. – 1952.
51. Schechter, D.C. Popliteal aneurysm: a celebration of the bicentennial of John Hunter's operation / D.C. Schechter, J.J. Bergan // *Annals of vascular surgery*. – 1986. – Vol. 1. – №1. – P. 118-26.
52. Moore, C.H. On a new method of procuring the consolidation of Fibrin in certain incurable Aneurisms: With the Report of a case in which an Aneurism of the ascending Aorta was treated by the insertion of wire / C.H. Moore, C. Murchison // *Medico-chirurgical transactions*. – 1864. – Vol. 47. – P. 129-49.

53. Siddique, K. Treatment of aneurysms with wires and electricity: a historical overview / K. Siddique, J. Alvernia, K. Fraser, G. Lanzino // *Journal of neurosurgery*. – 2003. – Vol. 99. – №6. – P. 1102-7.
54. Blakemore, A. Electrothermic coagulation of aortic aneurysms / A. Blakemore, B.G. King // *Journal of the American Medical Association*. – 1938, - Vol. 111. – P. 1821-7.
55. Colt, G.H. The clinical duration of saccular aortic aneurysm in British-born subjects / G.H. Colt // *Q J Med*. – 1927. – Vol. 20. – P. 331-48.
56. Matas, R. Traumatic aneurysm of the left brachial artery / R. Matas // *Med News*. – 1888. – Vol. 53. – P. 462-6.
57. Alexander, J. Aortectomy for thoracic aneurysm / J. Alexander, F.X. Byron // *Journal of the American Medical Association*. – 1946. – Vol.132. – P. 22.
58. Crafoord, C. Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment / C. Crafoord, G. Nylin // *American heart journal*. – 1946. – Vol. 31. – №3. – P. 381.
59. Cooley, D.A. Aortic surgery: a historical perspective / D.A. Cooley // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2012. – Vol. 16. – №1. – P. 7-10.
60. Cooley, D.A. Surgical considerations of intrathoracic aneurysms of the aorta and great vessels / D.A. Cooley, M.E. De Bakey // *Annals of surgery*. – 1952. – Vol. 135. – №5. – P. 660-80.
61. Cooley, D.A. Ruptured aneurysms of abdominal aorta; excision and homograft replacement / D.A. Cooley, M.E. De Bakey // *Postgraduate medicine*. – 1954. – Vol. 16. – №4. – P. 334-42.
62. De Bakey, M.E. Successful resection of aneurysm of thoracic aorta and replacement by graft / M.E. De Bakey, D.A. Cooley // *Journal of the American Medical Association*. – 1953. – Vol. 152. – №8. – P. 673-6.
63. Cooley, D.A. Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass / D.A. Cooley, M.E. De Bakey // *Journal of the American Medical Association*. – 1956. – Vol. 162. – №12. – P. 1158-9.

64. De Bakey, M.E. Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft / M.E. De Bakey, E.S. Crawford, D.A. Cooley, G.G. Morris, Jr // *Surgery, gynecology & obstetrics*. – 1957. – Vol. 105. – №6. – P.657-64.
65. Bahnson, H.T. Definitive treatment of saccular aneurysms of the aorta with excision of sac and aortic suture / H.T. Bahnson // *Surgery, gynecology & obstetrics*. – 1953. – Vol. 96. – №4. – P. 383-402.
66. Mahorner, H. Shunt grafts: a method of replacing segments of the aorta and large vessels without interrupting the circulation / H. Mahorner, R. Spencer // *Annals of surgery*. – 1954. – Vol. 139. – №4. – P. 439-46.
67. Bahnson, H.T. Excision of aneurysm of the ascending aorta with prosthetic replacement during cardiopulmonary bypass / H.T. Bahnson, F.C. Spencer // *Annals of surgery*. – 1960. – Vol. 151. – P. 879-90.
68. DeBakey, M.E. Clinical application of a new flexible knitted Dacron arterial substitute // M.E. De Bakey, D.A. Cooley, E.S. Crawford, G.C. Morris, Jr // *The American surgeon*. – 1958. – Vol. 74. – №5. – P. 381-6.
69. Sauvage, L.R. An external velour surface for porous arterial prostheses / L.R. Sauvage, K. Berger, S.J. Wood, Y. Nakagawa, P.B. Mansfield // *Surgery*. – 1971. – Vol. 70. – №6. – P. 940-53.
70. Cooley, D.A. A brief history of aortic aneurysm surgery / D.A. Cooley // *Aorta (Stamford)*. – 2013. – Vol. 1. – №1. – P. 1-3.
71. Gilbert, S.F. Gastrulation / S.F. Gilbert // *Developmental biology*, ed 4. – Sunderland, Mass: Sinauer Associates. – 1994.
72. DeRuiter M.C. The development of the myocardium and endocardium in mouse embryos. Fusion of two heart tubes? / M.C. DeRuiter, R.E. Poelmann, I. VanderPlas-de Vries, M.M. Mentink, A.C. Gittenberger-de Groot // *Anatomy and embryology*. – 1992. – Vol. 185. – №5. – P. 461-73.
73. Krishnamurthy, V.K. Maladaptive matrix remodeling and regional biomechanical dysfunction in a mouse model of aortic valve disease / V.K. Krishnamurthy, A.M. Opoka, C.B. Kern, F. Guilak, D.A. Narmoneva, R.B. Hinton // *Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology*. – 2012. – Vol. 31. – №3. – P. 197-205.

74. A.C. Gittenberger-de Groot. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations / A.C. Gittenberger-de Groot, M.M. Bartelings, M.C. Deruiter, R.E Poelmann // *Pediatric research*. – 2005. – Vol. 57. – №2. – P. 169-76.
75. Ya, J. Normal development of the outflow tract in the rat / J. Ya, M.J. van den Hoff, P.A. de Boer, S. Tesink-Taekema, D. Franco, A.F. Moorman, W.H. Lamers // *Circulation research*. – 1998. – Vol. 82. – №4. – P. 464-72.
76. Waller, B.R., 3rd. Conotruncal anomalies in the trisomy 16 mouse: an immunohistochemical analysis with emphasis on the involvement of the neural crest / B.R. Waller, 3rd, T. McQuinn, A.L. Phelps, R.R. Markwald, C.W. Lo, R.P. Thompson, A. Wessels // *The Anatomical record*. – 2000. – Vol. 260. – №3. – P. 279-93.
77. Harmon, A.W. Nkx2-5 lineage tracing visualizes the distribution of second heart field-derived aortic smooth muscle / A.W. Harmon, A. Nakano // *Genesis (New York, NY : 2000)*. – 2013. – Vol. 51. – №12. – P. 862-9.
78. Maron, B.J. The development of the semilunar valves in the human heart / B.J. Maron, G.M. Hutchins // *The American journal of pathology*. – 1974. – Vol. 74. – №2. – P. 331-44.
79. Hinton, R.B. Heart valve structure and function in development and disease / R.B. Hinton, K.E. Yutzey // *Annual review of physiology*. – 2011. – Vol. 73. – P. 29-46.
80. Hurle, J.M. Development of mouse semilunar valves / J.M. Hurle, E. Colvee, A.M. Blanco // *Anatomy and embryology*. – 1980. – Vol. 160. – №1. – P. 83-91.
81. Hyams, V.J. Incomplete differentiation of the cardiac valves. A report of 197 cases / V.J. Hyams, W.C. Manion // *American heart journal*. – 1968. – Vol. 76. – №2. – P. 173-82.
82. Chakraborty, S. Transcriptional regulation of heart valve progenitor cells / S. Chakraborty, M.D. Combs, K.E. Yutzey // *Pediatric cardiology*. – 2010. – Vol. 31. – №3. – P. 414-21.
83. Benson, D.W. That's tendons in them thar valves! / D.W. Benson // *Circulation research*. – 2008. – Vol. 103. – P. 914-5.

84. Combs, M.D. Heart valve development: regulatory networks in development and disease / M.D. Combs, K.E. Yutzey // *Circulation research*. – 2009. – Vol. 105. – №5. – P. 408-21.
85. Majesky, M.W. Developmental basis of vascular smooth muscle diversity / M.W. Majesky // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2007. – Vol. 27. – №6. – P. 1248-58.
86. Milewicz, D.M. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction / D.M. Milewicz, D.C. Guo, V. Tran-Fadulu, A.L. Lafont, C.L. Papke, S. Inamoto S, C.S. Kwartler, H. Pannu // *Annual review of genomics and human genetics*. – 2008. – Vol. 9. – P. 283-302.
87. Jain, R. Cardiac neural crest orchestrates remodeling and functional maturation of mouse semilunar valves / R. Jain, K.A. Engleka, S.L. Rentschler, L.J. Manderfield, L. Li, L. Yuan, J.A. Epstein // *The Journal of clinical investigation*. – 2011. – Vol. 121. – №1. – P. 422-30.
88. Sauren, A.A. Aortic valve histology and its relation with mechanics-preliminary report / A.A. Sauren, W. Kuijpers, A.A. van Steenhoven, F.E. Veldpaus // *Journal of biomechanics*. – 1980. – Vol. 13. – №2. – P. 97-104.
89. Devereux, R.B. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age / R.B. Devereux, G. de Simone, D.K. Arnett, L.G. Best, E. Boerwinkle, B.V. Howard, D. Kitzman, E.T. Lee, T.H. Mosley, Jr., A. Weder, M.J. Roman // *The American journal of cardiology*. – 2012. – Vol. 110. – №8. – P. 1189-94.
90. Hickler, R.B. Aortic and large artery stiffness: current methodology and clinical correlations / R.B. Hickler // *Clinical cardiology*. – 1990. – Vol. 13. – №5. – P. 317-22.
91. Braverman, A.C. Diseases of the aorta / A.C. Braverman, R.W. Thompson, L.A. Sanchez. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P (eds) *Braunwald's Heart Disease* 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. – 2012. – P. 1309–37.
92. Berdajs, D. The anatomy of the aortic root / D. Berdajs, P. Lajos, M. Turina // *Cardiovascular surgery* (London, England). – 2002. – Vol. 10. – №4. – P. 320-7.

93. Anderson, R.H. Clinical anatomy of the aortic root / R.H. Anderson // Heart (British Cardiac Society) – 2000. – Vol. 84. – №6. – P. 670-3.
94. Johnston, K.W. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery / K.W. Johnston, R.B. Rutherford, M.D. Tilson, D.M. Shah, L. Hollier, J.C. Stanley // Journal of vascular surgery. – 1991. – Vol. 13. – №3. – P. 452-8.
95. Evangelista, A. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice / A. Evangelista, F.A. Flachskampf, R. Erbel, F. Antonini-Canterin, C. Vlachopoulos, G. Rocchi, R. Sicari, P. Nihoyannopoulos, J. Zamorano, M. Pepi, O.A. Breithardt, E. Plonska-Gosciniak // European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. – 2010. – Vol. 11. – №8. – P. 645-58.
96. Roman, M.J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults / M.J. Roman, R.B. Devereux, R. Kramer-Fox, J. O'Loughlin // The American journal of cardiology. – 1989. – Vol. 64. – №8. – P. 507-12.
97. Kalsch, H. Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study / H. Kalsch, N. Lehmann, S. Mohlenkamp, A. Becker, S. Moebus, A. Schmermund, A. Stang, A.A. Mahabadi, K. Mann, K.H. Jockel, R. Erbel, H. Eggebrecht // International journal of cardiology. – 2013. – Vol. 163. – №1. – P. 72-8.
98. Rogers, I.S. Distribution, determinants, and normal reference values of thoracic and abdominal aortic diameters by computed tomography (from the Framingham Heart Study) / I.S. Rogers, J.M. Massaro, Q.A. Truong, A.A. Mahabadi, M.F. Kriegel, C.S. Fox, G. Thanassoulis, E.M. Isselbacher, U. Hoffmann, C.J. O'Donnell // The American journal of cardiology. – 2013. – Vol. 111. – №10. – P. 1510-6.
99. Lam, C.S. Aortic root remodeling over the adult life course: longitudinal data from the Framingham Heart Study / C.S. Lam, V. Xanthakis, L.M. Sullivan, W. Lieb, J.

- Aragam, M.M. Redfield, G.F. Mitchell, E.J. Benjamin, R.S. Vasan // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – №9. – P. 884-90.
100. Hannuksela, M. Thoracic aorta--dilated or not? / M. Hannuksela, S. Lundqvist, B. Carlberg // *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*. – 2006. – Vol. 40. – №3. – P. 175-8.
101. Yan, J. Comparison of biomechanical properties in ascending aortic aneurysms of patients with congenital bicuspid aortic valve and Marfan syndrome / J. Yan, A.C. Lehsau, B. Sauer, B. Pieper, S.A. Mohamed // *International journal of cardiology*. – 2019. – Vol. 278. – P. 65-9.
102. Kouchoukos, N.T. Eleven-year experience with composite graft replacement of the ascending aorta and aortic valve / N.T. Kouchoukos, W.G. Marshall, Jr., T.A. Wedige-Stecher // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1986. – Vol. 92. – №4. – P. 691-705.
103. Константинов, Б.А. Клапаносберегающие и реконструктивные операции в хирургии пороков сердца / Б.А. Константинов, В.А. Прелатов, В.А. Иванов, Т.Н. Малиновская. – М.: Медицина, 1989. – 150 с.
104. Gott, V.L. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience / V.L. Gott, D.E. Cameron, D.E. Alejo, P.S. Greene, J.G. Shake, D.J. Caparrelli, H.C. Dietz // *The Annals of thoracic surgery*. – 2002. – Vol. 73. – №2. – P. 438-43.
105. Hasham, S.N. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections / S.N. Haghani, D.C. Guo, D.M. Milewicz // *Current opinion in cardiology*. – 2002. – Vol. 17. – №6. – P. 677-83.
106. Hirst, A.E. Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aortic aneurysm? Editorial / A.E. Hirst, I. Gore // *Circulation*. – 1976. – Vol. 53. – №6. – P. 915-6.
107. Lemaire, A. Giant-cell aortitis: an unusual case of Bentall operation / A. Lemaire, F. Cuttone, S. Caprio, M. Massetti, F. Galateau-Salle // *Asian cardiovascular & thoracic annals*. – 2014. – Vol.22. – №. – P. 342-4.
108. Nesi, G. Giant cell arteritis presenting with annuloaortic ectasia / G. Nesi, C. Anichini, E. Pedemonte, S. Tozzini, G. Calamai, G.F. Montesi, G.F. Gori // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – №4. – P. 1365-7.

109. Yih Lim, P.C. Staphylococcal thoracic aortitis complicated by aortic dissection / P.C. Yih Lim, J.M. Hua Lee, Y.L. Chua, S. Chia // *World journal of emergency medicine*. – 2013. – Vol. 4. – №2. – P. 154-6.
110. Roberts, W.C. Syphilitic aortitis: still a current common cause of aneurysm of the tubular portion of ascending aorta / W.C. Roberts, A.J. Moore, C.S. Roberts // *Cardiovascular pathology: the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. – 2019. – Vol. 46. – P. 1071-75.
111. Alhafez, B.A. Aortic arch tortuosity, a novel biomarker for thoracic aortic disease, is increased in adults with bicuspid aortic valve / B.A. Alhafez, V.T.T. Truong, D. Ocazonez, S. Sohrabi, H. Sandhu, A. Estrera, H.J. Safi, A. Evangelista, L.D. Hurtado, A. Guala, S.K. Prakash // *International journal of cardiology*. – 2019. – Vol. 284. – P. 84-9.
112. Pierce, D.M. Human thoracic and abdominal aortic aneurysmal tissues: Damage experiments, statistical analysis and constitutive modeling // D.M. Pierce, F. Maier, H. Weisbecker, C. Viertler, P. Verbrugghe, N. Famaey, I. Fourneau, P. Herijgers, G.A. Holzapfel // *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. – 2015. – Vol. 41. – P. 92-107.
113. Erdheim, J. Medionecrosis aortae idiopathica / J. Erdheim // *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*. – 1929. – Vol. 273. – №2. – P. 454-79.
114. Phillippi, J.A. Mechanism of aortic medial matrix remodeling is distinct in patients with bicuspid aortic valve / J.A. Phillippi, B.R. Green, M.A. Eskay, M.P. Kotlarczyk, M.R. Hill, A.M. Robertson, S.C. Watkins, D.A. Vorp, T.G. Gleason // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2014. – Vol. 147. – №3. – P. 1056-64.
115. Toumpoulis, I.K. Differential expression of collagen type V and XI alpha-1 in human ascending thoracic aortic aneurysms / I.K. Toumpoulis, J.T. Oxford, D.B. Cowan, C.E. Anagnostopoulos, C.K. Rokkas, T.P. Chamogeorgakis, D.C. Angouras, R.J. Shemin, M. Navab, M. Ericsson, M. Federman, S. Levitsky, J.D. McCully // *The Annals of thoracic surgery*. – 2009. – Vol. 88. – №2. – P. 506-13.

116. Lemarie, C.A. Extracellular matrix alterations in hypertensive vascular remodeling / C.A. Lemarie, P.L. Tharaux, S. Lehoux // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2010. – Vol. 48. – №3. – P. 433-9.
117. LeMaire, S.A. Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: bicuspid versus trileaflet aortic valves / S.A. LeMaire, X. Wang, J.A. Wilks, S.A. Carter, S. Wen, T. Won, D. Leonardelli, G. Anand, L.D. Conklin, X.L. Wang, R.W. Thompson, J.S. Coselli // *The Journal of surgical research*. – 2005. – Vol. 123. – №1. – P. 40-8.
118. Chiarini, A. Studies on sporadic non-syndromic thoracic aortic aneurysms: II. Alterations of extra-cellular matrix components and focal adhesion proteins / A. Chiarini, F. Onorati, M. Marconi, A. Pasquali, C. Patuzzo, A. Malashicheva, O. Irtyega, G. Faggian, P.F. Pignatti, E. Trabetti, U. Armato, I. Dal Pra // *Eur J Prev Cardiol*. – 2018. – Vol. 25. – №1(suppl). – P. 51-8.
119. Tang, P.C. Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms / P.C. Tang, M.A. Coady, C. Lovoulos, A. Dardik, M. Aslan, J.A. Elefteriades, G. Tellides // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – №8. – P. 1098-105.
120. Klima, T. The morphology of ascending aortic aneurysms / T. Klima, H.J. Spjut, A. Coelho, A.G. Gray, D.C. Wukasz, G.J. Reul, Jr., D.A. Cooley // *Human pathology*. – 1983. – Vol. 14. – №9. – P. 810-7.
121. de Sa, M. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the ross procedure / M. de Sa, Y. Moshkovitz, J. Butany, T.E. David // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1999. – Vol. 118. – №4. – P. 588-94.
122. Schlatmann, T.J. Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes / T.J. Schlatmann, A.E. Becker // *The American journal of cardiology*. – 1977. – Vol. 39. – №1. – P. 21-6.
123. Niwa, K. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses / K. Niwa, J.K. Perloff, S.M. Bhuta, H. Laks, D.C. Drinkwater, J.S. Child, P.D. Miner // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – №3. – P. 393-400.

124. Ikonomidis, J.S. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves / J.S. Ikonomidis, J.A. Jones, J.R. Barbour, R.E. Stroud, L.L. Clark, B.S. Kaplan, A. Zeeshan, J.E. Bavaria, J.H. Gorman, 3rd, F.G. Spinale, R.C. Gorman // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2007. – Vol. 133. – №4. – P. 1028-36.
125. Elefteriades, J.A. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook / J.A. Elefteriades // *The Yale journal of biology and medicine*. – 2008. – Vol. 81. – №4. – P. 175-86.
126. Boyum, J. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves / J. Boyum, E.K. Fellingner, J.D. Schmoker, L. Trombley, K. McPartland, F.R. Ittleman, A.B. Howard // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2004. – Vol. 127. – №3. – P. 686-91.
127. Jackson, V. Matrix metalloproteinase 14 and 19 expression is associated with thoracic aortic aneurysms / V. Jackson, T. Olsson, S. Kurtovic, L. Folkersen, V. Paloschi, D. Wagsater, A. Franco-Cereceda, P. Eriksson // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2012. – Vol. 144. – №2. – P. 459-66.
128. Tamarina, N.A. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta / N.A. Tamarina, W.D. McMillan, V.P. Shively, W.H. Pearce // *Surgery*. – 1997. – Vol. 122. – №2. – P. 264-71; discussion 71-2.
129. Sternlicht, M.D. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior / M.D. Sternlicht, Z. Werb // *Annual review of cell and developmental biology*. – 2001. – Vol. 17. – P. 463-516.
130. Newby, A.C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture / A.C. Newby // *Physiological reviews*. – 2005. – Vol. 85. – №1. – P. 1-31.
131. Khanafer, K. Correlation between MMP and TIMP levels and elastic moduli of ascending thoracic aortic aneurysms / K. Khanafer, A. Ghosh, K. Vafai // *Cardiovascular revascularization medicine: including molecular interventions*. – 2019. – Vol. 20. – №4. – P. 324-7.

132. Meffert, P. Characterization of serum matrix metalloproteinase 2/9 levels in patients with ascending aortic aneurysms / P. Meffert, A. Tscheuschler, F. Beyersdorf, C. Heilmann, N. Kocher, X. Uffelmann, P. Discher, B. Rylski, M. Siepe, F.A. Kari // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2017. – Vol. 24. – №1. – P. 20-6.
133. Tscheuschler, A. MMP-2 Isoforms in aortic tissue and serum of patients with ascending aortic aneurysms and aortic root aneurysms / A. Tscheuschler, P. Meffert, F. Beyersdorf, C. Heilmann, N. Kocher, X. Uffelmann, P. Discher, M. Siepe, F.A. Kari // *PloS one*. – 2016. – Vol. 11. – №11. – P. e0164308.
134. Jones, J.A. Alterations in membrane type-1 matrix metalloproteinase abundance after the induction of thoracic aortic aneurysm in a murine model // J.A. Jones, J.M. Ruddy, S. Bouges, J.A. Zavadzkas, T.A. Brinsa, R.E. Stroud, R. Murherjee, F.G. Spinale, J.S. Ikonomidis // *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. – 2010. – Vol. 299. – №1. – P. H114-24.
135. Ikonomidis, J.S. Effects of deletion of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 gene on the progression of murine thoracic aortic aneurysms / J.S. Ikonomidis, W.C. Gibson, J.E. Butler, D.M. McClister, S.E. Sweterlitsch, R.P. Thompson, R. Murherjee, F.G. Spinale // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – №11(Suppl 1). – P. Ii268-73.
136. Geng, L. Elevation of ADAM10, ADAM17, MMP-2 and MMP-9 expression with media degeneration features CaCl₂-induced thoracic aortic aneurysm in a rat model / L. Geng, W. Wang, Y. Chen, J. Cao, L. Lu, Q. Chen, R. He, W. Shen // *Experimental and molecular pathology*. – 2010. – Vol. 89. – №1. – P. 72-81.
137. Wang, C. Angiotensin II induces an increase in MMP-2 expression in idiopathic ascending aortic aneurysm via AT1 receptor and JNK pathway / Q. Chang, X. Qian, C. Tian, X. Sun // *Acta biochimica et biophysica Sinica*. – 2015. – Vol. 47. – №7. – P. 539-47.
138. Sokolis, D.P. Impaired mechanics and matrix metalloproteinases/inhibitors expression in female ascending thoracic aortic aneurysms / D.P. Sokolis, D.C. Iliopoulos // *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. – 2014. – Vol. 34. – P. 154-64.

