ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Ткачёв Максим Игоревич

Применение гомологичных материалов в сердечно-сосудистой хирургии

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Комаров Роман Николаевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 20
1.1 Опыт применения аортальных гомографтов 20
1.1.1 Исторические аспекты применения аортальных гомографтов 20
1.1.2 Технические аспекты применения аортальных гомографтов 27
1.1.3 Результаты применения аортальных гомографтов 38
1.1.4 Результаты применения аортальных гомографтов у пациентов с инфекционным эндокардитом 43
1.2 Опыт применения атриовентрикулярных гомографтов 49
1.2.1 Исторические аспекты применения гомографтов в атриовентрикулярной позиции 50
1.2.2 Технические аспекты применения атриовентрикулярных гомографтов 52
1.2.3 Клинические показания к применению атриовентрикулярных гомографтов 57
1.2.4 Результаты применения гомографтов в атриовентрикулярной позиции 59
1.3 Применение сосудистых гомографтов 67
1.3.1 Исторические аспекты применения сосудистых гомографтов 67
1.3.2 Результаты применения сосудистых гомографтов 70
1.4 Применение гомологичного перикарда в сердечно-сосудистой хирургии 76
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 82
2.1 Дизайн исследования 82
2.2 Критерии включения, невключения и исключения пациентов 92
2.2.1 Критерии включения, невключения и исключения доноров гомологичного перикарда и перикарда в исследование 92
2.2.2 Критерии включения, невключения и исключения пациентов в клиническую часть исследования 93
2.3 Контрольные точки исследования 95
2.3.1 Контрольные точки экспериментальной части исследования 95
2.3.2 Контрольные точки клинической части исследования 96

2.4 Этапы и методы экспериментального исследования 97
2.5 Этапы и методы клинического исследования 114
2.6 Хирургическая техника вмешательств на корне аорты 122
2.6.1 Техника имплантации аортального гомографта 123
2.6.2 Техника операции Bentall 125
2.6.3 Техника операции Ross 126
2.6.4 Техника операции «Русский кондуит» 129
2.7 Хирургическая техника имплантации митрального гомографта 131
2.7.1 Хирургическая техника имплантации митрального гомографта в митральную позицию 132
2.7.2 Хирургическая техника имплантации митрального гомографта в трикуспидальную позицию 133
2.8 Статистический анализ 135
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 139
3.1 Результаты экспериментальной части исследования 139
3.1.1 Результаты гистологического контроля эффективности децеллюляризации 139
3.1.2 Результаты количественной и качественной оценки остаточной ДНК 144
3.1.3 Результаты оценки цитотоксичности децеллюляризованных образцов 146
3.1.4 Результаты количественного определения содержания коллагена 147
3.1.5 Механические свойства тканей после обработки 148
3.1.6 Гемодинамическая и энергетическая характеристика работы клапана при разных протоколах обработки гомологичного перикарда 150
3.1.7 Моделирование кальцификации in vitro 153
3.2 Результаты клинической части исследования 155
3.2.1 Сравнительная оценка хирургических подходов к протезированию аортального клапана 155
3.2.2 Результаты хирургического лечения с использованием гомографтов в митральной, трикуспидальной и при нестандартных анатомических реконструкциях 194

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ 225
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 257
ВЫВОДЫ 259
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 261
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 262
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 264

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире. Рост продолжительности жизни населения сопровождается увеличением числа пациентов с дегенеративными заболеваниями клапанов сердца, что повышает потребность в их диагностике и хирургическом лечении [1]. В Европе ежегодно от ССЗ умирает около 4 млн человек, а в России это число составляет около 1 млн человек [2]. В контексте распространенности ССЗ во всем мире особое значение приобретает и факт их непосредственного влияния на продолжительность жизни населения.

Одну из лидирующих позиций в структуре ССЗ занимают клапанные пороки сердца. В настоящее время увеличение частоты приобретенных пороков сердца особенно среди лиц пожилого возраста расценивают как новую кардиальную «эпидемию» [3].