139. Rabkin, S.W. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP proteins in thoracic aortic aneurysm - comparison with and without bicuspid aortic valve: a meta-analysis / S.W. Rabkin // *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. – 2014. – Vol. 43. – №6. – P. 433-42.
140. Abdulkareem, N. Bicuspid aortic valve aortopathy: genetics, pathophysiology and medical therapy / N. Abdulkareem, J. Smelt, M. Jahangiri // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2013. – Vol. 17. – №3. – P. 554-9.
141. Song, Y. Expression of matrix metalloproteinase-12 in aortic dissection / Y. Song, Y. Xie, F. Liu, C. Zhao, R. Yu, S. Ban, Q. Ye, J. Wen, H. Wan, X. Li, R. Ma, Z. Meng // *BMC cardiovascular disorders*. – 2013. – Vol. 13. – P. 34.
142. Ikonomidis, J.S. Plasma biomarkers for distinguishing etiologic subtypes of thoracic aortic aneurysm disease / J.S. Ikonomidis, C.R. Ivey, J.B. Wheeler, A.W. Akerman, A. Rice, R.K. Patel, R.E. Stroud, A.A. Shah, C.G. Hughes, G. Ferrari, R. Mukherjee, J.A. Jones // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2013. – Vol. 145. – №5. – P. 1326-33.
143. Li, T. Serum matrix metalloproteinase-9 is a valuable biomarker for identification of abdominal and thoracic aortic aneurysm: a case-control study / T. Li, B. Jiang, X. Li, H.Y. Sun, X.T. Li, J.J. Jing, J. Yang // *BMC cardiovascular disorders*. – 2018. – Vol. 18. – №1. – P. 202.
144. Dietz, H.C. Marfan syndrome / H.C. Dietz. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; University of Washington, Seattle. – 1993.
145. Judge, D.P. Marfan's syndrome / D.P. Judge, H.C. Dietz // *Lancet (London, England)*. – 2005. – Vol. 366. – №9501. – P. 1965-76.
146. Giusti, B. Phenotypic variability of cardiovascular manifestations in Marfan Syndrome. Possible role of hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism / B. Giusti, M.C. Porciani, T. Brunelli, L. Evangelisti, S. Fedi, G.F. Gensini, R. Abbate, G. Sani, M. Yacoub, G. Pepe // *European heart journal*. – 2003. – Vol. 24. – №22. – P. 2038-45.

147. Yuan, S.M. Marfan's syndrome: an overview / S.M. Yuan, H. Jing // Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina. – 2010. – Vol. 128. – №6. – P. 360-6.
148. Cornwall, J.W. Frequency of aortic dilation in Noonan syndrome / J.W. Cornwall, R.S. Green, J.C. Nielsen, B.D. Gelb // The American journal of cardiology. – 2014. – Vol. 113. – №2. – P. 368-71.
149. Dimitrakakis, G. The challenge of simultaneous major aortic surgery and pectus excavatum repair in a patient with Ehlers-Danlos type IV syndrome / G. Dimitrakakis, S.A.H. Syed Nong Chek, M. Kornaszewska, I. Deglurkar // J Card Surg. – 2020. – Vol. 35. – №1. – P.250-3.
150. Tang, Y. Notch and transforming growth factor-beta (TGFbeta) signaling pathways cooperatively regulate vascular smooth muscle cell differentiation / Y. Tang, S. Urs, J. Boucher, T. Bernaiche, D. Venkatesh, D.B. Spicer, C.P. Vary, L. Liaw // The Journal of biological chemistry. – 2010. – Vol. 285. – №23. – P. 17556-63.
151. Boucher, J. Molecular pathways of Notch signaling in vascular smooth muscle cells / J. Boucher, T. Gridley, L. Liaw // Front Physiol. – 2012. – Vol. 3.
152. Guo, X. Transforming growth factor-beta and smooth muscle differentiation / X. Guo, S.Y. Chen // World journal of biological chemistry. – 2012. – Vol. 3. – №3. – P. 41-52.
153. Fouillade, C. Notch signalling in smooth muscle cells during development and disease / C. Fouillade, M. Monet-Lepretre, C. Baron-Menguy, A. Joutel // Cardiovascular research. – 2012. – Vol. 95. – №2. – P. 138-46.
154. Lesauskaite, V. FBN1 polymorphisms in patients with the dilatative pathology of the ascending thoracic aorta / V. Lesauskaite, R. Sepetiene, G. Jariene, V. Patamsyte, G. Zukovas, I. Grabauskyte, Z. Stanioniene, R. Sirmenis, R. Benetis // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2015. – Vol. 47. – №4. – P. e124-30.
155. Hoffjan, S. Three novel mutations in the ACTA2 gene in German patients with thoracic aortic aneurysms and dissections / S. Hoffjan, S. Waldmuller, W. Blankenfeldt, J. Kotting, P. Gehle, P. Binner, J.T. Epplen, T. Scheffold // European journal of human genetics: EJHG. – 2011. – Vol. 19. – №5. – P. 520-4.

156. Cheng, J. Deletion of ACTA2 in mice promotes angiotensin II induced pathogenesis of thoracic aortic aneurysms and dissections / J. Cheng, X. Zhou, X. Jiang, T. Sun // *Journal of thoracic disease*. – 2018. – Vol. 10. – №8. – P. 4733-40.
157. Keravnou, A. Novel variants in the ACTA2 and MYH11 genes in a Cypriot family with thoracic aortic aneurysms: a case report / A. Keravnou, E. Bashiardes, K. Michailidou, M. Soteriou, A. Moushi, M. Cariolou // *BMC medical genetics*. – 2018. – Vol. 19. – №1. – P. 208.
158. Schievink, W.I. Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve / W.I. Schievink, B. Mokri // *Stroke; a journal of cerebral circulation*. – 1995. – Vol. 26. – №10. – P. 1935-40.
159. Gallo, E.M. Angiotensin II-dependent TGF-beta signaling contributes to Loeys-Dietz syndrome vascular pathogenesis / E.M. Gallo, D.C. Loch, J.P. Habashi, J.F. Calderon, Y. Chen, D. Bedja, C. van Erp, E.E. Gerber, S.J. Parker, K. Sauls, D.P. Judge, S.K. Cooke, M.E. Lindsay, R. Rouf, L. Myers, C.M. ap Rhys, K.C. Kent, R.A. Norris, D.L. Huso, H.C. Dietz // *The Journal of clinical investigation*. – 2014. – Vol. 124. – №1. – P. 448-60.
160. Holm, T.M. Noncanonical TGFbeta signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice / T.M. Holm, J.P. Habashi, J.J. Doyle, D. Bedja, Y. Chen, C. van Erp, M.E. Lindsay, D. Kim, F. Schoenhoff, R.D. Cohn, B.L. Loeys, C.J. Thomas, S. Patnaik, J.J. Marugan, D.P. Judge, H.C. Dietz // *Science (New York, NY)*. – 2011. – Vol. 332. – №6027. – P.358-61.
161. Park, J.H. Transforming growth factor beta receptor type I inhibitor, galunisertib, has no beneficial effects on aneurysmal pathological changes in Marfan mice / J.H. Park, M.S. Kim, S. Ham, E.S. Park, K.L. Kim, W. Suh // *Biomol Ther (Seoul)*. – 2019. – Vol. 98. – P. 103.
162. Keane, M.G. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions / M.G. Keane, S.E. Wiegers, T. Plappert, A. Pochettino, J.E. Bavaria, M.G. Sutton // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – №19(Suppl 3). – P. Iii35-9.

163. Friedman, T. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity / T. Friedman, A. Mani, J.A. Elefteriades // Expert review of cardiovascular therapy. – 2008. – Vol. 6. – №2. – P. 235-48.
164. Hoffman, J.I. The incidence of congenital heart disease / J.I. Hoffmann, S. Kaplan // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Vol. 39. – №12. – P. 1890-900.
165. Sorrell, V.L. A new disease: bicuspid aortic valve aortopathy syndrome / V.L. Sorrell, E. Pancyzk, J.S. Alpert // The American journal of medicine. – 2012. – Vol. 125. – P. 322-3.
166. Basso, C. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve / C. Basso, M. Boschello, C. Perrone, A. Mecenero, A. Cera, D. Bicego, G. Thiene, E. De Dominics // The American journal of cardiology. – 2004. – Vol. 93. – №5. – P. 661-3.
167. Tutar, E. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening / E. Tutar, F. Ekici, S. Atalay, N. Nacar // American heart journal. – 2005. – Vol. 150. – №3. – P. 513-5.
168. Clementi, M. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance / M. Clementi, L. Notari, A. Borghi, R. Tenconi // American journal of medical genetics. – 1996. – Vol. 62. – №4. – P. 336-8.
169. Cripe, L. Bicuspid aortic valve is heritable / L. Cripe, G. Andelfinger, L.J. Martin, K. Shoener, D.W. Benson // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 44. – №1. – P. 138-43.
170. Lewin, M.B. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age / M.B. Lewin, C.M. Otto // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 832-4.
171. Nkomo, V.T. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study / V.T. Nkomo, M. Enriquez-Sarano, N.M. Ammash, L.J. Melton, 3rd, K.R. Bailey, V. Desjardins, R.A. Horn, A.J. Tajik // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2003. – Vol. 23. – №2. – P. 351-6.

172. Ando, M. Thoracic aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve / M. Ando, Y. Okita, T. Morota, S. Takamoto // *Cardiovascular surgery* (London, England). – 1998. – Vol. 6. – №6. – P. 629-34.
173. Stefek H.A. Eccentric enlargement of the aortic sinuses in pediatric and adult patients with bicuspid aortic valves: a cardiac MRI study / H.A. Stefek, K.H. Lin, C.K. Rigsby, H.I. Michelena, P. Aouad, A.J. Barker, J.D. Robinson // *Pediatric cardiology*. – 2019. – doi: 10.1007/s00246-019-02264-3.
174. Jackson, V. Bicuspid aortic valve leaflet morphology in relation to aortic root morphology: a study of 300 patients undergoing open-heart surgery / V. Jackson, J. Petrini, K. Caidahl, M.J. Eriksson, J. Liska, P. Eriksson, A. Franco-Cereceda // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2011. – Vol. 40. – №3. – P. e118-24.
175. Ikonomidis, J.S. Aortic dilatation with bicuspid aortic valves: cusp fusion correlates to matrix metalloproteinases and inhibitors / J.S. Ikonomidis, J.M. Ruddy, S.M. Benton, Jr., J. Arroyo, T.A. Brinsa, R.E. Stroud, A. Zeeshan, J.E. Bavaria, J.H. Gorman, 3rd, R.C. Gorman, F.G. Spinale, J.A. Jones // *The Annals of thoracic surgery*. – 2012. – Vol. 93. – №2. – P. 457-63.
176. Sievers, H.H. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens / H.H. Sievers, C. Schmidtke // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2007. – Vol. 133. – №5. – P.1226-33.
177. Angelini, A. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets / A. Angelini, S.Y. Ho, R.H. Anderson, W.A. Devine, J.R. Zuberbuhler, A.E. Becker, M.J. Davies // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1989. – Vol. 98. – №3. – P. 362-7.
178. McKusick, V.A. Association of aortic valvular disease and cystic medial necrosis of the ascending aorta; report of four instances / V.A. McKusick, R.B. Logue, H.T. Bahnson // *Circulation*. – 1957. – Vol. 16. – №2. – P. 188-94.
179. McKusick, V.A. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis / V.A. McKusick // *Lancet* (London, England). – 1972. – Vol. 1. – №7758. – P. 1026-7.

180. Yetman, A.T. The dilated aorta in patients with congenital cardiac defects / A.T. Yetman, T. Graham // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53. – №6. – P. 461-7.
181. Cecconi, M. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction / M. Cecconi, M. Manfrin, A. Moraca, R. Zanoli, P.L. Colonna, M.G. Bettuzzi, S. Moretti, D. Gabrielli, G.P. Perna // *The American journal of cardiology*. – 2005. – Vol. 95. – №2. – P. 292-4.
182. Fedak, P.W. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve / P.W. Fedak, S. Verma, T.E. David, R.L. Leask, R.D. Weisel, J. Butany // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – №8. – P. 900-4.
183. Малашенков, А.И. Повторные операции на восходящей аорте / А.И. Малашенков, Н.И. Русанов, С.В. Рычин, В.А. Быкова, Р.А. Мовсесян, В.И. Терещенко, З.И. Бирагов // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2007. – №3. – С. 35-41.
184. Schmid F.X. Structural and biomolecular changes in aorta and pulmonary trunk of patients with aortic aneurysm and valve disease: implications for the Ross procedure / F.X. Schmid, K. Bielenberg, S. Holmer, K. Lehle, B. Djavidani, C. Prasser, C. Wiesenack, D. Birnbaum // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2004. – Vol. 25. – №5. – P. 748-53.
185. Braverman, A.C. The bicuspid aortic valve / A.C. Braverman, H. Guven, M.A. Beardslee, M. Makan, A.M. Kates, M.R. Moon // *Current problems in cardiology*. – 2005. – Vol. 30. – №9. – P. 470-522.
186. Bonderman, D. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation / D. Bonderman, E. Gharehbaghi-Schnell, G. Wollenek, G. Maurer, H. Baumgartner, I.M. Lang // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – №16. – P. 2138-43.
187. Linhartova, K. Aortic stenosis severity is not a risk factor for poststenotic dilatation of the ascending aorta / K. Linhartova, V. Beranek, F. Sefrna, I. Hanisova, G. Sterbakova, M. Peskova // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. – 2007. – Vol. 71. – №1. – P. 84-8.

188. Goudot, G. Aortic wall elastic properties in case of bicuspid aortic valve / G. Goudot, T. Mirault, P. Bruneval, G. Soulat, M. Pernot, E. Messas // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 299.
189. Robicsek, F. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? / F. Robicsek, M.J. Thubrikar, J.W. Cook, B. Fowler // *The Annals of thoracic surgery.* – 2004. – Vol. 77. – №1. – P. 177-85.
190. Calloway, T.J. Risk factors for aortic valve disease in bicuspid aortic valve: a family-based study / T.J. Calloway, L.J. Martin, X. Zhang, A. Tandon, D.W. Benson, R.B. Hinton // *American journal of medical genetics.* – 2011. – Vol. 155a. – №5. – P. 1015-20.
191. Girdauskas, E. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument / E. Girdauskas, M.A. Borger, M.A. Secknus, G. Girdauskas, T. Kuntze // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* – 2011. – Vol. 39. – №6. – P. 809-14.
192. Della Corte, A. The ascending aorta with bicuspid aortic valve: a phenotypic classification with potential prognostic significance / A. Della Corte, C. Bancone, G. Dialetto, F.E. Covino, S. Manduca, M.V. Montibello, M. De Feo, M. Buonocore, G. Nappi // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* – 2014. – Vol. 46. – №2. – P. 240-7; discussion 7.
193. Schaefer B.M. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape / B.M. Schaefer, M.B. Lewin, K.K. Stout, E. Gill, A. Prueitt, P.H. Byers, C.M. Otto // *Heart (British Cardiac Society).* – 2008. – Vol. 94. – №12. – P. 1634-8.
194. Kang, S.D. Incidental diagnosis of the unicuspid aortic valve with ascending aortic aneurysm in an asymptomatic adult / S.D. Kang, S.H. Seol, B.M. Park, D.K. Kim, K.H. Kim, D.I. Kim, J.S. Seo, D.S. Kim, H.K. Kim, J.W. Song // *Journal of cardiovascular ultrasound.* – 2011. – Vol. 19. – №2. – P. 102-4.

195. Hahn, R.T. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves / R.T. Hahn, M.J. Roman, A.H. Mogtader, R.B. Devereux // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – Vol. 19. – №2. – P. 283-8.
196. Michelena, H.I. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves / H.I. Michelena, A.D. Khanna, D. Mahoney, E. Margaryan, Y. Topilsky, R.M. Suri, B. Eidem, W.D. Edwards. T.M. Sundt, 3rd, M. Enriquez-Sarano // *J Am Med Assoc*. – 2011. – Vol. 306. – №10. – P. 1104-12.
197. Visse, R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // *Circulation research*. – 2003. – Vol. 92. – №8. – P. 827-39.
198. Sa, M.P. The aorta, the elastic tissue and cystic medial necrosis / M.P. Sa // *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. – 2011. – Vol. 26. – №1. – P. Iii-v.
199. Wagsater, D. Impaired collagen biosynthesis and cross-linking in aorta of patients with bicuspid aortic valve / D. Wagsater, V. Paloschi, R. Hanemaaijer, K. Hultenby, R.A. Bank, A. Franco-Cereceda, J.H. Linderman, P. Eriksson // *Journal of the American Heart Association*. – 2013. – Vol. 2. – №1. – P. e000034.
200. Boon, R.A. MicroRNA-29 in aortic dilation: implications for aneurysm formation / R.A. Boon, T. Seeger, S. Heydt, A. Fischer, E. Hergenreider, A.J. Horrevoets, M. Vinciguerra, N. Rosenthal, S. Sciacca, M. Pilato, P. van Heijningen, J. Essers, R.P. Brandes, A.M. Zeiher, S. Dimmeler // *Circulation research*. – 2011. – Vol. 109. – №10. – P. 1115-9.
201. Kjellqvist, S. A combined proteomic and transcriptomic approach shows diverging molecular mechanisms in thoracic aortic aneurysm development in patients with tricuspid- and bicuspid aortic valve / S. Kjellqvist, S. Maleki, T. Olsson, M. Chwastyniak, R.M. Branca, J. Lehtio, F. Pinet, A. Franco-Cereceda, P. Eriksson // *Molecular & cellular proteomics: MCP*. – 2013. – Vol. 12. – №2. – P. 407-25.
202. Lee, J. Gender-dependent aortic remodelling in patients with bicuspid aortic valve-associated thoracic aortic aneurysm / J. Lee, M. Shen, N. Parajuli, G.Y. Oudit, M.S.

- McMurtry, Z. Kassiri // *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany). – 2014. – Vol. 92. – №9. – P. 939-49.
203. Schmid, F.X. 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 / F.X. Schmid, K. Bielenberg, A. Schneider, Haussler, A. Keyser, D. Birnbaum // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2003. – Vol. 23. – №4. – P. 537-43.
204. Bauer, M. Relation of aortic wall alterations and ascending aorta diameter in patients with bicuspid aortic valve / M. Bauer, R. Meyer, U. Bauer, N. Goetze, P.E. Lange, R. Hetzer // *Zeitschrift fur Kardiologie*. – 2002. – Vol. 91. – №10. – P. 818-24.
205. McKellar, S.H. Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms / S.H. McKellar, D.J. Tester, M. Yagubyan, R. Majumdar, M.J. Ackerman, T.M. Sundt, 3rd // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2007. – Vol. 134. – №2. – P. 290-6.
206. Grewal, N. Bicuspid aortic valve: phosphorylation of c-Kit and downstream targets are prognostic for future aortopathy / N. Grewal, A.C. Gittenberger-de Groot, M.C. DeRuiter, R.J. Klautz, R.E. Poelmann, S. Duim, J.H. Lindeman, W.M. Koenraadt, M.R. Jongbloed, S.A. Mohamed, H.H. Sievers, A.J. Bogers, M.J. Goumans // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 46. – №5. – P. 831-9.
207. Adamo, L. Surgical threshold for bicuspid aortic valve aneurysm: a case for individual decision-making / L. Adamo, A.C. Braverman // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2015. – Vol. 101. – №17. – P. 1361-7.
208. Novaro, G.M. Incidence and echocardiographic features of congenital unicuspid aortic valve in an adult population / G.M. Novaro, M. Mishra, B.P. Griffin // *The Journal of heart valve disease*. – 2003. – Vol. 12. – №6. – P. 674-8.
209. Roberts, W.C. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or

- without associated aortic regurgitation / W.C. Roberts, J.M. Ko // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – №7. – P. 920-5.
210. Park, S.J. Bentall operation in a patient with a unicommissural unicuspid aortic valve / S.J. Park, J.H. Lee, E.S. Chung // *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2019. – Vol. 52. – P. 368-71.
211. Anderson R.H. Understanding the structure of the unicuspid and unicommissural aortic valve / R.H. Anderson // *The Journal of heart valve disease*. – 2003. – Vol. 12. – №6. – P. 670-3.
212. Mookadam, F. Unicuspid aortic valve in adults: a systematic review / F. Mookadam, V.R. Thota, A.M. Garcia-Lopez, U.R. Emani, M.S. Alharthi, J. Zamorano, B.K. Khandheria // *The Journal of heart valve disease*. – 2010. – Vol. 19. – №1. – P. 79-85.
213. Brantley, H.P. Three-dimensional echocardiographic features of unicuspid aortic valve stenosis correlate with surgical findings / H.P. Brantley, R. Nekkanti, C.A. Anderson, A.P. Kypson // *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. – 2012. – Vol. 29. – №8. – P. E204-7.
214. Moller, J.H. Symptomatic congenital aortic stenosis in the first year of life / J.H. Moller, A. Nakib, R.S. Eliot, J.E. Edwards // *The Journal of pediatrics*. – 1966. – Vol. 69. – №5. – P. 728-34.
215. Falcone, M.W. Congenital aortic stenosis resulting from a unicommissural valve / M.W. Falcone, W.C. Roberts, A.G. Morrow, J.K. Perloff // *Clinical and anatomic features in twenty-one adult patients*. – *Circulation*. – 1971. – Vol. 44. – №2. – P. 272-80.
216. Tutarel, O. The quadricuspid aortic valve: a comprehensive review / O. Tutarel // *The Journal of heart valve disease*. – 2004. – Vol. 13. – №4. – P. 534-7.
217. Feldman, B.J. Incidence, description and functional assessment of isolated quadricuspid aortic valves / B.J. Feldman, B.K. Khandheria, C.A. Warnes, J.B. Seward, C.L. Taylor, A.J. Tajik // *The American journal of cardiology*. – 1990. – Vol. 65. – №13. – P. 937-8.

218. Yotsumoto, G. Congenital quadricuspid aortic valve: report of nine surgical cases / G. Yotsumoto, Y. Iguro, T. Kinjo, H. Matsumoto, H. Masuda, R. Sakata // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* – 2003. – Vol. 9. – №2. – P. 134-7.
219. Hurwitz, L.E. Quadricuspid semilunar valve / L.E. Hurwitz, W.C. Roberts // *The American journal of cardiology.* – 1973. – Vol. 31. – №5. – P. 623-6.
220. Timperley, J. Quadricuspid aortic valves / J. Timperley, R. Milner, A.J. Marshall, T.J. Gilbert // *Clinical cardiology.* – 2002. – Vol. 25. – №12. – P. 548-52.
221. Kuroki, H. Pentacuspid aortic valve causing severe aortic regurgitation / H. Kuroki, K. Hirooka, M. Ohnuki // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* – 2012. – Vol. 143. – №2. – P. e11-2.
222. Simonds, J.P. Congenital malformations of the aortic and pulmonary valves / J.P. Simonds // *The American journal of the medical sciences.* – 1923. – Vol. 166. – P. 584-95.
223. Bogers, J.J. Quinticuspid aortic valve causing aortic valve incompetence and stenosis / J.J. Bogers, Z. Aytug, F.F. Hendriks, H.A. Huysmans // *Thorax.* – 1982. – Vol. 37. – №7. – P. 542-3.
224. Wang, S. Pentacuspid aortic valve with severe aortic regurgitation / S. Wang, X. Meng, H. Zhang, J. Wang, J. Han // *The Annals of thoracic surgery.* – 2010. – Vol. 89. – №6. – P. 2034-6.
225. Kamata, S. Successful surgical treatment of pentacuspid aortic valve with severe aortic regurgitation / S. Kamata, N. Sakagoshi, T. Ohata, Y. Sasako // *Jpn J Cardiovasc Surg.* – 2008. – Vol. 37. – P. 53-5.
226. Ozyilmaz, S. Diagnosis of pentacuspid aortic valve with severe regurgitation using three-dimensional transesophageal echocardiography / S. Ozyilmaz, O. Akgul, A. Guzeltas, I. Ozyilmaz // *Echocardiography (Mount Kisco, NY).* – 2015. – Vol. 32. – №2. – P. 393-4.
227. Plonek, T. The combined impact of mechanical factors on the wall stress of the human ascending aorta - a finite elements study / T. Plonek, M. Zak, K. Burzynska, B. Rylski, A. Gozdzik, W. Kustrzycki, F. Beyersdorf, M. Jasinski, J. Filipiak // *BMC cardiovascular disorders.* – 2017. – Vol. 17. – №1. – P. 297.

228. Aparci, M. Enlargement of the aorta: An occupational disease? / M. Aparci, M. Erdal, Z. Isilak, M. Yalcin, O. Uz, Z. Arslan, E. Kardesoglu // *Exp Clin Cardiol.* -2013. – Vol. 18. – №2. – P. 93-7.
229. Pelliccia, A. Aortic root dilatation in athletic population / A. Pelliccia, F.M. Di Paolo, F.M. Quattrini // *Progress in cardiovascular diseases.* – 2012. – Vol. 54. – №5. – P. 432-7.
230. D'Ancona, G. Haemodynamic predictors of a penetrating atherosclerotic ulcer rupture using fluid-structure interaction analysis / G. D'Ancona, A. Amaducci, A. Rinaudo, S. Pasta, F. Follis, M. Pilato, R. Baglini // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.* – 2013. – Vol. 17. – №3. – P. 576-8.
231. Korenczuk, C.E. Ex Vivo Mechanical Tests and Multiscale Computational Modeling Highlight the Importance of Intramural Shear Stress in Ascending Thoracic Aortic Aneurysms / C.E. Korenczuk, R.Y. Dhume, K. Liao, V.H. Barocas // *Journal of biomechanical engineering.* – 2019. – doi: 10.1115/1.4045270.
232. Girdauskas, E. Relation of bicuspid aortic valve morphology to the dilatation pattern of the proximal aorta: focus on the transvalvular flow / E. Girdauskas, K. Disha, M.A. Borger, T. Kuntze // *Cardiol Res Pract.* – 2012. – 2012:478259.
233. Condemi, F. Relationship between ascending thoracic aortic aneurysms hemodynamics and biomechanical properties / F. Condemi, S. Campisi, M. Viallon, P. Croisille, S. Avril // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 2019. – doi: 10.1109/TBME.2019.2924955.
234. Barker, A.J. Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta / A.J. Barker, M. Markl, J. Burk, R. Lorenz, J. Bock, S. Bauer S, J. Schulz-Menger, F. von Knobelsdorf-Brenkenhoff // *Circulation Cardiovascular imaging.* – 2012. – Vol. 5. – №4. – P. 457-66.
235. Bissell, M.M. Aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: flow pattern is a major contributor and differs with valve fusion type / M.M. Bissell, A.T. Hess, L. Biasioli, S.J. Glaze, M. Loudon, A. Pitcher, A. Davis, B. Prendergast, M. Markl, A.J. Bauer, S. Neubauer, S.G. Myerson // *Circulation Cardiovascular imaging.* – 2013. – Vol. 6. – №4. – P. 499-507.

236. Kang, J.W. Association between bicuspid aortic valve phenotype and patterns of valvular dysfunction and bicuspid aortopathy: comprehensive evaluation using MDCT and echocardiography / J.W. Kang, H.G. Song, D.H. Yang, S. Baek, D.H. Kim, J.M. Song // *JACC Cardiovascular imaging*. – 2013. – Vol. 6. – №2. – P. 150-61.
237. Girdauskas, E. Is there any difference in aortic wall quality between patients with bicuspid aortic valve stenosis and those with bicuspid aortic valve insufficiency? / E. Girdauskas, M. Rouman // *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 46. – P. 337.
238. Girdauskas, E. Long-term prognosis of ascending aortic aneurysm after aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis / E. Girdauskas, K. Disha, M.A. Borger, T. Kuntze // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2014. – Vol. 147. – №1. – P. 276-82.
239. Querzoli, G. Fluid dynamics of aortic root dilation in Marfan syndrome / G. Querzoli, S. Fortini, S. Espa, M. Costantini, F. Sorgini // *Journal of biomechanics*. – 2014. – Vol. 47. – №12. – P. 3120-8.
240. Hope, M.D. Imaging biomarkers of aortic disease: increased growth rates with eccentric systolic flow / M.D. Hope, J. Wrenn, M. Sigovan, E. Foster, E.E. Tseng, D. Saloner // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – P. 356-7.
241. Kim, Y.G. Aortopathy and bicuspid aortic valve: haemodynamic burden is main contributor to aortic dilatation / Y.G. Kim, B.J. Sun, G.M. Park, S. Han, D.H. Kim, J.M. Song, D.H. Kang, J.K. Song // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2012. – Vol. 98. – №24. – P. 1822-7.
242. Charitos, E.I. The fate of the bicuspid valve aortopathy after aortic valve replacement / E.I. Charitos, U. Stierle, M. Petersen, S.A. Mohamed, T. Hanke, C. Schmidtke, S. Klotz, H.H. Sievers // *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 45. – №5. – P. 128-35.
243. Henn, D. GATA5 and endothelial nitric oxide synthase expression in the ascending aorta is related to aortic size and valve morphology / D. Henn, H. Perttunen, S. Gauer, W.

- Schmied, C. Porras, M. Such, H.J. Schafers // *The Annals of thoracic surgery*. – 2014. – Vol. 97. – №6. – P. 2019-25.
244. Lee, T.C. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase / T.C. Lee, Y.D. Zhao, D.W. Courtman, D.J. Stewart // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – №20. – P. 2345-8.
245. Kuhlencordt, P.J. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice / P.J. Kuhlencordt, R. Gyurko, F. Han, M. Scherrer-Crosbie, T.H. Aretz, R. Hajjar, M.H. Picard, P.L. Huang // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. - №4. – P. 448-54.
246. Aicher, D. Endothelial nitric oxide synthase in bicuspid aortic valve disease / D. Aicher, C. Urbich, A. Zeiher, S. Dimmeler, H.J. Schafers // *The Annals of thoracic surgery*. – 2007. – Vol. 83. – №4. – P. 1290-4.
247. Kotlarczyk, M.P. Regional disruptions in endothelial nitric oxide pathway associated with bicuspid aortic valve / M.P. Kotlarczyk, M. Billaud, B.R. Green, J.C. Hill, S. Shiva, E.E. Kelley, J.A. Philippi, T.G. Gleason // *The Annals of thoracic surgery*. – 2016. – Vol. 102. – №4. – P. 1274-81.
248. Tsarouhas, K. Homocysteine and metalloprotease-3 and -9 in patients with ascending aorta aneurysms / K. Tsarouhas, C. Tsitsimpikou, S. Apostolakis, A. Haliassos, M. Tzardi, M. Panagiotou, A. Tsatsakis, D.A. Spandidos // *Thromb Res*. – 2011. – Vol. 128. – №5. – P. e95-9.
249. Giusti, B. Role of hyperhomocysteinemia in aortic disease / B. Giusti, R. Marcucci, I. Lapini, I. Sestini, M. Lenti, M. Yacoub, G. Pepe // *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. – 2004. – Vol. 50. – №. – P. 945-52.
250. Booher, A.M. Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm / A.M. Booher, K.A. Eagle // *American heart journal*. – 2011. – Vol. 162. – №1. – P. 38-46.e1.
251. Kumeda, H. Compression of trachea and left main bronchus by arch aneurysm / H. Kumeda, Y. Tomita, S. Morita, H. Yasui // *The Annals of thoracic surgery*. – 2005. – Vol. 79. – №3. – P. 1038-40.

252. Miller, C.P. Chronic cough: a herald symptom of thoracic aortic aneurysm in a patient with a bicuspid aortic valve / C.P. Miller, S. Firoozan, E.K. Woo, A. Apps // *BMJ case reports*. – 2014. – doi: 10.1136/bcr-2014-205005.
253. Lefrak, E.A. Respiratory insufficiency due to tracheal compression by an aneurysm of the ascending, transverse, and descending thoracic aorta. Successful surgical management in a 76-year-old man / E.A. Lefrak, P.M. Stevens, J.F. Howell // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1972. – Vol. 63. – №6. – P. 956-61.
254. Iskandrian, A. Right heart failure secondary to compression of the right pulmonary artery by a syphilitic aortic aneurysm / A. Iskandrian, D. Kimbiris, P.C. Pennock, B. Segal, S.S. Choong // *Chest*. – 1977. – Vol. 72. – №4. – P. 530-2.
255. Garusi, G.F. Displacement and compression of the pulmonary artery by aneurysm of the ascending aorta / G.F. Garusi, E. Donati // *Annales de radiologie*. – 1970. – Vol. 13. – №1. – P. 65-83.
256. Walpot, J. Left atrial compression by dissecting aneurysm of the ascending aorta / J. Walpot, B. Amsel, W.H. Pasteuning, M. Olree // *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. – 2007. – Vol. 20. – №10. – P. 1220.e4-6.
257. Weiss, R.M. Fibrocalcific aortic valve disease: opportunity to understand disease mechanisms using mouse models / R.M. Weiss, J.D. Miller, D.D. Heistad // *Circulation research*. – 2013. – Vol. 113. – №2. – P. 209-22.
258. Esmaeilzadeh, M. Aortic valve injury following blunt chest trauma / M. Esmaeilzadeh, H. Alimi, M. Maleki, S. Hosseini // *Research in cardiovascular medicine*. – 2014. – Vol. 3. – №3. – P. e17319.
259. Kim, S. Traumatic aortic regurgitation combined with descending aortic pseudoaneurysm secondary to blunt chest trauma / S. Kim, J.S. Park, S.M. Yoo, K.H. Kim, W.I. Yang, J.H. Sung, I.J. Kim, S.W. Lim, D.H. Cha, J.Y. Moon // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2014. – Vol. 25. – №5. – P. e5-8.
260. Белов, Ю.В. Аневризмы восходящей аорты с аортальной недостаточностью / Ю.В. Белов, Э.Р. Чарчян. – М.: ИД «Святогор»; 2006. – 168 с.

261. Константинов, Б.А. Аневризма аорты с аортальной недостаточностью: патоморфология и хирургическая тактика / Б.А. Константинов, Ю.В. Белов, М.А. Соборов // Кардиология. – 1999. – Т. 39. - №11. – С. 4-10.
262. Хубулава, Г.Г. Геометрические и морфологические характеристики корня аорты в норме и при недостаточности аортального клапана / Г.Г. Хубулава, С.П. Марченко, Д.А. Старчик, В.В. Суворов, Е.В. Кривошеков, Н.Н. Шихвердиев, А.Б. Наумов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №5. – С. 4-12.
263. Kunzelman, K.S. Aortic root and valve relationships: Impact on surgical repair / K.S. Kunzelman, K.J. Grande, T.E. David, R.P. Cochran, E.D. Verrier // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 1994. – Vol. 107. – №1. – P. 162-70.
264. Swanson, M. Dimensions and geometric relationships of the human aortic valve as a function of pressure / M. Swanson, R.E. Clark // Circulation research. – 1974. – Vol. 35. – №6. – P. 871-82.
265. Thubrikar, M.J. Aortic root dilatation may alter the dimensions of the valve leaflets / M.J. Thubrikar, M.R. Labrosse, K.J. Zehr, F. Robicsek, G.G. Gong, B.L. Fowler // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2005. – Vol. 28. – №6. – P. 850-5.
266. Furukawa, K. Does dilatation of the sinotubular junction cause aortic regurgitation? / K. Furukawa, H. Ohteki, Z.L. Cao, K. Doi, Y. Narita, N. Minato, T. Itoh // The Annals of thoracic surgery. – 1999. – Vol. 68. – №3. – P. 949-53; discussion 53-4.
267. Vahanian, A. 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) / A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti, M.J. Antunes, G. Baron-Esquivias, H. Baumgartner, M.A. Borger, T.P. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. Iung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H.J. Schafers, G. Schuler, J. Stepinska, K. Swedberg, J. Takkenberg, U.O. Von Oppell, S. Windecker, J.L. Zamorano, M. Zembala // European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 42. – №4. – P. S1-44.

268. Borger, M.A. Management of the valve and ascending aorta in adults with bicuspid aortic valve disease / M.A. Borger, T.E. David // *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. – 2005. – Vol. 17. – №2. – P. 143-7.
269. Svensson, L.G. Aortic valve stenosis and regurgitation: an overview of management / L.G. Svensson // *The Journal of cardiovascular surgery*. – 2008. – Vol. 49. – №2. – P. 297-303.
270. Davies, R.R. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms / R.R. Davies, A. Gallo, M.A. Coady, G. Tellides, D.M. Botta, B. Burke, M.P. Coe, G.S. Kopf, J.A. Elefteriades // *The Annals of thoracic surgery*. – 2006. – Vol. 81. – №1. – P. 169-77.
271. Holt, P.J. Effect of endovascular aneurysm repair on the volume-outcome relationship in aneurysm repair / P.J. Holt, J.D. Poloniecki, U. Khalid, R.J. Hinchliffe, I.M. Loftus, M.M. Thompson // *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. – 2009. – Vol. 2. – №6. – P. 624-32.
272. Aalberts, J.J. Prophylactic aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: 10 years' experience with a protocol based on body surface area / J.J. Aalberts, T.W. Waterbolk, J.P. van Tintel, H.L. Hillege, P.W. Boonstra, M.P. van den Berg // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 34. – №3. – P. 589-94.
273. Miller, W.T. Thoracic aortic aneurysms: plain film findings / W.T. Miller // *Seminars in roentgenology*. – 2001. – Vol. 36. – №4. – P. 288-94.
274. von Kodolitsch, Y. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome / Y. von Kodolitsch, C.A. Nienaber, C. Dieckmann, A.G. Schwartz, T. Hofmann, C. Brekenfeld, V. Nikolas, J. Berger, T. Meinertz // *The American journal of medicine*. – 2004. – Vol. 116. – №2. – P. 73-7.
275. Flachskampf, F.A. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010 / F.A. Flachskampf, L. Badano, W.G. Daniel, R.O. Feneck, K.F. Fox, A.G. Fraser, A. Pasquet, M. Pepi, L. Perez de Isla, J.L. Zamorano, J.R. Roelandt, L. Pierard // *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on*

Echocardiography of the European Society of Cardiology. – 2010. – Vol. 11. – №7. – P. 557-76.

276. le Polain de Waroux, J.B. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardiography / J.B. le Polain de Waroux, A.C. Pouleur, C. Goffinet, D. Vancraeynest, M. Van Dyck, A. Robert, B.L. Gerbert, A. Pasquet, G. El Houry, J.L. Vanoverschelde // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116(11 Suppl). – P. I264-9.

277. Lansac, E. A lesional classification to standardize surgical management of aortic insufficiency towards valve repair / E. Lansac, I. Di Centa, F. Raoux, N. Al Attar, C. Acar, T. Joudinaud, R. Raffoul // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 33. – №5. – P. 872-8; discussion 8-80.

278. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – М.: Видар-М, 2008. – 512 с.

279. Roelandt JR, Bruining N, Bom N. Perspectives in cardiac ultrasound. *Przeglad lekarski*. 2002;59(8):557-61.

280. Гавриленков, В.И. . Эхокардиографическая оценка нормальной биомеханики аортального клапана / В.И. Гавриленков, А.А. Кузнецов, В.Е. Перлей // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2003. – №2. – С. 89-96.

281. Lancellotti, P. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging / P. Lancellotti, C. Tribouilloy, A. Hagendorff, B.A. Popescu, T. Edvardsen, L.A. Pierard, L. Badano, J.L. Zamorano // *European heart journal Cardiovascular Imaging*. – 2013. – Vol. 14. – №7. – P. 611-44.

282. Rudski, L.G. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L.G. Rudski, W.W. Lai, J. Afilalo, L. Hua, M.D. Handschumacher, K. Chandrasekaran, S.D. Solomon, E.K.

Louie, N.B. Schiller // Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography. – 2010. – Vol. 23. – №7. – P. 685-713; quiz 86-8.

283. Lancellotti, P. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease) / P. Lancellotti, C. Tribouilloy, A. Hagendorff, L. Moura, B.A. Popescu, E. Agricola, J.L. Monin, L.A. Pierard, L. Badano // European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. – 2010. – Vol. 11. – №3. – P. 223-44.

284. Hall, T. The role of transesophageal echocardiography in aortic valve preserving procedures / T. Hall, P. Shah, S. Wahi // Indian heart journal. – 2014. – Vol. 66. – №3. – P. 27-33.

285. Goldstein, S.A. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance / S.A. Goldstein, A. Evangelista, S. Abbara, A. Arai, F.M. Asch, L.P. Badano, M.A. Bolen, H.M. Connolly, H. Cuellar-Calabria, M. Czerny, R.B. Devereux, R.A. Erbel, R. Fattori, E.M. Isselbacher, J.M. Lindsay, M. McCulloch, H.I. Michelena, C.A. Nienaber, J.K. Oh, M. Pepi, A.J. Taylor, J.W. Weinsaft, J.L. Zamorano, H. Dietz, K. Eagle, J. Eleftheriades, G. Jondeau, H. Rousseau, M. Schepens // Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28. – №2. – P. 119-82.

286. Lang, R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong, L. Ernande, F.A. Flachskampf, E. Foster, S.A. Goldstein, T. Kuznetsova, P. Lancellotti, D. Muraru, M.H. Picard, E.R. Rietzschel, L. Rudski, K.T. Spencer, W. Tsang, J.U. Voigt // European heart journal Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16. – №3. – P. 233-70.

287. Lancellotti, P. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper--heart valve clinics: organization, structure, and experiences / P. Lancellotti, R. Rosenhek, P. Pibarot, B. Iung, C.M. Otto, P. Tornos, E. Donal, B. Prendergast, J. Magne, G. La Canna, L.A. Pierard, G. Maurer // *European heart journal*. – 2013. – Vol. 34. – №21. – P. 1597-606.
288. Sambola, A. Prognostic value of preoperative indexed end-systolic left ventricle diameter in the outcome after surgery in patients with chronic aortic regurgitation / A. Sambola, P. Tornos, I. Ferreira-Gonzalez, A. Evangelista // *American heart journal*. – 2008. – Vol. 155. – №6. – P. 1114-20.
289. Marciniak, A. Myocardial deformation abnormalities in patients with aortic regurgitation: a strain rate imaging study / A. Marciniak, G.P. Sutherland, M. Marciniak, P. Claus, B. Bijnens, M. Jahangiri // *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. – 2009. – Vol. 10. – №1. – P. 112-9.
290. Alreshidan, M. Obtaining the biomechanical behavior of ascending aortic aneurysm via the use of novel speckle tracking echocardiography / M. Alreshidan, N. Shahmansouri, J. Chung, V. Lash, A. Emmott, R.L. Leask, K. Lachapelle // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2016. – Vol. 153. – №4. – P. 781-788.
291. de Kerchove, L. Anatomy and pathophysiology of the ventriculo-aortic junction: implication in aortic valve repair surgery / L. de Kerchove, G. El Khoury // *Annals of cardiothoracic surgery*. – 2013. – Vol. 2. – №1. – P. 57-64.
292. Бокерия, Л.А. Спиральная компьютерная томография в диагностике аневризм аорты / Л.А. Бокерия, А.И. Малашенков, В.Н. Макаренко, О.М. Гришаева, Л.А. Юрпольская // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2005. – №4. – С. 5-9.
293. Прозоров, С.А. Лучевая диагностика множественных аневризм аорты / С.А. Прозоров, Г.Е. Белозёров, Э.Я. Дубров, Ф.А. Шарифуллин, И.П. Михайлов // *Медицинская визуализация*. – 2005. – №3. – С. 83-7.
294. Downing, S.W. Experience with spiral computed tomography as the sole diagnostic method for traumatic aortic rupture / S.W. Downing, J.S. Sperling, S.E. Mirvis,

- M.G. Cardarelli, T.B. Gilbert, T.M. Scalea, J.S. McLaughlin // *The Annals of thoracic surgery*. – 2001. – Vol. 72. – №2. – P. 495-501; discussion -2.
295. Remy-Jardin, M. Optimal screening tool for thoracic diseases: chest X ray or CT? / M. Remy-Jardin, F. Bonnel, P. Masson, I. Mastora, J. Remy // *Journal de radiologie*. – 2001. – Vol. 82. - №9. – P. 1108-18.
296. Ellis, J.D. Computed tomography evaluation of traumatic rupture of the thoracic aorta: an outcome study / J.D. Ellis, J.R. Mayo // *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes*. – 2007. – Vol. 58. – №1. – P. 22-6.
297. Szymczyk, K. Assessment of aortic valve in regard to its anatomical variants morphology in 2053 patients using 64-slice CT retrospective coronary angiography / K. Szymczyk, M. Polguy, E. Szymczyk, L. Bakon, R. Pacho, L. Stefanczyk // *BMC cardiovascular disorders*. – 2016. – Vol. 16. – P. 89.
298. Lee, H.Y. Quantification of aortic valve calcifications detected during lung cancer-screening CT helps stratify subjects necessitating echocardiography for aortic stenosis diagnosis / H.Y. Lee, S.M. Kim, K.S. Lee, S.W. Park, M.J. Chung, H. Cho, I.J. Jung, H.W. Jang, S.H. Jung, J. Goo // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95. – №19. – P. e3710.
299. Белов, Ю.В. Стратегия и тактика инструментального обследования больных с аневризмой грудного и торакоабдоминального отделов аорты / Ю.В. Белов, М.И. Кертес, О.М. Богопольская, Т.Н. Зверхановская, Н.Л. Садовникова // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2005. – №4. – С. 33-47.
300. Tops, L.F. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement / L.F. Tops, D.A. Wood, V. Delgado, J.D. Schuijf, J.R. Mayo, S. Pasupati, F.P. Lamers, E.E. van der Wall, M.J. Schalij, J.G. Webb, J.J. Bax // *JACC Cardiovascular imaging*. – 2008. – Vol. 1. – №3. – P. 321-30.
301. Wolterink, J.M. Automatic coronary artery calcium scoring in cardiac CT angiography using paired convolutional neural networks / J.M. Wolterink, T. Leiner, B.D. de Vos, R.W. van Hamersvelt, M.A. Viergeever, I. Isgum // *Medical image analysis*. – 2016. – Vol.34. – P. 123-36.