Необходимо отметить, что клапанная патология встречается у пациентов различных возрастных групп, поэтому возраст пациента необходимо учитывать при выборе тактики лечения и способа хирургической коррекции порока сердца [4]. Увеличение числа населения, особенно старшей возрастной группы приводит к увеличению и частоты клапанных пороков, поэтому проблема хирургической коррекции встаёт всё острее [5].

Согласно современным рекомендациям, пациентам моложе 60-ти лет имплантируют механические, а пациентам старше 65-ти – 70-ти лет – биологические протезы [6]. Есть работы, в которых сравнивали 2 типа протезов. Достоверно доказано, что пациенты имеют сходную выживаемость, одинаковый процент тромбирования клапанов и тромбоэмболических осложнений (ТЭО), однако пациенты с механическими протезами имеют более высокий уровень геморрагических осложнений за счёт приёма антикоагулянтов, а пациенты с биологическими протезами чаще других подвергаются повторным хирургическим

вмешательствам [7–9]. Общим же осложнением, затрагивающим пациентов как с механическим, так и с биологическим протезом, является эндокардит. Частота возникновения инфекционного эндокардита (ИЭ) протезированного клапана составляет 1–6 % и в равной доле касается как механических, так и биологических протезов. По данным литературы, госпитальная летальность варьирует от 20 % до 55 % [10].

Следует дополнить, что в ряде современных научных работ демонстрируется безопасность имплантации биологических протезов у пациентов моложе 60-ти лет [6,11–14].

Идеальный клапан и методика протезирования включают в себя множество важных параметров, одними из которых является отсутствие приёма антикоагулянтов, достаточная прочность и плотность конструкции, а также функционирование аналогично нативному клапану с отсутствием препятствий току крови. Таким требованиям в должной мере отвечает протезирование клапанного аппарата сердца гомографтами.

Применение клапанных гомографтов традиционно рассматривалось как метод реконструкции или протезирования клапанов сердца при нативном или протезном ИЭ [15–18]. По данным J.B. Kim и соавт., использование гомографтов не повлияло на снижение летальности или частоту реинфекции в случаях протезного ИЭ [16]. Природная биосовместимость гомографтов считается основным фактором высокой резистентности к повторной инфекции и является хорошим аргументом для использования их при распространенных формах нативного (абсцессы корня аорты) и протезного ИЭ, но исследования ограничены изучением эффективности АГ в аортальной позиции [19–21].

Несмотря на противоречивый опыт и результаты применения, криосохраненные гомографты показали схожие гемодинамические характеристики с биологическими ксенографтами, а также некоторые преимущества над традиционными биологическими протезами, механическими протезами и ксенографтами: меньшую тромбогенность, отсутствие необходимости в антикоагулянтной терапии, низкую частоту неврологических

осложнений, а также возможность задействовать транскатетерные технологии в случаях структурной дегенерации [22].

Преждевременная дегенерация биопротезов и протезный ИЭ, особенно у молодых пациентов, подталкивали к поиску новых путей решения данной проблемы, в том числе путем имплантации гомографтов в митральную и трикуспидальную позиции, и актуальность использования последних сохраняется [23–26].

В недавнем мультицентровом проспективном исследовании ARISE показаны превосходные гемодинамические и клинические результаты применения децеллюляризированных АГ в аортальной позиции даже в сравнении с легочными аутографтами, что демонстрирует перспективы использования гомографтов в хирургическом лечении пороков сердца [23].

Значительно сложнее вопрос их использования в хирургии атриовентрикулярных клапанов. С одной стороны, применение гомографтов в митральной позиции демонстрирует хорошие гемодинамические и клинические показатели, сравнимые с реконструктивными операциями на митральном клапане (МК), риск структурной дегенерации гомографта сопоставим с наблюдаемым на биологических протезах. С другой стороны, техническая сложность имплантации, меньшая доступность ограничивают применение данного вида изделий [27].

Использование гомографтов в трикуспидальной позиции в мировой литературе представлено небольшими сериями случаев с положительными непосредственными результатами, но судить об их роли в лечении трикуспидальных пороков не представляется возможным [28, 29].

Актуальность применения альтернативных клапанных аналогов в хирургии трикуспидального клапана (ТК) продиктована высокой долей имплантации биологических и механических протезов с весьма противоречивыми результатами, низкой доступностью транскатетерных технологий, которые не могут считаться идеальным методом выбора из-за сложной анатомии ТК и полости правого желудочка (ПЖ), невозможности использовать в случаях активного клапанного или протезного ИЭ [30–32].

Кардиохирурги имеют большой арсенал клапанных протезов, однако при осложненных деструкциях и абсцессах фиброзного кольца вопрос выбора протеза остается открытым. Протезный ИЭ после аортального и митрального протезирования с формированием обширного абсцесса корня аорты считается критической ситуацией.

При выраженном двуклапанном ИЭ использование аорто-митрального гомографта было предложено в качестве операции выбора протезного ИЭ [33].

Что касается сосудистой патологии, то более 200 млн человек в мире болеют заболеваниями периферических артерий [34]. Большинству необходимо хирургическое вмешательство. Наиболее часто используются синтетические графты, которые функционируют в течение пяти лет в половине случаев [35]. Важным определяющим критерием успешности реконструкций в послеоперационном периоде продолжают оставаться рестенозы [36]. Выбор материала для реконструкции в сосудистой хирургии остаётся одним из основных вопросов: аутовена является «золотым стандартом» реконструкций магистральных артерий, однако, по данным C. Moreira и соавт., ее использование в ряде случаев невозможно (15 – 40 %) ввиду различных причин, а синтетический протез не всегда применим в качестве разумной альтернативы [37]. Необходимость выбора подходящего графта сегодня особенна актуальна. Процедурой выбора может быть использование гомографтов в особых клинических ситуациях.

Также следует отметить, что в сердечно-сосудистой хирургии при реконструктивных вмешательствах традиционно используются материалы на основе аутологичного или ксеногенного перикарда, каждый из которых имеет ряд существенных ограничений, связанных с доступностью, биосовместимостью и склонностью к кальцификации. Перспективной альтернативой им является гомологичный (донорский) перикард, который сочетает высокую биосовместимость, близкую к аутоперикарду, с удобством планового заготовления и хорошими механическими свойствами после обработки.

Однако, несмотря на очевидные преимущества и обнадеживающие результаты единичных зарубежных исследований, данный материал не получил широкого распространения в клинической практике. Особенно остро проблема его внедрения и изучения стоит в Российской Федерации, где применение гомоперикардиальных трансплантатов не изучалось, а на мировом уровне его производство и стандартизация методов обработки практически отсутствуют. В мировой литературе также представлены лишь фрагментарные данные, что не позволяет сформировать единый алгоритм применения и всесторонне оценить отдаленные результаты [38,39].

Существует настоятельная необходимость в комплексном изучении биологических свойств, разработке эффективных методов обработки и консервации, а также в оценке клинической эффективности гомологичного перикарда в условиях отечественного здравоохранения. Также на сегодняшний день определены ряд проблем широкого использования гомографтов в практической деятельности сердечно-сосудистых хирургов с учётом возможностей забора графтов, их длительной консервации и дальнейшего применения. Это, прежде всего, «жизнеспособность» гомографтов, их дегенерация и кальцинация, сроки и особенности их консервации, отсутствие прописанных показаний в российских клинических рекомендациях, поэтому необходимо продолжить анализ возможности применения гомографтов с позиции современной доказательной медицинской науки.

Степень разработанности темы исследования

Вопрос применения гомологичных тканей в сердечно-сосудистой хирургии на сегодняшний день остаётся предметом активного научного обсуждения. Несмотря на длительную историю использования клапанных и сосудистых гомографтов, а также перикардиальных материалов, единые подходы к их заготовке, обработке и клиническому применению до настоящего времени не сформированы.