302. Engbers, E.M. Visual estimation of coronary calcium on computed tomography for attenuation correction / E.M. Engbers, J.R. Timmer, M. Mouden, P.L. Jager, S. Knollema, A.H. Oostdijk, J.P. Ottervanger // *J Cardiovasc Comput Tomogr.* – 2016. – Vol. 10. – №4. – P. 327-9.
303. Andre, F. Improved image quality with simultaneously reduced radiation exposure: Knowledge-based iterative model reconstruction algorithms for coronary CT angiography in a clinical setting / F. Andre, P. Fortner, M. Vembar, D. Mueller, W. Stiller, S.J. Buss, H.U. Kauczor, H.A. Katus, G. Korosoglou // *Journal of cardiovascular computed tomography.* – 2017. – Vol. 11. – №3. – P. 213-220.
304. Erol, C. The prevalence and clinical importance of incidentally detected noncoronary cardiovascular findings with coronary multidetector CT angiography / C. Erol, M. Koplay, M. Seker, Y. Paksoy // *Wiener klinische Wochenschrift.* – 2014. – Vol. 126. – №15-16. – P. 460-7.
305. Sommer, T. Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging / T. Sommer, W. Fehske, N. Holzkecht, A.V. Smekal, E. Keller, G. Lutterbey, B. Kreft, C. Kuhl, J. Gieseke, D. Abu-Ramadan, H. Schild // *Radiology.* – 1996. – Vol. 199. – №2. – P. 347-52.
306. Kapustin, A.J. Diagnostic imaging for aortic dissection / A.J. Kapustin, H.I. Litt // *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery.* – 2005. – Vol. 17. – №3. – P. 214-23.
307. Tsai, T.T. Acute aortic syndromes / T.T. Tsai, C.A. Nienaber, K.A. Eagle // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – №24. – P. 3802-13.
308. Cigarroa, J.E. Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. Old standards and new directions / J.E. Cigarroa, E.M. Isselbacher, R.W. DeSanctis, K.A. Eagle // *The New England journal of medicine.* – 1993. – Vol. 328. – №1. – P. 35-43.
309. Тютин, Л.А. Магнитно-резонансная ангиография: этапы развития, диагностические возможности и ограничения / Л.А. Тютин, Е.К. Яковлева // *Медицинская визуализация.* – 2013. – №2. – С. 29-40.
310. Francois, C.J. Magnetic resonance imaging clinics of North America / C.J. Francois, J.C. Carr // *MRI of the thoracic aorta.* – 2007. – Vol. 15. – №4. – P. 639-51, vii.

311. Holloway, B.J. Imaging of thoracic aortic disease / B.J. Holloway, D. Rosewarne, R.G. Jones // *The British journal of radiology*. – 2011. – Vol. 84. – №3. – P. S338-54.
312. Nienaber, C.A. The role of imaging in acute aortic syndromes / C.A. Nienaber // *European heart journal Cardiovascular Imaging*. – 2013. – Vol. 14. – №1. – P. 15-23.
313. Litmanovich, D. CT and MRI in diseases of the aorta / D. Litmanovich, A.A. Bankier, L. Cantin, V. Raptopoulos, P.M. Boiselle // *AJR American journal of roentgenology*. – 2009. – Vol. 193. – №4. – P. 928-40.
314. Blockmans, D. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients / D. Blockmans, L. de Ceuninck, S. Vanderschueren, D. Knockaert, L. Mortelmans, H. Bobbaers // *Arthritis and rheumatism*. – 2006. – Vol. 55. – №1. – P. 131-7.
315. Walter, M.A. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease / M.A. Walter, R.A. Melzer, C. Schindler, J. Muller-Brand, A. Tyndall, E.U. Nitzsche // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2005. – Vol. 32. – №6. – P. 674-81.
316. Kuehl, H. Detection of inflammation in patients with acute aortic syndrome: comparison of FDG-PET/CT imaging and serological markers of inflammation / H. Kuehl, H. Eggebrecht, T. Boes, G. Antoch, S. Rosenbaum, S. Ladd, A. Bockisch, J. Barkhausen, R. Erbel // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2008. – Vol. 94. – №11. – P. 1472-7.
317. Tokuda, Y. Detection of thoracic aortic prosthetic graft infection with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography / Y. Tokuda, H. Oshima, Y. Araki, Y. Narita, M. Mutsuga, K. Kato, A. Usui // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 43. – №6. – P. 1183-7.
318. Fiorucci, B. Thoracic aortic aneurysms - diagnosis and treatment strategies / B. Fiorucci, R. Banafsche, T. Jerkku, M. Pichlmaier, T. Kolbel, B. Rantner, N. Tsilimparis // *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. – 2019. – Vol. 144. – №3. – P. 146-51.
319. Feldman, L. Digital subtraction angiography of the chest / L. Feldman // *Clinics in chest medicine*. – 1984. – Vol. 5. – №2. – P. 313-28.

320. Rauber, K. Diagnosis of aortic rupture using digital subtraction angiography / K. Rauber, J. Kollath // *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* – 1983. – Vol. 139. – №2. – P. 167-70.
321. Lambelin, M. Iatrogenic ascending aorta dissection during diagnostic coronary angiography: rare but life-threatening / M. Lambelin, L. Janssens, L. Haenen // *Case reports in cardiology.* – 2014. – 2014:809398.
322. Carpenter, S.W. Acute aortic syndromes: definition, prognosis and treatment options / S.W. Carpenter, Y.V. Kodolitsch, E.S. Debus, S. Wipper, N. Tsilimparis, A. Larena-Avellaneda, H. Diener, T. Kolbel // *The Journal of cardiovascular surgery.* – 2014. – Vol. 55. – №2 Suppl 1. – P. 133-44.
323. Albornoz, G. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections--incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns / G. Albornoz, M.A. Coady, M. Roberts, R.R. Davies, M. Tranquilli, J.A. Rizzo, J.A. Elefteriades // *The Annals of thoracic surgery.* – 2006. – Vol. 82. – №4. – P. 1400-5.
324. Pannu, H. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections / H. Pannu, V.T. Fadulu, J. Chang, A. Lafont, S.N. Hasham, E. Sparks, P.F. Giampietro, C. Zaleski, A.L. Estrera, H.L. Safi, S. Shete, M.C. Willing, C.S. Raman, D.M. Milewicz // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – №4. – P. 513-20.
325. Loeys, B.L. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor / B.L. Loeys, U. Schwarze, T. Holm, B.L. Callewaert, G.H. Thomas, H. Pannu, J.F. De Backer, G.L. Oswald, S. Symoens, S. Manouvrier, A.E. Roberts, F. Faravelli, M.A. Greco, R.E. Pyeritz, D.M. Milewicz, P.J. Coucke, D.E. Cameron, A.C. Braverman, P.H. Byers, A.M. De Paepe, H.C. Dietz // *The New England journal of medicine.* – 2006. – Vol. 355. – №8. – P. 788-98.
326. Stheneur, C. Identification of 23 TGFBR2 and 6 TGFBR1 gene mutations and genotype-phenotype investigations in 457 patients with Marfan syndrome type I and II, Loeys-Dietz syndrome and related disorders / C. Stheneur, G. Collod-Beroud, L. Faivre, L. Gouya, G. Sultan, J.M. Le Parc, B. Moura, D. Attias, C. Muti, M. Sznajder, M. Claustres, C. Junien, C. Baumann, V. Cormier-Daire, M. Rio, S. Lyonnet, H. Plauchu, D.

Lacombe, B. Chevallier, G. Jondeau, C. Boileau // Human mutation. – 2008. – Vol. 29. – №11. – P. E284-95.

327. Guo, D.C. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease / D.C. Guo, C.L. Papke, V. Tran-Fadulu, E.S. Regalado, N. Avidan, R.J. Johnson, D.H. Kim, H. Pannu, M.C. Willing, E. Sparks, R.E. Pyeritz, M.N. Singh, R.L. Dalman, J.C. Grotta, A.J. Marian, E.A. Boerwinkle, L.Q. Frazier, S.A. LeMaire, J.S. Coselli, A.L. Estrera, H.J. Safi, S. Veeraraghavan, D.M. Muzny, D.A. Wheeler, J.T. Willerson, R.K. Yu, S.S. Shete, S.E. Scherer, C.S. Raman, L.M. Buja, D.M. Milewicz // American journal of human genetics. – 2009. – Vol. 84. – №5. – P. 617-27.

328. Osnabrugge, R.L. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation / R.L. Osnabrugge, A.M. Speir, S.J. Head, C.E. Fonner, E. Fonner, A.P. Kappetein, J.B. Rich // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2014. – Vol. 46. – №3. – P. 400-8; discussion 8.

329. Barili, F. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study / F. Barili, D. Pacini, A. Capo, O. Rasovic, C. Grossi, F. Alamanni, R. Di Bartolomeo, A. Parolari // European heart journal. – 2013. – Vol. 34. – №1. – P. 22-9.

330. Белов, Ю.В. Результаты одномоментных операций протезирования восходящего отдела аорты и реваскуляризации миокарда / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко, А.П. Генс, М.П. Красников // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – №1. – С. 61-5.

331. Kim, S.W. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk / S.W. Kim, H.S. Han, H.W. Jung, K.I. Kim, D.W. Hwang, S.B. Kang, C.H. Kim // JAMA surgery. – 2014. – Vol. 149. – №7. – P. 633-40.

332. Brady, A.R. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance / A.R. Brady, S.G. Thompson, F.G. Fowkes, R.M. Greenhalgh, J.T. Powell // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – №1. – P. 16-21.

333. Mancia, G. ESH/ESC practice Guidelines for the management of arterial hypertension 2013 / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. De Backer, A. Dominiczak, M. Galderisi, D.E. Grobbee, T. Jaarsma, P. Kirchhof, S.E. Kjeldsen, S. Laurent, A.J. Manolis, P.M. Nilsson, L.M. Ruilope, R.E. Schmieder, P.A. Sirnes, P. Sleight, M. Viigimaa, B. Waeber, F. Zannad // *Blood pressure*. – 2014. – Vol. 23. – №1. – P. 3-16.
334. Braverman, A.C. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 7: aortic diseases, including Marfan syndrome: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology / A.C. Braverman, K.M. Harris, R.J. Kovacs, B.J. Maron // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – №22. – P. e303-9.
335. McKellar, S.H. Frequency of cardiovascular events in women with a congenitally bicuspid aortic valve in a single community and effect of pregnancy on events / S.H. McKellar, R.J. MacDonald, H.I. Michelena, H.M. Connolly, T.M. Sundt, 3rd // *The American journal of cardiology*. – 2011. – Vol. 107. – №1. – P. 96-9.
336. Zendaoui, A. Usefulness of carvedilol in the treatment of chronic aortic valve regurgitation / A. Zendaoui, D. Lachance, E. Roussel, J. Couet, M. Arsenault // *Circulation Heart Failure*. – 2011. – Vol. 4. – №2. – P. 207-13.
337. Elder, D.H. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study / D.H. Elder, L. Wei, B.R. Szwejkowski, R. Libianto, A. Nadir, M. Pauriah, S. Rekhraj, T.K. Lim, J. George, A. Doney, S.D. Pringle, A.M. Choy, A.D. Struthers, C.C. Lang // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58. – №20. – P. 2084-91.
338. Groenink, M. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial / M. Groenink, A.W. den Hartog, R. Franken, T. Radonic, V. de Waard, J. Timmermans, A.J. Scholte, M.P. van den Berg, A.M. Spijkerboer, H.A. Marquering, A.H. Zwinderman, B.J. Mulder // *European heart journal*. – 2013. – Vol. 34. – №45. – P. 3491-500.

339. Chiu, H.H. Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study / H.H. Chiu, M.H. Wu, J.K. Wang, C.W. Lu, S.N. Chiu, C.A. Chen, M.T. Lin, F.C. Hu // Mayo Clinic proceedings. – 2013. – Vol. 88. – №3. – P. 271-6.
340. Shores, J. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome / J. Shores, K.P. Berger, E.A. Murphy, R.E. Pyeritz // The New England journal of medicine. – 1994. – Vol. 330. – №19. – P. 1335-41.
341. Phomakay, V. Beta-blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors: comparison of effects on aortic growth in pediatric patients with Marfan syndrome / V. Phomakay, W.G. Huett, J.M. Gossett, X. Tang, R.A. Bornemeier, R.T. Collins, 2nd // The Journal of pediatrics. – 2014. – Vol. 165. – №5. – P. 951-5.
342. Brooke, B.S. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome / B.S. Brooke, J.P. Habashi, D.P. Judge, N. Patel, B. Loeys, H.C. Dietz, 3rd // The New England journal of medicine. – 2008. – Vol. 358. – №26. – P. 2787-95.
343. Lee, S.J. The beneficial effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in Marfan syndrome patients after aortic root replacement / S.J. Lee, J. Oh, Y.G. Ko, S. Lee, B.C. Chang, Y. Lee do, Y.R. Kwak, D. Choi // Yonsei medical journal. – 2016. – Vol. 57. – №1. – P. 81-7.
344. Lacro, R.V. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome / R.V. Lacro, H.C. Dietz, L.A. Sleeper, A.T. Yetman, T.J. Bradley, S.D. Colan, G.D. Pearson, E.S. Selamet Tierney, J.C. Levine, A.M. Atz, D.W. Benson, A.C. Braverman, S. Chen, J. De Backer, B.D. Gelb, P.D. Grossfeld, G.L. Klein, W.W. Lai, A. Liou, B.L. Loeys, L.W. Markham, A.K. Olson, S.M. Paridon, V.L. Pemberton, M.E. Pierpont, R.E. Pyeritz, E. Radojewski, M.J. Roman, A.M. Sharkey, M.P. Stylianou, S.B. Wechsler, L.T. Young, L. Mahony // The New England journal of medicine. – 2014. – Vol. 371. – №22. – P. 2061-71.
345. Milleron, O. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / O. Milleron, F. Arnoult, J. Ropers, P. Aegerter, D. Detaint, G. Delorme, D. Attias, F. Tubach, S. Dupuis-Girod, H. Plauchu, M. Barthelet, F. Sassolas, N. Pangaud, S. Naudion,

- J. Thomas-Chabaneix, Y. Dulac, T. Edouard, J.E. Wolf, L. Faivre, S. Odent, A. Basquin, G. Habib, P. Collignon, C. Boileau, G. Jondeau // *European heart journal*. – 2015. – Vol. 36. – №32. – P. 2160-6.
346. Forteza, A. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial / A. Forteza, A. Evangelista, V. Sanchez, G. Teixido-Tura, P. Sanz, L. Gutierrez, T. Gracia, J. Centeno, J. Rodriguez-Palomares, J. Ruffilanchas, J. Cortina, I. Ferreira-Gonzalez, D. Garcia-Dorado // *European heart journal*. – 2016. – Vol. 37. – №12. – P. 978-85.
347. Jovin, I.S. Comparison of the effect on long-term outcomes in patients with thoracic aortic aneurysms of taking versus not taking a statin drug / I.S. Jovin, M. Duggal, K. Ebisu, H. Paek, A.D. Oprea, M. Tranquilli, J. Rizzo, R. Memet, M. Feldman, J. Dziura, C.A. Brandt, J.A. Elefteriades // *The American journal of cardiology*. – 2012. – Vol. 109. – №7. – P. 1050-4.
348. Stein, L.H. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms / L.H. Stein, J. Berger, M. Tranquilli, J.A. Elefteriades // *The American journal of cardiology*. – 2013. – Vol. 112. – №8. – P. 1240-5.
349. Lutshumba, J. Protection from aortic aneurysm by BMAL1 deletion from smooth muscle cells: A dissertation submitted in partial fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in the College of Medicine at the University of Kentucky / Jenny Lutshumba. – University of Kentucky, 2017. – 154 p.
350. Hamblin, M. Vascular smooth muscle cell PPAR γ deletion promotes abdominal aortic aneurysms / M. Hamblin, L. Chang, H. Zhang, K. Yang, J. Zhang, Y.E. Chen // *Journal of vascular surgery*. – 2010. – Vol. 52. – №4. – P. 984-93.
351. Chau, K. Ascending thoracic aortic aneurysms protect against myocardial infarctions / K. Chau, J.A. Elefteriades // *The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology, Inc.* – 2014. – Vol. 23. – №3. – P. 177-82.
352. Chubb, H. The use of Z-scores in paediatric cardiology / H. Chubb, J.M. Simpson // *Annals of pediatric cardiology*. – 2012. – Vol. 5. – №2. – P. 179-84.

353. Dallaire, F. Bias related to body mass index in pediatric echocardiographic Z scores / F. Dallaire, J.L. Bigras, M. Prsa, N. Dahdah // *Pediatric cardiology*. – 2015. – Vol. 36. – №3. – P. 667-76.
354. Wang, Y. Use of percentiles and Z-scores in antropometry / Y. Wang, H-J. Chen, V.R. Preedy // *Handbook of Anthropometry*. – New York: Springer, 2012. – P. 29-48.
355. Cantinotti, M. Echocardiographic nomograms for ventricular, valvular and arterial dimensions in caucasian children with a special focus on neonates, infants and toddlers / M. Cantinotti, M. Scalese, B. Murzi, N. Assanta, I. Spadoni, P. Festa, V. De Lucia, M. Crocetti, M. Marotta, S. Molinaro, L. Lopez, G. Iervasi // *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. – 2014. – Vol. 27. – №2. – P. 179-91.e2.
356. Banerjee, S. Determination of the surface area of the body of Indians / S. Banerjee, R. Sen // *Journal of applied physiology*. – 1955. – Vol. 7. – №6. – P. 585-8.
357. Nwoye, L.O. Body surface area of Africans: a study based on direct measurements of Nigerian males / L.O. Nwoye // *Human biology*. – 1989. – Vol. 61. – №3. – P. 439-57.
358. Curtis, A.E. The mystery of the Z-score / A.E. Curtis, T.A. Smith, B.A. Ziganshin, J.A. Elefteriades // *Aorta (Stamford)*. – 2016. – Vol. 4. – №4. – P. 124-30.
359. Svensson, L.G. Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome / L.G. Svensson, L. Khitin // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2002. – Vol. 123. – №2. – P. 360-1.
360. Svensson, L.G. Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves / L.G. Svensson, K.H. Kim, B.W. Lytle, D.M. Cosgrove // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2003. – Vol. 126. – №3. – P. 892-3.
361. Mangner, N. ESC guidelines on the management of valvular heart disease. What has changed and what is new? / N. Mangner, G. Schuler // *Herz*. – 2013. – Vol. 38. - №8. – P. 828-37.
362. Jondeau, G. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study / G. Jondeau, D. Detaint, F. Tubach, F. Arnoult, O. Milleron, F. Raoux, G. Delorme, L. Mimoun, L.

- Krapf, D. Hamroun, C. Beroud, C. Roy, A. Vahanian, C. Boileau // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – №2. – P. 226-32.
363. Gott, V.L. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome / V.L. Gott, P.S. Greene, D.E. Alejo, D.E. Cameron, D.C. Naftel, D.C. Miller, A.M. Gillinov, J.C. Laschinger, R.E. Pyeritz // *The New England journal of medicine*. – 1999. – Vol. 340. – №17. – P. 1307-13.
364. Tzemos, N. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves / N. Tzemos, J. Therrien, J. Yip, G. Thanassoulis, S. Tremblay, M.T. Jamorski, G.D. Webb, S.C. Siu // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300. – №11. – P. 1317-25.
365. Vallely, M.P. Management of the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve disease / M.P. Vallely, C. Semsarian, P.G. Bannon // *Heart, lung & circulation*. – 2008. – Vol. 17. – №5. – P. 357-63.
366. Boissonnas, C.C. Careful cardiovascular screening and follow-up of women with Turner syndrome before and during pregnancy is necessary to prevent maternal mortality / C.C. Boissonnas, C. Davy, M. Bornes, L. Arnaout, C. Meune, V. Tsatsatris, A. Mignon, P. Jouannet // *Fertility and sterility*. – 2009. – Vol. 91. – №3. – P. 929.e5-7.
367. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiology in the young*. 2006;16(5):430-6.
368. Borger, M.A. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? / M.A. Borger, M. Preston, J. Ivanov, P.W. Fedak, P. Davierwala, S. Armstrong, T.E. David // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2004. – Vol. 128. – №5. – P. 677-83.
369. Nishimura, R.A. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, B.A. Carabello, J.P. Erwin, 3rd, R.A. Guyton, P.T. O'Gara, C.E. Ruiz, N.J. Skubas, P. Sorajja, T.M. Sundt, 3rd, J.D. Thomas // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – №23. – P. 2440-92.

370. Nishimura, R.A. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, B.A. Carabello, J.P. Erwin, 3rd, L.A. Fleisher, H. Jneid, M.J. Mack, C.J. McLeod, P.T. O'Gara, V.H. Rigolin, T.M. Sundt, 3rd, A. Thompson // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70. – №2. – P. 252-289.
371. Baumgartner, H. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner, V. Falk, J.J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P.J. Holm, B. Iung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. Rodriguez Munoz, R. Rosenhek, J. Sjogren, P. Tornos Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, J.L. Zamorano // *European heart journal*. – 2017. – Vol. 38. – №36. – P. 2739-91.
372. De Paulis, R. Effects of ascending aorta replacement on aortic root dilatation / R. De Paulis, E. Cetrano, M. Moscarelli, G. Ando, F. Bertoldo, R. Scaffa, F. Tomai, L. Chiariello // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* – 2005. – Vol. 27. – №1. – P. 86-9.
373. Stalder, M. Aortic root replacement does not affect outcome and quality of life / M. Stalder, S. Staffelbach, F.F. Immer, L. Englberger, P.A. Berdat, F.S. Eckstein, T.P. Carrel // *The Annals of thoracic surgery*. – 2007. – Vol. 84. – №3. – P. 775-80; discussion 80-1.
374. David, T.E. Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm / T.E. David, C.M. Feindel, J. Bos // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1995. – Vol. 109. – №2. – P. 345-51; discussion 51-2.
375. Morimoto, N. Adjustment of sinotubular junction for aortic insufficiency secondary to ascending aortic aneurysm / N. Morimoto, M. Matsumori, A. Tanaka, H. Munakata, K. Okada, Y. Okita // *The Annals of thoracic surgery*. – 2009. – Vol. 88. – №4. – P. 1238-43.
376. Vaughan, C.J. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder / C.J. Vaughan, M. Casey, J. He,

- M. Veugelers, K. Henderson, D. Guo, R. Campagna, M.J. Roman, D.M. Milewicz, R.B. Devereux, C.T. Basson // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – №20. – P. 2469-75.
377. Hunder, G.G. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis / G.G. Hunder, D.A. Bloch, B.A. Michel, M.B. Stevens, W.P. Arend, L.H. Calabrese, S.M. Edworthy, A.S. Fauci, R.Y. Leavitt, J.T. Lie, R.W. Lightfoot, Jr, A.T. Masi, D.J. McShane, J.A. Mills, S.L. Wallace, N.J. Zvaifler // *Arthritis and rheumatism*. – 1990. – Vol. 33. – №8. – P. 1122-8.
378. Abedin, M. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications / M. Abedin, Y. Tintut, L.L. Demer // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2004. – Vol. 24. – №7. – P. 1161-70.
379. Bentall, H. A technique for complete replacement of the ascending aorta / H. Bentall, A. De Bono // *Thorax*. – 1968. – Vol. 23. – №4. – P. 338-9.
380. Kouchoukos, N.T. Sixteen-year experience with aortic root replacement. Results of 172 operations / N.T. Kouchoukos, T.H. Wareing, S.F. Murphy, J.B. Perrillo // *Annals of surgery*. – 1991. – Vol. 214. – №3. – P. 308-18; discussion 18-20.
381. Joo, H.C. Clinical experience with the Bentall procedure: 28 years / H.C. Joo, B.C. Chang, Y.N. Youn, K.J. Yoo, S. Lee // *Yonsei medical journal*. – 2012. – Vol. 53. – №5. – P. 915-23.
382. Katselis, C. Long-term results after modified Bentall operation in 200 patients / C. Katselis, G. Samanidis, A. Papasotiriou, I. Kriaras, T. Antoniou, M. Khoury, A. Michalis, K. Perreas // *The Journal of heart valve disease*. – 2017. – Vol. 26. – №6. – P. 639-45.
383. Бокерия, Л.А. Протезирование восходящей аорты по классической методике Бенталла-Де Боно ксеноперикардальным кондуитом: отдаленные результаты / Л.А. Бокерия, А.И. Малашенков, З.Х. Фунг, В.М. Умаров, С.В. Рычин, Е.В. Васильева, С.В. Гарманов, М.Б. Кокоев // *Анналы хирургии*. – 2012. – №.1. – С. 34-41.
384. Русанов, Н.И. Отдаленные результаты имплантации ксеноперикардальных кондуитов при хирургической коррекции аневризм восходящей аорты / Н.И. Русанов, А.В. Дорофеев, Р.А. Мовсесян, А.И. Малашенков, С.В. Рычин, В.И.

Терещенко, З.Х. Фунг // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – №1. – С. 29-30.

385. Auffret, V. Prevalence and impact of prosthesis-patient mismatch following surgical aortic valve replacement for pure aortic regurgitation / V. Auffret, P. Voisine, A. Cinq-Mars, E. Charbonneau, F. Le Ven, S.M. Dubois-Senechal, E. Brenna, F. Dagenais, M. Dubois, C. Ridard, M. Senechal // *The Journal of heart valve disease*. – 2016. – Vol. 25. – №5. – P. 543-51.

386. Mannacio, V.A. Impact of different values of prosthesis-patient mismatch on outcome in male patients with aortic valve replacement / V.A. Mannacio, L. Mannacio, A. Antignano, G.B. Pinna, R. Giordano, M. Mottola G. Ianelli // *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. – 2017. – Vol. 18. – №5. – P. 366-73.

387. Di Eusanio, M. The Bentall procedure with a biological valved conduit: substitute options and techniques / M. Di Eusanio, G. Murana, M. Cefarelli, A. Mazzola, R. Di Bartolomeo // *Multimedia manual of cardiothoracic surgery: MMCTS / European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. – 2014. – <https://doi.org/10/1093/mmcts/mmu010>.

388. Sirajuddin, S. Early results of a modified biological valved conduit for the Bentall procedure / S. Sirajuddin, C.K. Wang, Q. Al-Abri, K. Ridwan, R. Hatzakorzian, K. Lachapelle, B. De Varennes, D. Shum-Tim // *J Card Surg*. – 2019. – Vol. 34. – №6. – P. 412-8.

389. Beckerman, Z. The evidence in a Bentall procedure with Valsalva graft: is this standard of care? / Z. Beckerman, B.G. Leshnower, L. McPherson, J.N. Binongo, Y. Lasanajak, E.P. Chen // *Journal of visualized surgery*. – 2018. – Vol. 4. – P. 98.

390. LeMaire, S.A. Aortic root replacement with stentless porcine xenografts: early and late outcomes in 132 patients / S.A. LeMaire, S.Y. Green, K. Sharma, C.K. Cheung, A. Sameri, P.I. Tsai, G. Adams, J.S. Coselli // *The Annals of thoracic surgery*. – 2009. – Vol. 87. – №2. – P. 503-12; discussion 12-3.

391. Mazzola, A. Freestyle aortic root bioprosthesis is a suitable alternative for aortic root replacement in elderly patients: a propensity score study / A. Mazzola, M. Di Mauro, F. Pellone, F. Faragalli, C. Villani, M. Di Eusanio, G. Gizzi, E. Lemme, R. Gregorini, S.

- Romano, M. Penco // *The Annals of thoracic surgery*. – 2012. – Vol. 94. – №4. – P. 1185-90.
392. Bach, D.S. Long-term clinical outcomes 15 years after aortic valve replacement with the Freestyle stentless aortic bioprosthesis / D.S. Bach, N.D. Kon // *The Annals of thoracic surgery*. – 2014. – Vol. 97. – №2. – P. 544-51.
393. Bochenek-Klimczyk, K. Preassembled stentless valved-conduit for the replacement of the ascending aorta and aortic root / K. Bochenek-Klimczyk, K.K. Lau, M. Galinanes, A.W. Sosnowski // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2008. – Vol. 7. – №6. – P. 964-8.
394. Di Bartolomeo, R. Bio-Valsalva prosthesis: 'new' conduit for 'old' patients / R. Di Bartolomeo, L. Botta, A. Leone, E. Pilato, S. Martin-Suarez, M. Bacchini, D. Pacini // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2008. – Vol. 7. – №6. – P. 1062-6.
395. Kaya, A. First 102 patients with the BioValsalva conduit for aortic root replacement / A. Kaya, R.H. Heijmen, J.C. Kelder, W.J. Morshuis // *The Annals of thoracic surgery*. – 2012. – Vol. 94. – №1. – P. 72-7.
396. Berg, G.A. The Vascutek Elan stentless porcine prosthesis — the Glasgow experience / G.A. Berg, P. Sonecki, R.B.S. Berg, K.J.D. MacArthur. – In: C.A. Yankah, Y.-G. Weng, R. Hetzer, editors. *Aortic root surgery*. – Springer, 2010. – P. 396-405.
397. El-Hamamsy, I. Late outcomes following freestyle versus homograft aortic root replacement: results from a prospective randomized trial / I. El-Hamamsy, L. Clark, L.M. Stevens, Z. Sarang, G. Melina, J.J. Takkenberg, M.H. Yacoub // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – №4. – P. 368-76.
398. O'Brien, M.F. The homograft aortic valve: a 29-year, 99.3% follow up of 1,022 valve replacements / M.F. O'Brien, S. Harrocks, E.G. Stafford, M.A. Gardner, P.G. Pohlner, P.J. Tesar, F. Stephens // *The Journal of heart valve disease*. – 2001. – Vol. 10. – №3. – P. 334-44; discussion 5.
399. Bang, J.H. Long term outcomes of aortic root replacement: 18 years' experience / J.H. Bang, Y.M. Im, J.B. Kim, S.J. Choo, C.H. Chung, J.W. Lee, S.H. Jung // *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2013. – Vol. 46. – №2. – P. 104-10.

400. Kindo, M. Twenty-seven-year experience with composite valve graft replacement of the aortic root / M. Kindo, P. Billaud, S. Gerelli, F. Levy, J.P. Mazzucotelli, B. Eisenmann // *The Journal of heart valve disease*. – 2007. – Vol. 16. – №4. – P. 370-7.
401. Белов, Ю.В. Осложнения операции Бенталла—Де Боно и пути совершенствования техники операции / Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров, Е.В. Россейкин, И.А. Винокуров // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2013. – №3. – С. 51-4.
402. Etz, C.D. Long-term survival after the Bentall procedure in 206 patients with bicuspid aortic valve / C.D. Etz, T.M. Homann, D. Silovitz, D. Spielvogel, C.A. Bodian, M. Luehr, G. DiLuozzo, K.A. Plestis, R.B. Griepp // *The Annals of thoracic surgery*. – 2007. – Vol. 84. – №4. – P. 1186-93; discussion 93-4.
403. Nishida, T. More than 20-year experience of Bentall operation with mechanical prostheses for chronic aortic root aneurysm / T. Nishida, H. Sonoda, Y. Oishi, T. Ushijima, Y. Tanoue, A. Nakashima, Y. Shiokawa, R. Tominaga // *General thoracic and cardiovascular surgery*. – 2015. – Vol. 63. – №2. – P. 78-85.
404. De Paulis, R. Biological solutions to aortic root replacement: valve-sparing versus bioprosthetic conduit / R. De Paulis, R. Scaffa, A. Salica, L. Weltert, I. Chirichilli // *Journal of visualized surgery*. – 2018. – №4. – P. 94.
405. Lechiancole, A. Modified Bentall procedure: Mechanical vs biological valved conduits in patients older than 65years / A. Lechiancole, M. Celiento, M. Isola, G. Gatti, G. Melina, I. Vendramin, C. Battistella, A. Pappalardo, R. Sinatra, U. Bortolotti, U. Livi // *International journal of cardiology*. – 2019. – Vol. 296. – P. 38-42.
406. Ross, D.N. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft / D.N. Ross // *Lancet (London, England)*. – 1967. – Vol. 2. – №7523. – P. 956-8.
407. Elkins, R.C. Ross operation: 16-year experience / R.C. Elkins, D.M. Thompson, M.M. Lane, C.C. Elkins, M.D. Peyton // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2008. – Vol. 136. – №3. – P. 623-30, 30.e1-5.
408. Brown, J.W. Midterm results of Ross aortic valve replacement: a single-institution experience / J.W. Brown, M. Ruzmetov, A. Shahriari, M.D. Rodefeld, Y. Mahomed,

M.W. Turrentine // *The Annals of thoracic surgery*. – 2009. – Vol. 88. – №2. – P. 601-7; discussion 7-8.

409. Frigiola, A. The Ross procedure in adults: long-term follow-up and echocardiographic changes leading to pulmonary autograft reoperation / A. Frigiola, M. Ranucci, C. Carlucci, A. Giamberti, R. Abella, M. Di Donato // *The Annals of thoracic surgery*. – 2008. – Vol. 86. – №2. – P. 482-9.

410. Караськов, А.М. Процедура Росса как этап сочетанного вмешательства при комбинированной патологии сердца / А.М. Караськов, С.И. Железнев, А.В. Богачев-Прокофьев, И.И. Демин, О.И. Кулумбегов // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2010. – №3. – С. 64-7.

411. Tantengco, M.V. Aortic root dilation after the Ross procedure / M.V. Tantengco, R.A. Humes, S.K. Clapp, K.W. Lobdell, H.L. Walters, 3rd, M. Hakimi, M.L. Epstein // *The American journal of cardiology*. – 1999. – Vol. 83. – №6. – P. 915-20.

412. Roger, V.L. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the american heart association / V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones, R.J. Adams, J.D. Berry, T.M. Brown, M.R. Carnethon, S. Dai, G. de Simone, E.S. Ford, C.S. Fox, H.J. Fullerton, C. Gillespie, K.J. Greenlund, S.M. Hailpern, J.A. Heit, P.M. Ho, V.J. Howard, B.M. Kissela, S.J. Kittner, D.T. Lackland, J.H. Lichtman, L.D. Lisabeth, D.M. Makuc, G.M. Marcus, A. Marelli, D.B. Matchar, M.M. McDermott, J.B. Meigs, C.S. Moy, D. Mozaffarian, M.E. Mussolino, G. Nichol, N.P. Paynter, W.D. Rosamond, P.D. Sorlie, R.S. Stafford, T.N. Turan, M.B. Turner, N.D. Wong, J. Wylie-Rosett // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – №4. – P. e18-e209.

413. Charitos, E.I. Reoperations on the pulmonary autograft and pulmonary homograft after the Ross procedure: An update on the German Dutch Ross Registry / E.I. Charitos, J.J. Takkenberg, T. Hanke, A. Gorski, C. Botha, U. Franke, A. Dodge-Khatami, J. Hoerer, R. Lange, A. Moritz, K. Ferrari-Kuehne, R. Hetzer, M. Huebler, A.J. Bogers, U. Stierle, H.H. Sievers, W. Hemmer // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2012. – Vol. 144. – №4. – P. 813-21; discussion 21-3.

414. Schneider, A.W. Long-term follow-up after the Ross procedure: a single center 22-year experience / A.W. Schneider, H. Putter, R.J.M. Klautz, E.F. Bruggemans, E.R.

- Holman, R. Bokenkamp, M.G. Hazekamp // *The Annals of thoracic surgery*. – 2017. – Vol. 103. – №6. – P. 1976-83.
415. Brown, J.W. The Ross operation in adolescents / J.W. Brown, P.M. Patel, M.D. Rodefeld, M.W. Turrentine // *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. – 2013. – Vol. 4. – №4. – P. 403-11.
416. Белов, Ю.В. Является ли процедура Бенталла «золотым стандартом» хирургии аневризм восходящей аорты с аортальной недостаточностью? / Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров, Е.В. Россейкин, И.А. Винокуров // *Хирургия*. – 2013. – №2. – С. 135-9.
417. Константинов, Б.А. Хирургическая тактика у больных с аневризмами восходящего отдела аорты / Б.А. Константинов, Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко, А.П. Генс, Э.Р. Чарчян // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2004. – №3. – С. 81-8.
418. Korteland, N.M. Mechanical aortic valve replacement in non-elderly adults: meta-analysis and microsimulation / N.M. Korteland, J.R.C. Etnel, B. Arabkhani, M.M. Mokhles, A. Mohamad, J.W. Roos-Hesselink, A.J.J.C. Bogers, J.J.M. Takkenberg // *European heart journal*. – 2017. – Vol. 38. – №45. – P. 3370-7.
419. Tsvlodub, S. Long-term (up to 21 years) follow up after biological and mechanical aortic valve replacement in younger patients / S. Tsvlodub, B. Pieper, S. Stock, H.H. Sievers, D. Richardt // *The Journal of heart valve disease*. – 2017. – Vol. 26. – №5. – P. 528-36.
420. Fagan, A. Results of new valve conserving operation for treatment of aneurysms or acute dissection of aortic root / A. Fagan, R. Pillai, R. Radleysmith, M.H. Yacoub // *Br Heart J*. – 1983. – Vol. 49. – P. 302.
421. David, T.E. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta / T.E. David, C.M. Feindel // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1992. – Vol. 103. – №4. – P. 617-21; discussion 22.
422. Sarsam, M.A. Remodeling of the aortic valve anulus / M.A. Sarsam, M. Yacoub // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1993. – Vol. 105. – №3. – P. 435-8.

423. Cochran, R.P. Modified conduit preparation creates a pseudosinus in an aortic valve-sparing procedure for aneurysm of the ascending aorta / R.P. Cochran, K.S. Kunzelman, A.C. Eddy, B.O. Hofer, E.D. Verrier // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1995. – Vol. 109. – №6. – P. 1049-57; discussion 57-8.
424. De Paulis, R. One-year appraisal of a new aortic root conduit with sinuses of Valsalva / R. De Paulis, G.M. De Matteis, P. Nardi, R. Scaffa, D.F. Colella, C. Bassano, F. Tomai, L. Chiariello // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2002. – Vol. 123. – №1. – P. 33-9.
425. Fu, Y. The Gelweave Valsalva graft to better reconstruct the anatomy of the aortic root / Y. Fu, R. Guidoin, R. De Paulis, J. Lin, B. Li, L. Wang, M. Nutley, D. Desaulniers // *Journal of long-term effects of medical implants*. – 2016. – Vol. 26. – №2. – P. 97-121.
426. Richardt, D. A new sinus prosthesis for aortic valve-sparing surgery maintaining the shape of the root at systemic pressure / D. Richardt, A. Karluss, C. Schmidtke, H.H. Sievers, M. Scharfschwerdt // *The Annals of thoracic surgery*. – 2010. – Vol. 89. – №3. – P. 943-6.
427. Lansac, E. Long-term results of external aortic ring annuloplasty for aortic valve repair / E. Lansac, I. Di Centa, G. Sleilaty, S. Lejeune, N. Khelil, A. Berrebi, C. Diakov, L. Mankoubi, M.C. Malergue, M. Noghin, K. Zannis, S. Salvi, P. Dervanian, M. Debauchez // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 50. – №2. – P. 350-60.
428. Lansac, E. An expansible aortic ring for a physiological approach to conservative aortic valve surgery / E. Lansac, I. Di Centa, F. Raoux, N. Bulman-Fleming, A. Ranga, A. Abed, M. Ba, A. Paolitto, D. Letourneur, A. Meddahi-Pelle // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2009. – Vol. 138. – №3. – P. 718-24.
429. Urbanski, P.P. Valve-sparing aortic root repair without down-sizing of the annulus / P.P. Urbanski, X. Zhan, H. Hijazi, M. Zacher, A. Diegeler // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2012. – Vol. 143. – №2. – P. 294-302.
430. Pepper, J. Manufacturing and placing a bespoke support for the Marfan aortic root: description of the method and technical results and status at one year for the first ten patients / J. Pepper, T. Golesworthy, M. Utley, J. Chan, S. Ganeshalingam, M. Lamperth,

- R. Mohiaddin, T. Treasure // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2010. – Vol. 10. – №3. – P. 360-5.
431. Hess, P.J., Jr. The Florida sleeve: a new technique for aortic root remodeling with preservation of the aortic valve and sinuses / P.J. Hess, Jr., C.T. Klodell, T.M. Beaver, T.D. Martin // *The Annals of thoracic surgery*. – 2005. – Vol. 80. – №2. – P. 748-50.
432. Hetzer, R. New aortic root remodeling surgery in aortic root aneurysm / R. Hetzer, T. Komoda, S. Komoda, F. Berger, M. Huebler // *The Annals of thoracic surgery*. – 2010. – Vol. 89. – №4. – P. 1260-4.
433. Чернявский, А.М. Сравнительная клинико-функциональная оценка клапаносохраняющей операции на корне аорты при реимплантации корня аорты в протез / А.М. Чернявский, С.А. Альсов, Д.С. Хван, Д.А. Сирота, М.М. Ляшенко // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 7. – №6. – С. 54-8.
434. Хван, Д.С. Ближайшие результаты операции реимплантации корня аорты в протез / Д.С. Хван, А.М. Чернявский, С.А. Альсов, Д.А. Сирота, М.М. Ляшенко // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2015. – Т. 8. – №1. – С. 35-9.
435. Белов, Ю.В. Экзопротезирование при аневризме корня аорты / Ю.В. Белов, Э.Р. Чарчян // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2009. – №6. – С. 82-4.
436. Болдырев, С.Ю. Новый способ формирования проксимальной части сосудистого протеза для реконструктивной хирургии корня аорты у больных с аневризмой и расслоением восходящей аорты / С.Ю. Болдырев, К.О. Барбухатти, В.А. Порханов // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2014. Т. 7. – №3. – С. 24-6.
437. Болдырев, С.Ю. Новое устройство для формирования проксимальной части сосудистого протеза для реконструкции корня аорты у больных с аневризмой и расслоением восходящей аорты / С.Ю. Болдырев, Д.Р. Маньков, О.А. Россоха, К.О. Барбухатти, В.А. Порханов // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 7. – №1. – С. 41-3.