Наиболее изученным направлением является использование АГ при протезировании аортального клапана (АК), в том числе в условиях ИЭ и реконструкции корня аорты. Ряд исследований демонстрирует удовлетворительные гемодинамические результаты [40] и низкую частоту ранних инфекционных осложнений, однако данные об отдалённой структурной дегенерации и кальцификации остаются противоречивыми.

Менее разработанным является вопрос применения гомографтов в атриовентрикулярных позициях. В литературе представлены единичные серии наблюдений, преимущественно касающиеся имплантации в трикуспидальную позицию, с ограниченной выборкой пациентов и отсутствием стандартизированных техник имплантации. Использование митральных гомографтов (МГ) остаётся технически сложной и редко выполняемой процедурой, что ограничивает формирование доказательной базы.

Отдельный интерес представляет применение сосудистых гомографтов при реконструкции инфицированных протезов и сложных поражениях аорто-бедренного сегмента. Несмотря на перспективность метода, в мировой литературе преобладают ретроспективные серии наблюдений с ограниченным сроком наблюдения, без единого подхода к выбору типа гомографта и методике его консервации.

Слабо разработанным направлением является использование гомологичного перикарда в реконструктивной сердечно-сосудистой хирургии. В настоящее время отсутствуют стандартизированные протоколы его децеллюляризации, недостаточно изучены механизмы кальцификации in vitro, а данные о применении in vivo в Российской Федерации вовсе отсутствуют.

Анализ литературы свидетельствует о фрагментарности и ограниченности существующих исследований, отсутствии унифицированных технологических и клинических рекомендаций, а также необходимости комплексного изучения гомологичных материалов с позиции современной доказательной медицины.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать протокол децеллюляризации гомологичного перикарда и оценить применение гомологичных материалов для реконструкции сердца и магистральных сосудов.

Задачи исследования:

1. Сравнить протоколы децеллюляризации гомоперикарда по эффективности удаления клеток, сохранности внеклеточного матрикса и механическим свойствам ткани.

2. Оценить влияние методов децеллюляризации гомоперикарда на интенсивность кальцификации in vitro путём количественного определения накопления кальция и фосфора.

3. Выполнить сравнительную оценку отдалённых результатов применения аортальных гомографтов у пациентов с изолированным пороком аортального клапана.

4. Определить независимые предикторы дисфункции аортальных гомографтов и лёгочных аутографтов, имплантированных в аортальную позицию при операции Ross.

5. Оценить применение митральных гомографтов в митральной и трикуспидальной позиции при клапанной патологии различной этиологии.

6. Исследовать эффективность криоконсервированных сосудистых гомографтов при реконструкции инфицированных протезов.

7. Изучить применение аорто-митральных и предсердных гомографтов в уникальных и сложных клинических ситуациях.

Научная новизна

В диссертационном исследовании впервые проведена комплексная сравнительная оценка различных протоколов децеллюляризации перикарда с

анализом остаточного содержания ДНК, степени сохранности внеклеточного матрикса, механических свойств и склонности ткани к кальцификации in vitro.

Впервые выполнен комплексный анализ отдалённых результатов применения криоконсервированных гомографтов в различных анатомических позициях сердечно-сосудистой системы, включая аортальную, митральную и трикуспидальную позиции, а также реконструкцию аорты и магистральных сосудов при инфекционных поражениях и сложных реконструктивных вмешательствах.

Впервые определены возрастные предикторы дисфункции аортальных гомографтов и лёгочных аутографтов в аортальной позиции и показаны различия факторов риска в зависимости от типа выполненного вмешательства, включая операцию Ross.

Научная новизна работы также заключается в обосновании возможности применения криоконсервированных аорто-митральных и предсердных гомографтов для анатомически точной реконструкции сердца и крупных сосудов при тяжёлом инфекционном эндокардите, опухолевом поражении и необходимости выполнения радикальных резекций.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость проведённого исследования заключается в расширении представлений о влиянии различных протоколов децеллюляризации на структуру и свойства гомологичного перикарда. Полученные данные характеризуют эффективность удаления клеточных компонентов и остаточной ДНК, сохранность внеклеточного матрикса, механические свойства ткани, цитотоксичность её экстрактов и склонность к кальцификации in vitro.