438. David, T.E. Aortic cusp repair with Gore-Tex sutures during aortic valve-sparing operations / T.E. David, S. Armstrong // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2010. – Vol. 139. – №5. – P. 1340-2.
439. Boodhwani, M. Assessment and repair of aortic valve cusp prolapse: implications for valve-sparing procedures / M. Boodhwani, L. de Kerchove, C. Watremez, D. Glineur, J.-L. Vanoverschelde, P. Noirhomme, G. El Khoury // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2011. – Vol. 141. – №4. – P. 917-25.
440. Boodhwani, M. Aortic valve repair: indications and outcomes / M. Boodhwani, G. El Khoury // *Current cardiology reports*. – 2014. – Vol. 16. – №6. – P. 490.
441. Aicher, D. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications / D. Aicher, R. Fries, S. Rodionycheva, K. Schmidt, F. Langer, H.J. Schafers // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 37. – №1. – P. 127-32.
442. Vohra, H.A. Valve-preserving surgery on the bicuspid aortic valve // H.A. Vohra, R.N. Whistance, L. De Kerchove, P. Punjabi, G. El Khoury // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 43. – №5. – P. 888-98.
443. Arabkhani, B. Reported outcome after valve-sparing aortic root replacement for aortic root aneurysm: a systematic review and meta-analysis / B. Arabkhani, A. Mookhoek, I. Di Centa, E. Lansac, J.A. Bekkers, R. De Lind Van Wijngaarden, A.J. Bogers, J.J. Takkenberg // *The Annals of thoracic surgery*. – 2015. – Vol. 100. – №3. – P. 1126-31.
444. Чернявский, А.М. Качество жизни после экстравальвулярного протезирования восходящего отдела аорты протезом с синусами Вальсальвы / А.М. Чернявский, Д.А. Сирота, С.А. Альсов, Д.С. Хван, М.М. Ляшенко // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2012. – №2. – С. 35-8.
445. Yacoub, M.H. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root / M.H. Yacoub, P. Gehle, V. Chandrasekaran, E.J. Birks, A. Child, R. Radley-Smith // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1998. – Vol. 115. – №5. – P. 1080-90.

446. Lansac, E. An aortic ring: from physiologic reconstruction of the root to a standardized approach for aortic valve repair / E. Lansac, I. Di Centa, G. Sleilaty, E.A. Crozat, O. Bouchot, R. Hacini, D. Blin, F. Doguet, J.P. Bessou, B. Albat, R. De Maria, J.P. Villemot, E. Portocarrero, C. Acar, D. Chatel, S. Lopez, T. Folliguet, M. Debauchez // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2010. – Vol. 140. – №6 Suppl. – P. S28-35; discussion S45-51.
447. De Paulis, R. Use of the Valsalva graft and long-term follow-up / R. De Paulis, R. Scaffa, S. Nardella, D. Maselli, L. Weltert, F. Bertoldo, D. Pacini, F. Settepani, G. Tarelli, R. Gallotti, R. Di Bartolomeo, L. Chiariello // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2010. – Vol. 140. – №6 Suppl. – P. S23-7; discussion S45-51.
448. David, T.E. A quarter of a century of experience with aortic valve-sparing operations / T.E. David, C.M. Feindel, C.M. David, C. Manlhiot // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2014. – Vol. 148. – №3. – P. 872-9; discussion 9-80.
449. Чернявский, А.М. Шестилетний опыт выполнения клапаносохраняющих операций при аневризмах восходящего отдела аорты / А.М. Чернявский, А.В. Марченко, С.А. Альсов, А.С. Зотов, К.О. Барбухатти, В.В. Ломиворотов, И.Л. Попов // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2005. – №1. – С. 8-14.
450. Белов, Ю.В. Операция Дэвида у больного с разрывом аневризмы корня аорты / Ю.В. Белов, Э.Р. Чарчян, И.А. Алексеев, М.И. Пырля // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2011. - №6. – С. 72-5.
451. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия - 2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2015. – 226 с.
452. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия - 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Е.Б. Милюевская, З.Ф. Кудзоева, В.В. Прянишников. – М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2018. – 252 с.
453. Price, J. Long-term outcomes of aortic root operations for Marfan syndrome: A comparison of Bentall versus aortic valve-sparing procedures / J. Price, J.T. Magruder, A. Young, J.C. Grimm, N.D. Patel, D. Alejo, H.C. Dietz, L.A. Vricella, D.E. Cameron //

The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2016. – Vol. 151. – №2. – P. 330-6.

454. Benedetto, U. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis / U. Benedetto, G. Melina, J.J. Takkenberg, A. Roscitano, E. Angeloni, R. Sinatra // Heart (British Cardiac Society). – 2011. – Vol. 97. – №12. – P. 955-8.

455. Bernhardt, A.M. Comparison of aortic root replacement in patients with Marfan syndrome / A.M. Bernhardt, H. Treede, M. Rybczynski, S. Sheikzadeh, J.F. Kersten, T. Meinertz, Y. von Kodolitsch, H. Reichenspurner // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2011. – Vol. 40. – №5. – P. 1052-7.

456. Liu, L. Reimplantation versus remodeling: a meta-analysis / L. Liu, W. Wang, X. Wang, C. Tian, Y.H. Meng, Q. Chang // Journal of cardiac surgery. – 2011. – Vol. 26. – №1. – P. 82-7.

457. Tian, D. Aortic valve sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation? / D. Tian, M. Rahnavardi, T.D. Yan // Annals of cardiothoracic surgery. – 2013. – Vol. 2. – №1. – P. 44-52.

458. Oka, T. Aortic regurgitation after valve-sparing aortic root replacement: modes of failure / T. Oka, Y. Okita, M. Matsumori, K. Okada, H. Minami, H. Munakata, T. Inoue, A. Tanaka, T. Sakamoto, A. Omura, T. Nomura // The Annals of thoracic surgery. – 2011. – Vol. 92. – №5. – P. 1639-44.

459. David, T.E. Reimplantation of the aortic valve at 20 years / T.E. David, C.M. David, C.M. Feindel, C. Manlhiot // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2017. – Vol. 153. – №2. – P. 232-8.

460. Fokin, A.A. Morphological changes of the aortic valve leaflets in non-compliant aortic roots: in-vivo experiments / A.A. Fokin, F. Robicsek, J.W. Cook, M.J. Thubrikar, J. Schaper // The Journal of heart valve disease. – 2004. – Vol. 13. – №3. – P. 444-51.

461. David, T.E. Long-term results of aortic root repair using the reimplantation technique / T.E. David, S. Armstrong, C. Manlhiot, B.W. McCrindle, C.M. Feindel // The

Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2013. – Vol. 145. – №3 Suppl. – P. S22-5.

462. De Paulis, R. Long-term results of the valve reimplantation technique using a graft with sinuses / R. De Paulis, I. Chirichilli, R. Scaffa, L. Weltert, D. Maselli, A. Salica, L. Wolf Guerrieri, A. Bellisario, L. Chiariello // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2016. – Vol. 151. – №1. – P. 112-9.

463. Aicher, D. Aortic root remodeling: ten-year experience with 274 patients / D. Aicher, F. Langer, H. Lausberg, B. Bierbach, H.J. Schafers // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2007. – Vol. 134. – №4. – P. 909-15.

464. Shrestha, M. Long-term results after aortic valve-sparing operation (David I) / M. Shrestha, H. Baraki, I. Maeding, S. Fitzner, S. Sarikouch, N. Khaladj, C. Hagl, A. Haverich // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 41. – №1. – P. 56-61; discussion -2.

465. Kvitting, J.P. David valve-sparing aortic root replacement: equivalent mid-term outcome for different valve types with or without connective tissue disorder / J.P. Kvitting, F.A. Kari, M.P. Fischbein, D.H. Liang, A.S. Beraud, E.H. Stephens, R.S. Mitchell, D.C. Miller // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2013. – Vol. 145. – №1. – P. 117-26, 27.e1-5; discussion 26-7.

466. Xu, L. Early and midterm outcomes of the VSSR procedure with De Paulis valsalva graft: a chinese single-center experience in 38 patients / L. Xu, F. Gao, P. Li, Y. Xu, S. Liu, B. You, L.Z. Sun // Journal of cardiothoracic surgery. – 2015. – Vol. 10. – P. 167.

467. Mazzitelli, D. A regulated trial of bicuspid aortic valve repair supported by geometric ring annuloplasty / D. Mazzitelli, S. Pfeiffer, J.S. Rankin, T. Fischlein, Y.H. Choi, T. Wahlers, C. Nobauer, C. Schreiber, R. Lange // The Annals of thoracic surgery. – 2015. – Vol. 99. – №6. – P. 2010-6.

468. Schneider, U. Two decades of experience with root remodeling and valve repair for bicuspid aortic valves / U. Schneider, S.K. Feldner, C. Hofmann, J. Schope, S. Wagenpfeil, C. Giebels, H.J. Schafers // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2017. – Vol. 153. – №4. – P. S65-s71.

469. Aicher, D. Valve-sparing aortic root replacement in bicuspid aortic valves: a reasonable option? / D. Aicher, F. Langer, A. Kissinger, H. Lausberg, R. Fries, H.J. Schafers // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2004. – Vol. 128. – №5. – P. 662-8.
470. Schafers, H.J. Preservation of the bicuspid aortic valve / H.J. Schafers, D. Aicher, F. Langer, H.F. Lausberg // *The Annals of thoracic surgery*. – 2007. – Vol. 83. – №2. – P. S740-5; discussion S85-90.
471. Boodhwani, M. Repair of regurgitant bicuspid aortic valves: a systematic approach / M. Boodhwani, L. de Kerchove, D. Glineur, J. Rubay, J.L. Vanoverschelde, P. Noirhomme, G. El Khoury // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2010. – Vol. 140. – №2. – P. 276-84.e1.
472. Aicher, D. Aortic valve function after bicuspidization of the unicuspid aortic valve / D. Aicher, M. Bewarder, M. Kindermann, H. Abdul-Khalique, H.J. Schafers // *The Annals of thoracic surgery*. – 2013. – Vol. 95. – №5. – P. 1545-50.
473. Franciulli, M. Root remodeling and aortic valve repair for unicuspid aortic valve / M. Franciulli, D. Aicher, T. Radle-Hurst, H. Takahashi, S. Rodionycheva, H.J. Schafers // *The Annals of thoracic surgery*. – 2014. – Vol. 98. – №3. – P. 823-9.
474. Della Corte, A. Hemostatic modifications of the Bentall procedure: imbricated proximal suture and fibrin sealant reduce postoperative morbidity and mortality rates / A. Della Corte, F. Baldascino, F. La Marca, M. Scardone, G. Nappi, M. Cefarelli, L.S. De Santo, P. Pepino, M. Cotrufo, M. De Feo // *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*. – 2012. – Vol. 39. – №2. – P. 206-10.
475. Sioris, T. Clinical outcomes after separate and composite replacement of the aortic valve and ascending aorta / T. Sioris, T.E. David, J. Ivanov, S. Armstrong, C.M. Feindel // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2004. – Vol. 128. – №2. – P. 260-5.
476. LeMaire, S.A. Proximal aortic reoperations in patients with composite valve grafts / S.A. LeMaire, D.J. DiBardino, C. Koksoy, J.S. Coselli // *The Annals of thoracic surgery*. – 2002. – Vol. 74. – №5. – P. S1777-80; discussion S92-9.

477. Dougenis, D. Reoperations on the aortic root and ascending aorta / D. Dougenis, B.B. Daily, N.T. Kouchoukos // *The Annals of thoracic surgery*. – 1997. – Vol. 64. – №4. – P. 986-92.
478. Kouchoukos, N.T. Resection of ascending aortic aneurysm and replacement of aortic valve / N.T. Kouchoukos, R.B. Karp // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1981. – Vol. 81. - №1. – P. 142-3.
479. Cabrol, C. Complete replacement of the ascending aorta with reimplantation of the coronary arteries: new surgical approach / C. Cabrol, A. Pavie, I. Gandjbakhch, J.P. Villemot, G. Guiraudon, L. Laughlin, P. Etievent, B. Cham // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1981. – Vol. 81. – №2. – P. 309-15.
480. Svensson, L.G. Composite valve graft replacement of the proximal aorta: comparison of techniques in 348 patients / L.G. Svensson, E.S. Crawford, K.R. Hess, J.S. Coselli, H.J. Safi // *The Annals of thoracic surgery*. – 1992. – Vol. 54. – №3. – P. 427-37; discussion 38-9.
481. Pascoe, E.A. An alternative approach to the Cabrol technique of aortic root replacement / E.A. Pascoe, B.W. Rusnak // *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. – 1995. – Vol. 38. – №6. – P. 550-1.
482. Piehler, J.M. Replacement of the ascending aorta and aortic valve with a composite graft in patients with nondisplaced coronary ostia / J.M. Piehler, J.R. Pluth // *The Annals of thoracic surgery*. – 1982. – Vol. 33. – №4. – P. 406-9.
483. Svensson, L.G. Approach for insertion of aortic composite valve grafts / L.G. Svensson // *The Annals of thoracic surgery*. – 1992. – Vol. 54. – №2. – P. 376-8.
484. Petsikas, D.J. Modified Bentall technique for aortic root replacement: a simplified approach to the short left coronary artery / D.J. Petsikas, G.V. Ropchan // *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. – 1998. – Vol. 41. – №6. – P. 463-5.
485. Россейкин, Е.В. Разработка клапансодержащего кондуита корня аорты, снабженного браншами для коронарных артерий // Е.В. Россейкин, Т.И. Парамонова, В.В. Базылев, С.А. Вачев // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 7. - №3. – С. 27-31.

486. Россейкин, Е.В. Отдаленные результаты применения модифицированного клапансодержащего кондуита / Е.В. Россейкин, Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров, И.А. Винокуров // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7. – №2. – С. 43-5.
487. Cabrol, C. Long-term results with total replacement of the ascending aorta and reimplantation of the coronary arteries / C. Cabrol, A. Pavie, P. Mesnildrey, I. Gandjbakhch, L. Laughlin, V. Bors, T. Corcos // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 1986. – Vol. 91. – №1. – P. 17-25.
488. Toole, J.M. Salvage periaortic pericardial baffle equalizes mortality in bleeding patients undergoing aortic surgery / J.M. Toole, M.R. Stroud, J.S. Ikonomidis // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2014. – Vol. 148. – №1. – P. 151-5.
489. Chen, L.W. A modified composite valve Dacron graft for prevention of postoperative bleeding from the proximal anastomosis after Bentall procedure / L.W. Chen, X.F. Dai, X.J. Wu // The Annals of thoracic surgery. – 2009. – Vol. 88. – №5. – P. 1705-7.
490. Bortolotti, U. Preventing bleeding from the proximal anastomosis after the Bentall procedure / U. Bortolotti // The Annals of thoracic surgery. – 2010. – Vol. 90. – P. 698, author reply -9.
491. Hausenloy, D.J. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target / D.J. Hausenloy, D.M. Yellon // The Journal of clinical investigation. – 2013. – Vol. 123. – №1. – P. 92-100.
492. Robert, J. Iatrogenic left main stem stenosis after surgical aortic valve replacement / J. Robert, D. Tüller, S. Windecker // Cardiovascular Medicine. – 2011. – Vol. 14. – №3. – P. 101-4.
493. Schwarz, S. Iatrogenic left anterior descending artery stenosis early after aortic valve replacement presenting with T-wave-pseudonormalization - a case report / S. Schwarz, H. Blessberger, J. Kammler, C. Gross, C. Steinwender // Journal of cardiothoracic surgery. – 2015. – Vol. 10. – P. 36.
494. Dossche, K.M. Treatment of impaired coronary blood flow after aortic root replacement with human tissue valves / K.M. Dossche, A.B. de la Riviere, W.J.

- Morshuis, M.A. Schepens, E.T. Bal, S.M. Ernst // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1999. – Vol. 117. – №5. – P. 1034-5.
495. Shahriari, A. Rescue coronary artery bypass grafting (CABG) after aortic composite graft replacement / A. Shahriari, M. Eng, M. Tranquilli, J.A. Elefteriades // *Journal of cardiac surgery*. – 2009. – Vol. 24. – №4. – P. 392-6.
496. Rdzanek, A. Bilateral, progressive coronary ostial stenosis following valve sparing aortic root replacement / A. Rdzanek, P. Czub, P. Scislo, J. Stanislawska-Nielepkiewicz, J. Kochman // *Kardiologia polska*. – 2016. – Vol. 74. – №12. – P. 1507.
497. Ramarathnam, A. Late anatomic findings after “rescue CABG” for peri-operative ischemia following aortic root replacement / A. Ramarathnam, A. Javier, E.A. Farkas, D. Cornfeld, M. Tranquilli, J.A. Elefteriades // *World J Cardiovasc Surg*. – 2013. – Vol. 3. – №2. – P. 70-6.
498. Шнейдер, Ю.А. Метод пластики и бандажирования в лечении аневризм восходящей аорты // Ю.А. Шнейдер, К.В. Кузнецов, И.Р. Ужахов, Н.Г. Алешкин // *Вестник Санкт-Петербургской Академии последипломного образования*. – 2009ю – №2. – С. 29-32.
499. Белов, Ю.В. Дозированная резекция с интимсохраняющим экзопротезированием в хирургическом лечении аневризм восходящей аорты / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко, А.П. Генс, А.Н. Мкртчян, Д.Д. Савичев // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2010. – №5. – С. 53-7.
500. Walker, T. Unsupported reduction ascending aortoplasty: fate of diameter and of Windkessel function / T. Walker, D.H. Bail, M. Gruler, R. Vonthein, V. Steger, G. Ziemer // *The Annals of thoracic surgery*. – 2007. – Vol. 83. – №3. – P. 1047-53.
501. Cotrufo, M. Asymmetric medial degeneration of the ascending aorta in aortic valve disease: a pilot study of surgical management / M. Cotrufo, A. Della Corte, L.S. De Santo, M. De Feo, F.E. Covino, G. Dialetto // *The Journal of heart valve disease*. – 2003. – Vol. 12. – №2. – P. 127-33; discussion 34-5.
502. Feindt, P. Is size-reducing ascending aortoplasty with external reinforcement an option in modern aortic surgery? / P. Feindt, J. Litmathe, A. Borgens, U. Boeken, M.

- Kurt, E. Gams // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* – 2007. – Vol. 31. – №4. – P. 614-7.
503. Скопин, И.И. Реконструкция двустворчатого аортального клапана и редуцирующая восходящая аортопластика с наружным укреплением стенки восходящего отдела аорты / И.И. Скопин, И.Ю. Фарулова, И.М. Цискаридзе, И.В. Акимов, Т.В. Асатрян, И.Л. Нерсесян, Д.В. Мурысова, Ю.С. Дмитриева, А.Г. Тосунян // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2010. – №3. – С. 63-7.
504. Carrel, T. Dealing with dilated ascending aorta during aortic valve replacement: advantages of conservative surgical approach / T. Carrel, L. von Segesser, R. Jenni, A. Gallino, L. Egloff, E. Bauer, A. Laske, M. Turina // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* – 1991. – Vol. 5. – №3. – P. 137-43.
505. Bauer, M. Reduction aortoplasty for dilatation of the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve / M. Bauer, M. Pasic, R. Schaffarzyk, H. Siniawski, F. Knollmann, R. Meyer, R. Hetzer // *The Annals of thoracic surgery.* – 2002. – Vol. 73. – №3. – P. 720-3; discussion 4.
506. Olearchyk, A.S. Congenital bicuspid aortic valve and an aneurysm of the ascending aorta / A.S. Olearchyk // *Journal of cardiac surgery.* – 2004. – Vol. 19. – №5. – P. 462-3.
507. Polvani, G. Reduction ascending aortoplasty: midterm follow-up and predictors of redilatation / G. Polvani, F. Barili, L. Dainese, V.K. Topkara, F.H. Cheema, E. Penza, S. Ferrarese, A. Parolari, F. Alamanni, P. Biglioli // *The Annals of thoracic surgery.* – 2006. – Vol. 82. – №2. – P. 586-91.
508. Robicsek, F. Size reduction ascending aortoplasty: is it dead or alive? / F. Robicsek, J.W. Cook, M.K. Reames, Sr., E.R. Skipper // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* – 2004. – Vol. 128. – №4. – P. 562-70.
509. Бокерия, Л.А. Хирургическое лечение дилатированной восходящей аорты при двустворчатом аортальном клапане / Л.А. Бокерия, А.И. Малашенков, И.И. Скопин, П.В. Какулия, В.А. Мироненко, А.А. Макушин // *Анналы хирургии.* – 2005. – №4. – С. 8-13.

510. Mesana, T.G. Late complications after prosthetic replacement of the ascending aorta: what did we learn from routine magnetic resonance imaging follow-up? / T.G. Mesana, T. Caus, J. Gaubert, F. Collart, R. Ayari, J. Bartoli, G. Moulin, J. Monties // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2000. – Vol. 18. – №3. – P. 313-20.
511. Mohammadi, S. Reoperation for false aneurysm of the ascending aorta after Its prosthetic replacement: surgical strategy / S. Mohammadi, N. Bonnet, P. Leprince, M. Kolsi, A. Rama, A. Pavie, I. Gangjbakhch // *The Annals of thoracic surgery*. – 2005. – Vol. 79. – №1. – P. 147-52.
512. Mulder, E.J. Morbidity and mortality of reconstructive surgery of noninfected false aneurysms detected long after aortic prosthetic reconstruction / E.J. Mulder, J.H. van Bockel, J. Maas, P.J. van den Akker, J. Hermans // *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. – 1998. – Vol. 133. – №1. – P. 45-9.
513. Gomibuchi, T. Pseudoaneurysm of graft-graft anastomosis of a hand-sewn branched graft: a case report / T. Gomibuchi, T. Takano, Y. Wada, T. Terasaki, T. Seto, D. Fukui // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2015. – Vol. 10. – P. 152.
514. Arsan, S. Reduction aortoplasty and external wrapping for moderately sized tubular ascending aortic aneurysm with concomitant operations / S. Arsan, S. Akgun, N. Kurtoglu, T. Yildirim, B. Tekinsoy // *The Annals of thoracic surgery*. – 2004. – Vol. 78. – №3. – P. 858-61.
515. Immer, F.F. Effects of deep hypothermic circulatory arrest on outcome after resection of ascending aortic aneurysm / F.F. Immer, H. Barmettler, P.A. Berdat, A.S. Immer-Bansi, L. Englberger, E.S. Krahenbuhl, T.P. Carrel // *The Annals of thoracic surgery*. – 2002. – Vol. 74. – №2. – P. 422-5.
516. Fukada, J. Antegrade selective cerebral perfusion for extended total arch replacement using separated graft technique; reassessment from the type of aneurysms and dissections / J. Fukada, K. Morishita, N. Kawaharada, S. Muraki, T. Satsu, Y. Kurimoto, T. Abe // *Kyobu geka The Japanese journal of thoracic surgery*. – 2002. – Vol. 55. – №13. – P. 1087-93; discussion 93-6.