Научно обоснована необходимость дифференцированного подхода к обработке биоматериала в зависимости от целевой анатомической позиции имплантации, что создает теоретическую базу для разработки стандартов подготовки трансплантатов.

Практическая значимость экспериментальной части работы заключается в выборе протокола осмотического лизиса с DNase I как перспективного способа подготовки гомологичного перикарда для дальнейшей разработки клапанных конструкций. В исследовании показаны эффективность удаления клеточного материала, сохранность внеклеточного матрикса, механические свойства ткани и результаты стендового испытания изготовленных из неё створок. Применение данного протокола при изготовлении клинического клапанного биопротеза требует дальнейшей стандартизации процесса производства, доклинических испытаний долговечности и оценки безопасности изделия.

Полученные данные предоставляют сердечно-сосудистым хирургам доказательную базу для принятия обоснованных решений при выборе методики реконструкции в зависимости от конкретной клинической ситуации. Результаты работы позволяют оптимизировать хирургическую тактику при сложных реконструктивных вмешательствах, в том числе при ИЭ и повторных операциях.

Методология и методы исследования

Исследование является ретро- и проспективным и выполнено на базе Центра регенеративной медицины и кардиохирургического отделения Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), анализировался период с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2025 г. Дизайн работы включает экспериментальную и клиническую части.

Экспериментальная часть выполнена на гомологичном перикарде (n = 50), распределённом на пять групп (четыре протокола децеллюляризации и контроль). Оценка проводилась на основании гистологических, биохимических и биомеханических методов, включая анализ внеклеточного матрикса, механических свойств и кальцификации in vitro, а также стендовые испытания в условиях моделируемой гемодинамики с использованием пульс-дупликатора.

Клиническая часть включала 160 пациентов с клапанной и сосудистой патологией, 68 пациентам выполнялись реконструктивные вмешательства с использованием гомологичных материалов. Оценивались интра- и послеоперационные показатели, осложнения и отдалённые результаты с применением эхокардиографии, КТ и динамического наблюдения (при выписке, 1, 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно).

Дизайн исследования и методы статистической обработки данных соответствовали поставленным целям и задачам диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Протокол децеллюляризации гомологичного перикарда, основанный на осмотическом лизисе в сочетании с DNase I, обеспечивает оптимальное соотношение между эффективностью удаления клеточного материала, сохранностью внеклеточного матрикса и механическими свойствами ткани, превосходя протоколы на основе SDS, сопровождающиеся более выраженным повреждением матрикса и ухудшением прочностных характеристик.

2. Децеллюляризация гомологичного перикарда достоверно снижает его склонность к кальцификации in vitro по сравнению с нативной тканью. Наибольший антикальцификационный эффект достигается при использовании протокола осмотического лизиса с DNase I.

3. Применение АГ при изолированном пороке АК обеспечивает стабильные гемодинамические показатели в отдалённом периоде наблюдения, отсутствие значимой АН и низкую частоту повторных вмешательств.

4. Возраст пациентов ассоциирован с прогрессированием дисфункции аортальных гомографтов и лёгочных аутографтов в аортальной позиции после операции Ross. Направление возрастной связи различается между исследуемыми группами.

5. Имплантация МГ в митральную и трикуспидальную позиции при клапанной патологии различной этиологии обеспечивает стабильную

гемодинамику, отсутствие значимого стеноза и кальцификации, а также низкую частоту повторных вмешательств.

6. Применение криоконсервированных сосудистых гомографтов при реконструкции инфицированных сосудистых протезов обеспечивает состоятельную реконструкцию сосудов, стабильные гемодинамические параметры и отсутствие рецидива инфекции в отдалённом периоде наблюдения.

7. Использование криоконсервированных аорто-митральных и предсердных гомографтов позволяет выполнять анатомически точную и гемодинамически эффективную реконструкцию сердца и магистральных сосудов при тяжёлом инфекционном эндокардите, опухолевом поражении и других сложных клинических ситуациях, когда применение стандартных реконструктивных материалов ограничено.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По поставленной цели, задачам и полученным результатам диссертация соответствует Паспорту научной специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, пунктам направлений исследований 1–5, 7, 8, 10.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечена достаточным объёмом клинического и экспериментального материала, а также применением современных методов анализа и стандартизированных протоколов. Дизайн исследования (одноцентровое, проспективно-ретроспективное) обеспечил последовательность и полноту сбора данных.

Клиническая часть включала 135 пациентов с заболеваниями АК, и 25 пациентов, которым выполнялись имплантация гомографтов в иные анатомические позиции. Обследование и последующее наблюдение проводились

по единому протоколу (до операции, при выписке, через 1, 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно).

Экспериментальная часть основана на анализе 50 образцов перикарда, распределённых на группы в зависимости от протокола децеллюляризации (4 протокола обработки). Оценка включала морфологические, биомеханические и гидродинамические параметры с использованием стенда пульс-дупликатора.

Стандартизация методик обработки биоматериала, формирования клапанных конструкций и проведения испытаний обеспечила воспроизводимость результатов. Статистическая обработка данных выполнена с применением современных методов вариационной статистики. Для оценки предикторов дисфункции гомографтов применялся многофакторный логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривых для оценки диагностической точности.

Все результаты соответствуют имеющемуся и полученному соискателем первичному материалу. В работе использован достаточный набор литературных источников. Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Основные положения работы доложены на 3 конгрессах и съездах: XXX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2024 г.); XXXIX Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии» (Москва, 2024 г.); XXXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2025 г.).

Диссертационная работа апробирована 18 сентября 2026 года на совместном заседании учебно-методической конференции кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования; кафедры факультетской терапии № 1, кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет). Номер и дата протокола: № 24 от 18.09.2026 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации докторской диссертации Ткачёва Максима Игоревича на тему «Применение гомологичных материалов в сердечно-сосудистой хирургии» внедрены в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) при изучении дисциплины «Сердечно-сосудистая хирургия», читаемой аспирантам по направлению подготовки научно-педагогических кадров по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (акт № 736 от 10.10.2025), а также внедрены в лечебный процесс отделения сердечно-сосудистой хирургии Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (акт № 718 от 10.10.2025).

Личный вклад автора

Личное участие носило комплексный характер и охватывало все ключевые этапы выполнения диссертационного исследования – от разработки экспериментально-клинической концепции до интерпретации и научного обобщения полученных данных.

Соискателем самостоятельно сформулированы научная гипотеза, цель и задачи исследования, выполнен детальный анализ отечественной и зарубежной литературы, определены методологические подходы и разработан дизайн работы.

В рамках экспериментального блока соискателем лично выполнялся забор перикарда (50 доноров), оптимизировались протоколы децеллюляризации биологических тканей (4 протокола обработки) с последующей оценкой их

структурной сохранности и механических характеристик. Отдельным направлением работы являлась разработка и стандартизация протоколов обработки биологических тканей, включая этапы децеллюляризации, стерилизации, консервации, а также создание критериев качества и пригодности материала для дальнейшего использования в экспериментальных и клинических условиях. Разработаны и модифицированы методики обработки гомологичного перикарда с целью повышения его биосовместимости и устойчивости к кальцификации. Соискателем также осуществлялось формирование анатомически приближенных к реальным условиям моделей корня аорты (конусов аорты) для проведения стендовых испытаний в системе пульс-дупликатора, включая подготовку образцов, калибровку экспериментальных контуров и анализ гидродинамических параметров.

В рамках клинической части исследования автор принимал непосредственное участие в хирургических вмешательствах в качестве ассистента, включая операции по имплантации клапанных гомографтов. Осуществлял предоперационное планирование и участвовал в принятии тактических решений в сложных анатомо-клинических ситуациях.

Автором проводилось самостоятельное ведение пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, включая клиническое наблюдение, оценку гемодинамического статуса, интерпретацию данных инструментальных методов исследования и анализ возможных послеоперационных осложнений. Осуществлялось формирование индивидуализированных схем наблюдения пациентов с учетом типа имплантированного биоматериала и характера клапанной патологии.