517. Белов, Ю.В. Использование метода «экзопротезирования» для профилактики дилатации аорты дистальнее зоны анастомоза при реконструкции восходящей аорты / Ю.В. Белов, Э.Р. Чарчян, А.Н. Мкртчян // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – №2. – С. 29-32.
518. Prifti, E. Early and long-term outcome in patients undergoing aortic root replacement with composite graft according to the Bentall's technique / E. Prifti, M. Bonacchi, G. Frati, P. Proietti, G. Giunti, G. Babatasi, M. Massetti, G. Sani // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2002. – Vol. 21. – №1. – P. 15-21.
519. Sheick-Yousif, B. Aortic root surgery in Marfan syndrome / B. Sheick-Yousif, A. Sheinfeld, S. Tager, P. Ghosh, S. Priesman, A.K. Smolinsky, E. Raaanani // The Israel Medical Association journal: IMAJ. – 2008. – Vol. 10. – №3. – P. 189-93.
520. Finkbohner, R. Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair / R. Finkbohner, D. Johnston, E.S. Crawford, J. Coselli, D.M. Milewicz // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – №3. – P. 728-33.
521. Шамсиев, Г.А. Абсцесс паракондуитного пространства через 3 года после операции Бенталла-Де Боно в сочетании с аневризмой нисходящей грудной аорты. Обсуждение тактики хирургического лечения / Г.А. Шамсиев, Р.М. Муратов, С.И. Бабенко, А.Ш. Мидинов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. - №3. – С. 44-7.
522. Мироненко, В.А. Особенности диагностики и успешное хирургическое лечение пациента по поводу инфекционной фистулы левого коронарного анастомоза после операции Бенталла-Де Боно / В.А. Мироненко, С.В. Рычин, В.Н. Макаренко, Д.А. Попов // Анналы хирургии. – 2013. – №4. – С. 49-51.
523. Okamoto, Y. Single-stage repair of extended thoracic aortic aneurysm / Y. Okamoto, M. Matsumoto, H. Inoue // Interactive cardiovascular and thoracic surgery. – 2009. – Vol. 8. – №3. – P. 377-8.
524. Saleh, H.M. Combined surgical and endovascular treatment of aortic arch aneurysms / H.M. Saleh, L. Inglese // Journal of vascular surgery. – 2006. – Vol. 44. – №3. – P. 460-6.

525. Liashenko, M.M. Immediate results of surgical reconstruction of the aortic arch in patients with proximal aortic dissection / M.M. Liashenko, A.M. Cherniavskii, S.A. Al'sov, D.A. Sirota, D.S. Khvan // *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and vascular surgery*. – 2014. – Vol. 20. – №1. – P. 123-31.
526. Хубулава, Г.Г. Специальные перфузионные технологии в хирургии дуги аорты / Г.Г. Хубулава, Н.Н. Шихвердиев, А.С. Пелешок, В.А. Кривопапов, Д.И. Ушаков, А.В. Бирюков, Д.Ю. Романовский, В.В. Сизенко // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2016. – Т. 58. – №1. – С. 14-22.
527. Schoenhoff, F.S. Should aortic arch replacement be performed during initial surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome? / F.S. Schoenhoff, A. Kadner, M. Czerny, S. Jungi, K. Meszaros, J. Schmidli, T. Carrel // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 44. – №2. – P. 346-51; discussion 51.
528. Tagusari, O. Should the transverse aortic arch be replaced simultaneously with aortic root replacement for annuloaortic ectasia in Marfan syndrome? / O. Tagusari, H. Ogino, J. Kobayashi, K. Bando, K. Minatoya, H. Sasaki, K. Niwaya, Y. Okita, M. Ando, T. Yagihara, S. Kitamura // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2004. – Vol. 127. – №5. – P. 1373-80.
529. Park, C.B. Should the proximal arch be routinely replaced in patients with bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysm? / C.B. Park, K.L. Greason, R.M. Suri, H.I. Michelena, H.V. Schaff, T.M. Sundt, 3rd // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2011. – Vol. 142. – №3. – P. 602-7.
530. Malaisrie, S.C. The addition of hemiarch replacement to aortic root surgery does not affect safety / S.C. Malaisrie, B.F. Duncan, C.K. Mehta, M.V. Badiwala, D. Rinewalt, J. Kruse, Z. Li, A.C. Andrei, P.M. McCarthy // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2015. – Vol. 150. – №1. – P. 118-24.e2.
531. Козлов, Б.Н. Результаты радикальной реконструкции аневризм грудной аорты по методике hemi-arch / Б.Н. Козлов, Д.С. Панфилов, А.С. Горохов, М.С. Кузнецов, Г.Г. Насрашвили, В.М. Шипулин // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2016. – Т. 9. – №1. – С. 42-6.

532. Leshnowar, B.G. Aortic arch surgery using moderate hypothermia and unilateral selective antegrade cerebral perfusion / B.G. Leshnowar, R.J. Myung, E.P. Chen // *Annals of cardiothoracic surgery*. – 2013. – Vol. 2. – №3. – P. 288-95.
533. Bashir, M. Influences on early and medium-term survival following surgical repair of the aortic arch / M. Bashir, M. Field, M. Shaw, M. Fok, D. Harrington, M. Kuduvalli, A. Oo // *Aorta (Stamford)*. – 2014. – Vol. 2. – №2. – P. 56-73.
534. Козлов, Б.Н. Анализ степени нейронального повреждения и когнитивного статуса у пациентов после операций на дуге аорты // Б.Н. Козлов, Д.С. Панфилов, М.О. Березовская, И.В. Пономаренко, Н.Л. Афанасьева, А.И. Максимов, Ю.К. Подоксенов, М.Л. Дьякова, А.М. Гусакова, В.М. Шипулин // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – Т. 24. – №8. – С. 52-8.
535. Di Eusanio, M. Deep hypothermic circulatory arrest and antegrade selective cerebral perfusion during ascending aorta-hemiarch replacement: a retrospective comparative study / M. Di Eusanio, R.M. Wesselink, W.J. Morshuis, K.M. Dossche, M.A. Schepens // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2003. – Vol. 125. – №4. – P. 849-54.
536. Козлов, Б.Н. Антеградная перфузия головного мозга через брахицефальный ствол при операциях на дуге аорты / Б.Н. Козлов, Д.С. Панфилов, И.В. Пономаренко, А.Г. Мирошниченко, А.С. Горохов, М.С. Кузнецов, Г.Г. Насрашвили, В.М. Шипулин // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2015. – Т. 8. – №1. – С. 30-4.
537. Eldeiry, M. Innominate versus axillary artery cannulation for the hemiarch repair / M. Eldeiry, C. Ghincea, M. Aftab, J.C. Cleveland, D. Fullerton, T.B. Reece // *Journal of Surgical Research*. – 2018. – Vol. 232. – P. 234-9.
538. Vallabhajosyula, P. Moderate versus deep hypothermic circulatory arrest for elective aortic transverse hemiarch reconstruction / P. Vallabhajosyula, A.S. Jassar, R.S. Menon, C. Komlo, J. Gutsche, N.D. Desai, W.C. Hargrove, J.E. Bavaria, W.Y. Szeto // *The Annals of thoracic surgery*. – 2015. – Vol. 99. – №5. – P. 1511-7.
539. Urbanski, P.P. Near-infrared spectroscopy for neuromonitoring of unilateral cerebral perfusion / P.P. Urbanski, A. Lenos, M. Kolowca, P. Bougioukakis, G. Keller,

M. Zacher, A. Diegeler // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 43. – №6. – P. 1140-4.

540. Okada, N. Impact of surgical stroke on the early and late outcomes after thoracic aortic operations / N. Okada, H. Oshima, Y. Narita, T. Abe, Y. Araki, M. Mutsuga, K.L. Fujimoto, Y. Tokuda, A. Usui // *The Annals of thoracic surgery*. – 2015. – Vol. 99. – №6. – P. 2017-23.

541. Yamashiro, S. Total arch replacement using bilateral axillary antegrade selective cerebral perfusion / S. Yamashiro, Y. Kuniyoshi, K. Arakaki, H. Inafuku, Y. Morishima, Y. Kise // *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. – 2010. – Vol. 16. – №4. – P. 259-63.

542. Hiraoka, A. Efficacy of right axillary artery perfusion for antegrade cerebral perfusion in open total arch repair / A. Hiraoka, G. Chikazawa, T. Totsugawa, K. Tamura, T. Sakaguchi, K. Nakajima, H. Yoshitaka // *Journal of vascular surgery*. – 2014. – Vol. 60. – №2. – P. 436-42.

543. Tan, M.E. Is extended arch replacement for acute type a aortic dissection an additional risk factor for mortality? / M.E. Tan, K.M. Dossche, W.J. Morshuis, J.C. Kelder, F.G. Waanders, M.A. Schepens // *The Annals of thoracic surgery*. – 2003. – Vol. 76. – №4. – P. 1209-14.

544. Белов, Ю.В. Прогностические факторы развития осложнений в виде нарушения функции головного мозга и почек в хирургии дуги аорты / Ю.В. Белов, Э.Р. Чарчян, Р.Н. Комаров, И.А. Винокуров // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 7. – №2. – С. 39-42.

545. Hiraoka, A. Open total aortic arch reconstruction for patients with advanced age in the era of endovascular repair / A. Hiraoka, G. Chikazawa, T. Totsugawa, M. Kuinose, K. Tamura, T. Sakaguchi, H. Yoshitaka // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2014. – Vol. 148. – №1. – P. 77-82.

546. Козлов, Б.Н. Ранние результаты различных хирургических подходов при реконструкции аневризм восходящей аорты / Б.Н. Козлов, Д.С. Панфилов, А.В. Жербаханов, И.А. Ходашинский, Э.Л. Сондуев // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2019. – Т. 25. – №3. – С. 101-6.

547. Чернявский, А.М. Анализ неврологических осложнений после хирургической реконструкции дуги аорты у пациентов с проксимальным расслоением / А.М. Чернявский, С.А. Альсов, М.М. Ляшенко, Д.А. Сирота, Д.С. Хван, Т.Е. Виноградова, С.Л. Захаров, В.В. Ломиворотов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – Т. 17. – №2. – С. 35-40.
548. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия - 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. – 208 с.
549. Ikonomidis, J.S. Twenty-year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis / J.S. Ikonomidis, J.M. Kratz, A.J. Crumbley, 3rd, M.R. Stroud, S.M. Bradley, R.M. Sade, F.A. Crawford, Jr // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2003. – Vol. 126. – №6. – P. 2022-31.
550. Toole, J.M. Twenty-five year experience with the St. Jude medical mechanical valve prosthesis / J.M. Toole, M.R. Stroud, J.M. Kratz, A.J. Crumbley, 3rd, S.M. Bradley, F.A. Crawford, Jr., J.S. Ikonomidis // The Annals of thoracic surgery. – 2010. – Vol. 89. – №5. – P. 1402-9.
551. Bryan, A.J. Prospective randomized comparison of CarboMedics and St. Jude Medical bileaflet mechanical heart valve prostheses: ten-year follow-up / A.J. Bryan, C.A. Rogers, K. Bayliss, J. Wild, G.D. Angelini // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2007. – Vol. 133. – №3. – P. 614-22.
552. Burton, R.F. Estimating body surface area from mass and height: theory and the formula of Du Bois and Du Bois / R.F. Burton // Annals of human biology. – 2008. – Vol. 35. – №2. – P. 170-84.
553. Cozijnsen, L. What is new in dilatation of the ascending aorta? Review of current literature and practical advice for the cardiologist / L. Cozijnsen, R.L. Braam, R.A. Waalewijn, M.A. Schepens, B.L. Loeys, M.F. van Oosterhout, D.Q. Barge-Schaapveld, B.J. Mulder // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – №8. – P. 924-8.
554. Michels, W.M. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size / W.M. Michels, D.C. Grootendorst, M.

Verduijn, E.G. Elliott, F.W. Dekker, R.T. Krediet // Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. – 2010. – Vol. 5. – №6. – P. 1003-9.

555. Bonow, R.O. ACC/AHA 2006 guidelines 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 (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons / R.O. Bonow, B.A. Carabello, C. Kanu, A.C. de Leon, Jr., D.P. Faxon, M.D. Freed, W.H. Gaasch, B.W. Lytle, R.A. Nishimura, P.T. O'Gara, R.A. O'Rourke, C.M. Otto, P.M. Shah, J.S. Shanewise, S.C. Smith, Jr, A.K. Jacobs, C.D. Adams, J.L. Anderson, E.M. Antman, V. Fuster, J.L. Halperin, L.F. Hiratzka, S.A. Hunt, R. Nishimura, R.L. Page, B. Riegel // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – №5. – P. e84-231.

556. Akins, C.W. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions / C.W. Akins, D.C. Miller, M.I. Turina, N.T. Kouchoukos, E.H. Blackstone, G.L. Grunkemeier, J.J. Takkenberg, T.E. David, E.G. Butchart, D.H. Adams, D.M. Shahian, S. Hagl, J.E. Mayer, B.W. Lytle // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2008. – Vol. 135. – №4. – P. 732-8.

557. Ogedegbe, G. Principles and techniques of blood pressure measurement / G. Ogedegbe, T. Pickering // Cardiology clinics. – 2010. – Vol. 28. – №4. – P. 571-86.

558. Salerno, S.M. Training and competency evaluation for interpretation of 12-lead electrocardiograms: recommendations from the American College of Physicians / S.M. Salerno, P.C. Alguire, H.S. Waxman // Annals of internal medicine. – 2003. – Vol. 138. – №9. – P. 747-50.

559. Antman, E.M. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction) / E.M. Antman, D.T. Anbe, P.W. Armstrong, E.R. Bates, L.A. Green, M. Hand, J.S. Hochman, H.M. Krumholz, F.G. Kushner, G.A. Lamas, C.J. Mullany, J.P.

Ornato, D.L. Pearle, M.A. Sloan, S.C. Smith, Jr, J.S. Alpert, J.L. Anderson, D.P. Faxon, V. Fuster, R.J. Gibbons, G. Gregoratos, J.L. Halperin, L.F. Hiratzka, S.A. Hunt, A.K. Jacobs // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 44. – №3. – P. e1-e211.

560. Roffi, M. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J.J. Bax, M.A. Borger, C. Brotons, D.P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R.F. Storey, S. Windecker, H. Baumgartner, O. Gaemperli, S. Achenbach, S. Agewall, L. Badimon, C. Baigent, H. Bueno, R. Bugiardini, S. Carerj, F. Casselman, T. Cuisset, C. Erol, D. Fitzsimons, M. Halle, C. Hamm, D. Hildick-Smith, K. Huber, E. Iliodromitis, S. James, B.S. Lewis, G.Y. Lip, M.F. Piepoli, D. Richter, T. Rosemann, U. Sechtem, P.G. Steg, C. Vrints, J. Luis Zamorano // *European heart journal*. – 2016. – Vol. 37. – №3. – P. 267-315.

561. Windecker, S. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso, J.P. Collet, J. Cremer, V. Falk, G. Filippatos, C. Hamm, S.J. Head, P. Juni, A.P. Kappetein, A. Kastrati, J. Knuuti, U. Landmesser, G. Laufer, F.J. Neumann, D.J. Richter, P. Schauerte, M. Sousa Uva, G.G. Stefanini, D.P. Taggart, L. Torracca, M. Valgimigli, W. Wijns, A. Witkowski // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35. – №37. – P. 2541-619.

562. Cheitlin, M.D. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) / M.D. Cheitlin, W.F. Armstrong, G.P. Aurigemma, G.A. Beller,

F.Z. Bierman, J.L. Davis, P.S. Douglas, D.P. Faxon, L.D. Gillam, T.R. Kimball, W.R. Kussmaul, A.S. Pearlman, J.T. Philbrick, H. Rakowski, D.M. Thys // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42. – №5. – P. 954-70.

563. Scanlon, P.J. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions / P.J. Scanlon, D.P. Faxon, A.M. Audet, B. Carabello, G.L. Dehmer, K.A. Eagle, R.D. Legako, D.F. Leon, J.A. Murray, S.E. Nissen, C.J. Pepine, R.M. Watson, J.L. Ritchie, R.J. Gibbons, M.D. Cheitlin, T.J. Gardner, A. Garson, Jr, R.O. Russell, Jr, T.J. Ryan, S.C. Smith, Jr // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 33. – №6. – P. 1756-824.

564. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, F. Andreotti, C. Arden, A. Budaj, R. Bugiardini, F. Crea, T. Cuisset, C. Di Mario, J.R. Ferreira, B.J. Gersh, A.K. Gitt, J.S. Hulot, N. Marx, L.H. Opie, M. Pfisterer, E. Prescott, F. Ruschitzka, M. Sabate, R. Senior, D.P. Taggart, E.E. van der Wall, C.J. Vrints, J.L. Zamorano, H. Baumgartner, J.J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, C. Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A.W. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M.F. Piepoli, P. Ponikowski, P.A. Sirnes, J.L. Tamargo, M. Tendera, A. Torbicki, W. Wijns, S. Windecker, M. Valgimigli, M.J. Claeys, N. Donner-Banzhoff, H. Frank, C. Funck-Brentano, O. Gaemperli, J.R. Gonzalez-Juanatey, M. Hamilos, S. Husted, S.K. James, K. Kervinen, S.D. Kristensen, A.P. Maggioni, A.R. Pries, F. Romeo, L. Ryden, M.L. Simoons, P.G. Steg, A. Timmis, A. Yildirim // *European heart journal*. – 2013. – Vol. 34. – №38. – P. 2949-3003.

565. Baudin, B. A protocol for isolation and culture of human umbilical vein endothelial cells / B.A. Baudin, A. Bruneel, N. Bosselut, M. Vaubourdolle // *Nat Protoc*. – 2007. – Vol. 2. – №3. – P. 481-5.

566. Kirschenlohr, H.L. Cultures of proliferating vascular smooth muscle cells from adult human aorta / H.L. Kirschenlohr, J.C. Metcalfe, D.J. Grainger // *Methods Mol Med.* – 1996. – Vol. 2. – P. 319-34.
567. Freylikhman, O. Variants in the NOTCH1 gene in patients with aortic coarctation / O. Freylikhman, T. Tatarinova, N. Smolina, S. Zhuk, A. Klyushina, A. Kiselev, O. Moiseeva, G. Sjoberg, A. Malashicheva, A. Kostareva // *Congenital heart disease.* – 2014. – Vol. 9. – №5. – P. 391-6.
568. McBride, K.L. NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling / K.L. McBride, M.F. Riley, G.A. Zender, S.M. Fitzgerald-Butt, J.A. Towbin, J.W. Belmont, S.E. Cole // *Human molecular genetics.* – 2008. – Vol. 17. – №18. – P. 2886-93.
569. Sivarajan, V.B. Monitoring of standard hemodynamic parameters: heart rate, systemic blood pressure, atrial pressure, pulse oximetry, and end-tidal CO₂ / V.B. Sivarajan, D. Bohn // *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* – 2011. – Vol. 12. – №4 Suppl. – P. S2-S11.
570. Carl, M. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system / M. Carl, A. Alms, J. Braun, A. Dongas, J. Erb, A. Goetz, M. Goepfert, W. Gogarten, J. Grosse, A.R. Heller, M. Heringlake, M. Kastrup, A. Kroener, S.A. Loer, G. Marggraf, A. Markewitz, D. Reuter, D.V. Schmitt, U. Schirmer, C. Wiesenack, B. Zwissler, C. Spies // *Ger Med Sci.* – 2010. – Vol. 8. – Doc.12.
571. Инструкция по медицинскому применению препарата КУСТОДИОЛ. – Рег. номер: П N014656/01. – 2008. – 9 с. (<http://xn--d1aiegmcnih.xn--plai/instruction.php>).
572. Batista, R.J. Transventricular mitral annuloplasty in a patient undergoing partial left ventriculectomy / R.J. Batista, A.T. Kawaguchi, S. Shimura, L.O. Bocchino, H.L. Karamanoukian, S. Koide // *J Card Surg.* – 2001. – Vol. 16. – №2. – P. 140-4.
573. Morrow, A.G. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients / A.G. Morrow, B.A. Reitz, S.E. Epstein, W.L. Henry, D.M. Conkle, S.B. Itscoitz, D.R. Redwood // *Circulation.* – 1975. – Vol. 52. – №1. – P. 88-102.

574. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий 2013 г. – М.: 2013. – 72 с. (http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf).
575. Тишков, А.В. Статистический анализ таблиц 2×2 в диагностических исследованиях / А.В. Тишков, Н.Н. Хромов-Борисов, А.В. Комашня, Ф.Ю. Марченкова, Е.М. Семенова, Н.И. Эюбова, Е.А. Делакова, А.В. Быхова. – СПб: Издательство СПбГМУ, 2013. – 20 с.
576. Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu E. easyROC: An interactive web-tool for ROC curve analysis using R language environment. *The R Journal*. 2016;8(2):213-26.
577. Xia, J. Using MetaboAnalyst 3.0 for comprehensive metabolomics data analysis / J. Xia, D.S. Wishart // *Curr Protoc Bioinformatics*. – 2016. – Vol. 55. – P. 14.10.1-14.10.91.
578. Louis, T.A. Effective communication of standard errors and confidence intervals / T.A. Louis, S.L. Zeger // *Biostatistics (Oxford, England)*. – 2009. – Vol. 10. – №1. – P. 1-2.
579. Carabello, B.A. Concentric versus eccentric remodeling / B.A. Carabello // *Journal of cardiac failure*. – 2002. – Vol. 8. – №6 Suppl. – P. S258-63.
580. Cramariuc, D. Myocardial deformation in aortic valve stenosis: relation to left ventricular geometry / D. Cramariuc, E. Gerds, E.S. Davidsen, L. Segadal, K. Matre // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2010. – Vol. 96. – №2. – P. 106-12.
581. Svensson, L.G. Does the arterial cannulation site for circulatory arrest influence stroke risk? / L.G. Svensson, E.H. Blackstone, J. Rajeswaran, J.F. Sabik, 3rd, B.W. Lytle, G. Gonzalez-Stawinski, P. Varvitsiotis, M.K. Banbury, P.M. McCarthy, G.B. Pettersson, D.M. Cosgrove // *The Annals of thoracic surgery*. – 2004. – Vol. 78. – №4. – P. 1274-84; discussion -84.
582. Etz, C.D. The Bentall procedure: is it the gold standard? A series of 597 consecutive cases / C.D. Etz, M.S. Bischoff, C. Bodian, F. Roder, R. Brenner, R.B.

- Griep, R.B. Luozzo // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2010. – Vol. 140. – №6 Suppl. – P. S64-70; discussion S86-91.
583. Zehr, K.J. Surgery for aneurysms of the aortic root: a 30-year experience / K.J. Zehr, T.A. Orszulak, C.J. Mullany, A. Matloobi, R.C. Daly, J.A. Dearani, T.M. Sundt, 3rd, F.J. Puga, G.K. Danielson, H.V. Schaff // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – №11. – P. 1364-71.
584. Svensson, L.G. Long-term survival, valve durability, and reoperation for 4 aortic root procedures combined with ascending aorta replacement / L.G. Svensson, S.T. Pillai, J. Rajeswaran, M.Y. Desai, B. Griffin, R. Grimm, D.F. Hammer, M. Thamarasan, E.E. Roselli, G.B. Pettersson, A.M. Gillinov, J.L. Navia, N.G. Smedira, J.F. Sabik, 3rd, B.W. Lytle, E.H. Blackstone // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2016. – Vol. 151. – №3. – P. 764-74.e4.
585. Weiss, S. Self made xeno-pericardial aortic tubes to treat native and aortic graft infections / S. Weiss, E.L. Tobler, H. von Tengg-Kobligk, V. Makaloski, D. Becker, T.P. Carrel, J. Schmidli, T.R. Wyss // *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. – 2017. – Vol. 54. – №5. – P. 646-652.
586. Lutz, B. Bovine pericardium as new technical option for in situ reconstruction of aortic graft infection / B. Lutz, C. Reeps, G. Biro, C. Knappich, A. Zimmermann, H.H. Eckstein // *Annals of vascular surgery*. – 2017. – Vol. 41. – P. 118-26.
587. Czerny, M. Self-made pericardial tube graft: a new surgical concept for treatment of graft infections after thoracic and abdominal aortic procedures / M. Czerny, R. von Allmen, P. Opfermann, G. Sodeck, F. Dick, A. Stellmes, V. Makaloski, R. Buhlmann, U. Derungs, M.K. Widmer, T. Carrel, J. Schmidli // *The Annals of thoracic surgery*. – 2011. – Vol. 92. – №5. – P. 1657-62.
588. Lehto, J. Incidence and risk factors of postpericardiotomy syndrome requiring medical attention: The Finland postpericardiotomy syndrome study / J. Lehto, J. Gunn, P. Karjalainen, J. Airaksinen, T. Kiviniemi // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2015. – Vol. 149. – №5. – P. 1324-9.

589. Alraies, M.C. Clinical features associated with adverse events in patients with post-pericardiotomy syndrome following cardiac surgery / M.C. Alraies, W. AlJaroudi, C. Shabrang, H. Yarmohammadi, A.L. Klein, B.K. Tamarappoo // *The American journal of cardiology*. – 2014. – Vol. 114. – №9. – P. 1426-30.
590. Чернявский, А.М. Результаты применения протеза с искусственными синусами Вальсальвы у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты и недостаточностью аортального клапана / А.М. Чернявский, С.А. Альсов, Д.А. Сирота, Д.С. Хван, М.М. Ляшенко // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2012. – №3. – С. 9-14.
591. David, T.E. Aortic valve sparing operations: a review / T.E. David // *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2012. – Vol. 45. – №4. – P. 205-12.
592. Schafers, H.J. A new approach to the assessment of aortic cusp geometry / H.J. Schafers, B. Bierbach, D. Aicher // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2006. – Vol. 132. – №2. – P. 436-8.
593. Schafers, H.J. Cusp height in aortic valves / H.J. Schafers, W. Schmied, G. Marom, D. Aicher // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2013. – Vol. 146. – №2. – P. 269-74.
594. Schafers, H.J. Aortic valve repair: easy and reproducible? / H.J. Schafers // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2015. – Vol. 149. – №1. – P. 129-30.
595. Успенский, В.Е. Клапаносберегающее протезирование корня аорты: предпосылки и пути достижения оптимальных результатов / В.Е. Успенский, И.В. Сухова, А.В. Наймушин, Э.Г. Малев, М.Л. Гордеев // *Анналы хирургии*. – 2011. – №3. – С. 73-7.
596. Jasinski, M.J. Predictors of early and medium-term outcome of 200 consecutive aortic valve and root repairs / M.J. Jasinski, R. Gocol, M. Malinowski, D. Hudziak, P. Duraj, M.A. Deja // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2015. – Vol. 149. – №1. – P. 123-9.
597. Bakhtiary, F. Stentless bioprostheses improve postoperative coronary flow more than stented prostheses after valve replacement for aortic stenosis / F. Bakhtiary, M. Schiemann, O. Dzemali, T. Wittlinger, M. Doss, H. Ackermann, A. Moritz, P. Kleine //

The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2006. – Vol. 131. – №4. – P. 883-8.

598. Chan, V. Reoperation of left heart valve bioprostheses according to age at implantation / V. Chan, T. Malas, H. Lapierre, M. Boodhwani, B.K. Lam, F.D. Rubens, P.J. Hendry, R.G. Masters, W. Goldstein, T.G. Mesana, M. Ruel // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – №11 Suppl. – P. S75-80.

599. Price, J. Risk of valve-related events after aortic valve repair / J. Price, L. De Kerchove, D. Glineur, J.L. Vanoverschelde, P. Noirhomme, G. El Khoury // *The Annals of thoracic surgery*. – 2013. – Vol. 95. – №2. – P. 606-12; discussion 13.

600. Ozaki, S. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium / S. Ozaki, I. Kawase, H. Yamashita, S. Uchida, M. Takatoh, N. Kiyohara // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2018. – Vol. 155. – №6. – P. 2379-87.

601. Ozaki, S. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease / S. Ozaki, I. Kawase, H. Yamashita, S. Uchida, Y. Nozawa, T. Matsuyama, M. Takatoh, S. Hagiwara // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2011. – Vol. 12. – №4. – P. 550-3.

602. Россейкин, Е.В. Непосредственные результаты протезирования створок аортального клапана аутоперикардом по методике Ozaki / Е.В. Россейкин, В.В. Базылев, П.А. Батраков, В.А. Карнахин, А.А. Расторгуев // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2016. – Т. 20. – №2. – С. 44-8.

603. Sturla, F. Alterations in aortic flow after valve sparing root replacement with or without neo-sinuses reconstruction / F. Sturla, F. Piatti, N. Galea, J. Weinsaft, C. Lau, E. Votta, I. Chirichilli, R. De Paulis, L.N. Girardi, A. Redaelli, M. Gaudino // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – P. A20020.

604. Tasca, G. Aortic root biomechanics after sleeve and David sparing techniques: a finite element analysis / G. Tasca, M. Selmi, E. Votta, P. Redaelli, F. Sturla, A. Redaelli, A. Gamba // *The Annals of thoracic surgery*. – 2017. – Vol. 103. – №5. – P. 1451-9.

605. Чернявский, А.М. Клапаносохраняющее экзопротезирование корня аорты протезом "Cardioroot woven Valsalva" / А.М. Чернявский, С.А. Альсов, Д.А. Сирота,

В.В. Ломиворотов, Д.С. Хван, И.В. Попова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – №2. – С. 36-9.

606. Vrandecic, M. Use of bovine pericardial tissue for aortic valve and aortic root replacement: long-term results / M. Vrandecic, B. Gontijo Filho, F. Fantini, J. Barbosa, I. Martins, O.C. de Oliveira, C. Martins, R. Max, L. Drumond, C. Oliveira, A. Ferrufino, E. Alcocer, J.A. Silva, E. Vrandecic // The Journal of heart valve disease. – 1998. – Vol. 7. – №2. – P. 195-201.

607. DeNino, W.F. Comparison of David V valve-sparing root replacement and bioprosthetic valve conduit for aortic root aneurysm / W.F. DeNino, J.M. Toole, C. Rowley, M.R. Stroud, J.S. Ikonomidis // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2014. – Vol. 148. – №6. – P. 2883-7.

608. Lee, H. Clinical outcomes of root reimplantation and Bentall procedure: propensity score matching analysis / H. Lee, Y.H. Cho, K. Sung, W.S. Kim, K.H. Park, D.S. Jeong, P.W. Park, Y.T. Lee // The Annals of thoracic surgery. – 2018. – Vol. 106. – №2. – P. 539-47.

609. Gaudino, M. Contemporary outcomes of surgery for aortic root aneurysms: A propensity-matched comparison of valve-sparing and composite valve graft replacement / M. Gaudino, C. Lau, M. Munjal, D. Avgerinos, L.N. Girardi // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2015. – Vol. 150. – №5. – P. 1120-9.e1.

610. Borger, M.A. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Full online-only version / M.A. Borger, P.W.M. Fedak, E.H. Stephens, T.G. Gleason, E. Girdauskas, J.S. Ikonomidis, A. Khoynezhad, S.C. Siu, S. Verma, M.D. Hope, D.E. Cameron, D.F. Hammer, J.S. Coselli, M.R. Moon, T.M. Sundt, A.J. Barker, M. Markl, A. Della Corte, H.I. Michelena, J.A. Elefteriades // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2018. – Vol. 156. – №2. – P. e41-e74.

611. Yalcin, M. Should patients undergo ascending aortic replacement with concomitant cardiac surgery? / M. Yalcin, K.D. Tayfur, M. Urkmez // Cardiovascular journal of Africa. – 2016. – Vol. 27. – №6. – P. 338-44.

612. Lim, J.Y. Concomitant replacement of the dilated ascending aorta during aortic valve replacement; does it increase the perioperative morbidity and mortality risks? / J.Y. Lim, S.H. Jung, J.B. Kim, D.K. Kim, C.H. Chung, H. Song, J.W. Lee, S.J. Choo // *Journal of cardiac surgery*. – 2013. – Vol. 28. – №3. – P. 285-90.
613. Johnston, L.E. Outcomes for low-risk surgical aortic valve replacement: a benchmark for aortic valve technology / L.E. Johnston, E.A. Downs, R.B. Hawkins, M.A. Quader, A.M. Speir, J.B. Rich, R.K. Ghanta, L.T. Yarboro, G. Ailawadi // *The Annals of thoracic surgery*. – 2017. – Vol. 104. – №4. – P. 1282-8.
614. Kallenbach, K. Aortic surgery for ascending aortic aneurysms under 5.0 cm in diameter in the presence of bicuspid aortic valve / K. Kallenbach, T.M. Sundt, T.H. Marwick // *JACC Cardiovascular imaging*. – 2013. – Vol. 6. – №12. – P. 1321-6.
615. Tappainer, E. Safe wrapping of the borderline dilated ascending aorta during aortic valve replacement / E. Tappainer, V. Fiorani, A. Nocchi, E. Likaj, S. Memishaj, M. Zogno // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2007. – Vol. 2. – P. 15.
616. Park, J.Y. Short-term outcomes of aortic wrapping for mild to moderate ascending aorta dilatation in patients undergoing cardiac surgery / J.Y. Park, J.K. Shin, J.W. Chung, J.S. Kim, H.K. Chee, M.G. Song // *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2012. – Vol. 45. – №3. – P. 148-54.
617. González-Santos, J.M. Wrapping of the ascending aorta revisited—is there any role left for conservative treatment of ascending aortic aneurysm? / J.M. González-Santos, M.E. Arnáiz-García // *Journal of thoracic disease*. – 2017. – Vol. 9. – №6 Suppl. – P. S488-97.
618. Zhu, P. Surgical treatment of mild to moderately dilated ascending aorta in bicuspid aortic valve aortopathy: the art of safety and simplicity / P. Zhu, P. Zhou, X. Ling, B.E. Ohene, X.M. Bian, X. Jiang // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2020. – Vol. 15. – №1. – P. 24.
619. Muthukkumaran, S. Is routine computed tomography angiography justified in patients undergoing aortic valve replacement for bicuspid aortic valve disease? / S. Muthukkumaran, S. Talwar, P. Gharde, S. Sharma, S. Singh, S.K. Choudhary // *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2014. – Vol. 30. – №1. – P. 17-21.

620. Kuzmik, G.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms / G.A. Kuzmik, A.X. Sang, J.A. Elefteriades // *Journal of vascular surgery*. – 2012. – Vol. 56. – №2. – P. 565-71.
621. Robicsek, F. A new method to treat fusiform aneurysms of the ascending aorta associated with aortic valve disease: an alternative to radical resection / F. Robicsek // *The Annals of thoracic surgery*. – 1982. – Vol. 34. – №1. – P. 92-4.
622. Gill, M. Is reduction aortoplasty (with or without external wrap) an acceptable alternative to replacement of the dilated ascending aorta? / M. Gill, J. Dunning // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2009. – Vol. 9. - №4. – P. 693-7.
623. Kiessling, A.H. Midterm follow up in patients with reduction ascending aortoplasty / A.H. Kiessling, E. Odwody, A. Miskovic, U.A. Stock, A. Zierer, A. Moritz // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2014. – Vol. 9. – P. 120.
624. Lima, B. Individualized thoracic aortic replacement for the aortopathy of bicuspid aortic valve disease / B. Lima, J.B. Williams, S.D. Bhattacharya, A.A. Shah, N. Andersen, A. Wang, J.K. Harrison, G.C. Hughes // *The Journal of heart valve disease*. – 2011. – Vol. 20. – №4. – P. 387-95.
625. Plonek, T. A meta analysis and systematic review of wrapping of the ascending aorta / T.A. Plonek // *Journal of cardiac surgery*. – 2014. – Vol. 29. – №6. – P. 809-15.
626. Peterss, S. The aortic root: natural history after root-sparing ascending replacement in nonsyndromic aneurysmal patients / S. Peterss, R. Bhandari, J.A. Rizzo, H. Fang, G.A. Kuzmik, B.A. Ziganshin, J.A. Elefteriades // *The Annals of thoracic surgery*. – 2017. – Vol. 103. – №3. – P. 828-33.
627. Sun, B.J. Performance of a simplified dichotomous phenotypic classification of bicuspid aortic valve to predict type of valvulopathy and combined aortopathy / B.J. Sun, S. Lee, J.Y. Jang, O. Kwon, J.S. Bae, J.H. Lee, D.H. Kim, S.H. Jung, J.M. Song, D.H. Kang, C.H. Chung, J.K. Song // *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. – 2017. – Vol. 30. – №12. – P. 1152-61.
628. Ohnemus, D. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of ascending aorta dilation in patients with bicuspid aortic valve / D. Ohnemus, M.E. Oster,

S. Gatlin, M. Jokhadar, W.T. Mahle // *Congenital heart disease*. – 2015. – Vol. 10. – №1. – P. E1-5.

629. Girdauskas, E. Increased risk of late aortic events after isolated aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve insufficiency versus stenosis / E. Girdauskas, K. Disha, M. Secknus, M. Borger, T. Kuntze // *The Journal of cardiovascular surgery*. – 2013. – Vol. 54. – №5. – P. 653-9.

630. Vríz, O. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects / O. Vríz, C. Driussi, M. Bettio, F. Ferrara, A. D'Andrea, E. Bossone // *The American journal of cardiology*. – 2013. – Vol. 112. – №8. – P. 1224-9.

631. Chau, K.H. Natural history of thoracic aortic aneurysms: size matters, plus moving beyond size / K.H. Chau, J.A. Elefteriades // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2013. – Vol. 56. – №1. – P. 74-80.

632. Adriaans, B.P. Predictive imaging for thoracic aortic dissection and rupture: moving beyond diameters / B.P. Adriaans, J.E. Wildberger, J.J.M. Westenberg, H.J. Lamb, S. Schalla // *European radiology*. – 2019. – Vol. 29. – №12. – P. 6396-404.

633. Ha, H. The influence of the aortic valve angle on the hemodynamic features of the thoracic aorta / H. Ha, G.B. Kim, J. Kweon, S.J. Lee, Y.H. Kim, N. Kim, D.H. Yang // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 32316.

634. Garg, V. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease / V. Garg, A.N. Muth, J.F. Ransom, M.K. Schluterman, R. Barnes, I.N. King, P.D. Grossfeld, D. Srivastava // *Nature*. – 2005. – Vol. 437. – №7056. – P. 270-4.

635. Aquila, G. The Notch pathway: a novel therapeutic target for cardiovascular diseases? / G. Aquila, A. Kostina, F. Vieceli Dalla Sega, E. Shlyakhto, A. Kostareva, L. Marracino, R. Ferrari, P. Rizzo, A. Malashicheva // *Expert Opin Ther Targets*. – 2019. – Vol. 23. – №8. – P. 695-710.

636. Glick, B.N. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members / B.N. Glick, W.C. Roberts // *The American journal of cardiology*. – 1994. – Vol. 73. – №5. – P. 400-4.

637. Bonachea, E.M. Use of a targeted, combinatorial next-generation sequencing approach for the study of bicuspid aortic valve / E.M. Bonachea, G. Zender, P. White, D.

- Corsmeier, D. Newsom, S. Fitzgerald-Butt, V. Garg, K.L. McBride // *BMC Med Genomics*. – 2014. – Vol. 7. – P. 56.
638. Robledo-Carmona, J. Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families / J. Robledo-Carmona, I. Rodriguez-Bailon, F. Carrasco-Chinchilla, B. Fernandez, M. Jimenez-Navarro, C. Porrás-Martin, A. Montiel-Trujillo, J.M. Garcia-Pinilla, M. Such-Martinez, E. De Teresa-Galvan // *International journal of cardiology*. – 2013. – Vol. 168. – №4. – P. 3443-9.
639. Sciacca, S. Anti-correlation between longevity gene SirT1 and Notch signaling in ascending aorta biopsies from patients with bicuspid aortic valve disease / S. Sciacca, M. Pilato, G. Mazzoccoli, V. Paziienza, M. Vinciguerra // *Heart and vessels*. – 2013. – Vol. 28. – №2. – P. 268-75.
640. Niessen, K. Slug is a direct Notch target required for initiation of cardiac cushion cellularization / K. Niessen, Y. Fu, L. Chang, P.A. Hoodless, D. McFadden, A. Karsan // *The Journal of cell biology*. – 2008. – Vol. 182. – №2. – P. 315-25.
641. Timmerman, L.A. Notch promotes epithelial-mesenchymal transition during cardiac development and oncogenic transformation / L.A. Timmerman, J. Grego-Bessa, A. Raya, E. Bertran, J.M. Perez-Pomares, J. Diez, S. Aranda, S. Palomo, F. McCormick, J.C. Izpisua-Belmonte, J.L. de la Pompa // *Genes Dev*. – 2004. – Vol. 18. – №1. – P. 99-115.
642. Nieto, M.A. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors / M.A. Nieto // *Nature reviews Molecular cell biology*. – 2002. – Vol. 3. – №3. – P. 155-66.
643. Andersson, E.R. Notch signaling: simplicity in design, versatility in function / E.R. Andersson, R. Sandberg, U. Lendahl // *Development*. – 2011. – Vol. 138. – №17. – P. 3593-612.
644. Mohamed, S.A. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve / S.A. Mohamed, Z. Aherrahrou, H. Liptau, A.W. Erasmi, C. Hagemann, S. Wrobel, K. Borzym, H. Schunkert, H.H. Sievers, J. Erdmann // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2006. – Vol. 345. – №4. – P. 1460-5.

645. Itagaki, S. Why does the bicuspid aortic valve keep eluding us? / S. Itagaki, Y. Chiang, G.H. Tang // *Cardiology in review*. – 2016. – Vol. 24. – №3. – P. 119-30.
646. Piatti, F. 4D flow analysis of BAV-related fluid-dynamic alterations: evidences of wall shear stress alterations in absence of clinically-relevant aortic anatomical remodeling / F. Piatti, F. Sturla, M.M. Bissell, S. Pirola, M. Lombardi, I. Nesteruk, A. Della Corte, A.C.L. Redaelli, E. Votta // *Front Physiol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 441.
647. Doyle, B.J. Wall stress and geometry of the thoracic aorta in patients with aortic valve disease / B.J. Doyle, P.E. Norman, P.R. Hoskins, D.E. Newby, M.R. Dweck // *The Annals of thoracic surgery*. – 2018. – Vol. 105. – №4. – P. 1077-85.
648. Ali, O.A. Interactions between inflammatory activation and endothelial dysfunction selectively modulate valve disease progression in patients with bicuspid aortic valve / O.A. Ali, M. Chapman, T.H. Nguyen, Y.Y. Chirkov, T. Heresztyn, J. Mundisugih, J.D. Horowitz // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2014. – Vol. 100. – №10. – P. 800-5.
649. Campens, L. Gene panel sequencing in heritable thoracic aortic disorders and related entities - results of comprehensive testing in a cohort of 264 patients / L. Campens, B. Callewaert, L. Muino Mosquera, M. Renard, S. Symoens, A. De Paepe, P. Coucke, J. De Backer // *Orphanet journal of rare diseases*. – 2015. – Vol. 10. – P. 9.
650. Martin, L.J. Whole exome sequencing for familial bicuspid aortic valve identifies putative variants / L.J. Martin, V. Pilipenko, K.M. Kaufman, L. Cripe, L.C. Kottyan, M. Keddache, P. Dexheimer, M.T. Weirauch, D.W. Benson // *Circulation Cardiovascular genetics*. – 2014. – Vol. 7. – №5. – P. 677-83.
651. Kovacic, J.C. Epithelial-to-mesenchymal and endothelial-to-mesenchymal transition: from cardiovascular development to disease / J.C. Kovacic, N. Mercader, M. Torres, M. Boehm, V. Fuster // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – №14. – P. 1795-808.
652. Theodoris, C.V. Human disease modeling reveals integrated transcriptional and epigenetic mechanisms of NOTCH1 haploinsufficiency / C.V. Theodoris, M. Li, M.P. White, L. Liu, D. He, K.S. Pollard, B.G. Bruneau, D. Srivastava // *Cell*. – 2015. – Vol. 160. – №6. – P. 1072-86.

653. Wu, Z.Q. A Snail1/Notch1 signalling axis controls embryonic vascular development / Z.Q. Wu, R.G. Rowe, K.C. Lim, Y. Lin, A. Willis, Y. Tang, X.Y. Li, J.E. Nor, I. Maillard, S.J. Weiss // *Nat Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 3998.
654. Wythe, J.D. ETS factors regulate Vegf-dependent arterial specification / J.D. Wythe, L.T. Dang, W.P. Devine, E. Boudreau, S.T. Artap, D. He, W. Schachterle, D.Y. Stainier, P. Oettgen, B.L. Black, B.G. Bruneau, J.E. Fish // *Developmental cell.* – 2013. – Vol. 26. – №1. – P. 45-58.
655. Pedrosa, A.R. Endothelial Jagged1 antagonizes Dll4 regulation of endothelial branching and promotes vascular maturation downstream of Dll4/Notch1 / A.R. Pedrosa, A. Trindade, A.C. Fernandes, C. Carvalho, J. Gigante, A.T. Tavares, R. Dieguez-Hurtado, H. Yagita, R.H. Adams, A. Duarte // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2015. – Vol. 35. – №5. – P. 1134-46.
656. Rizzo, P. The role of notch in the cardiovascular system: potential adverse effects of investigational notch inhibitors / P. Rizzo, D. Mele, C. Caliceti, M. Pannella, C. Fortini, A.G. Clementz, M.B. Morelli, G. Aquila, P. Ameri, R. Ferrari // *Front Oncol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 384.