Соискатель также участвовал в планировании и проведении междисциплинарных экспериментальных исследований, включая координацию взаимодействия с лабораторными подразделениями, интерпретацию результатов механических и гидродинамических испытаний, а также сопоставление экспериментальных данных с клиническими исходами.

Дополнительно осуществлялась статистическая обработка полученных данных, построение аналитических моделей оценки эффективности предложенных подходов, подготовка научных публикаций, докладов на конференциях и формирование практических рекомендаций.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 41 научная работа, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора наук; 12 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 19 иных публикаций по результатам исследования; 1 патент; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 299 страницах печатного текста и включает введение, 4 главы, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 305 источников (46 отечественных и 259 зарубежных). Работа включает 37 таблиц и иллюстрирована 40 рисунками.

Благодарность

Данное исследование выполнено в рамках стратегического проекта «Разработка и внедрение реконструктивных технологий для лечения патологии сердца и магистральных сосудов» программы «ПРИОРИТЕТ 2030» при поддержке гранта Сеченовского Университета 03.000.Б.44 ИНШ «Неокуспидизация аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов. Биологический клапан из гомоперикарда».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Опыт применения аортальных гомографтов

Аортальные гомографты широко используются в кардиохирургии, в первую очередь при сложной патологии АК и корня аорты, когда не могут быть применены стандартные варианты протезирования. Накопленный с момента внедрения метода клинический опыт показывает, что такие протезы позволяют добиться гемодинамики, близкой к физиологической, при низком риске тромбоза и инфекционных осложнений. Их применяют в различных клинических ситуациях – при ИЭ, а также при врождённых поражениях корня аорты и АК [41].

В разделе рассмотрены исторические аспекты применения гомографтов, приведены показания к их имплантации и описаны используемые хирургические подходы. Отдельно представлены данные об отдалённых результатах применения гомографтов и их сравнение с другими методами протезирования.

1.1.1 Исторические аспекты применения аортальных гомографтов

Первое задокументированное применение АГ у человека датируется 1956 годом. В своей работе G. Murray и соавт. сообщили об имплантации АГ в нисходящую грудную аорту с целью коррекции аортальной недостаточности (АН) [42].

Несмотря на то, что не всегда удавалось адекватно восстановить гемодинамику, гомографты характеризовались высокой прочностью и низкой частотой ТЭО. Полученные результаты послужили основанием для дальнейшего развития данного направления в кардиохирургии [43].

Аналогичные результаты были получены и другими пионерами в области применения гомографтов. В частности, R. Heimbecker и соавт. сообщили, что у 4 пациентов, прооперированных по данной методике, в течение 13 лет не выявлялось признаков кальцификации или повышения градиента на клапане, а у 2

пациентов клапанный аппарат сохранял удовлетворительную функцию спустя 20 лет после операции [44,45].

В 1962 году D. Ross, опираясь на исследования E. Brewin и соавт. [46], впервые успешно имплантировал АГ в ортотопическую позицию [47].

Однако 30 лет спустя, в 1992 году, в письме в редакционной коллегии профессор A. Gunning сообщил, что был одним из тех, кто консультировал D. Ross перед операцией. Признавая успех данной операции, A. Gunning сообщил о неудачном опыте своих коллег, W. Bigelow и R. Heimbecker, которые выполнили подобное вмешательство годом ранее в 1961 году [48].

Ранее аналогичную операцию независимо выполнил B. Barratt-Boyes из Новой Зеландии, однако публикация его результатов последовала позже, чем у D. Ross [49]. Данный хирург выделяется тем, что в работе 1965 года одним из первых детально описал методику забора, обработки и имплантации АГ. Отметим, что на ранних этапах для имплантации использовались преимущественно свежие гомографты с минимальной степенью обработки, при этом не осуществлялось сопоставление донорской и реципиентской групп крови по системе AB0 [50].

Первые клинические результаты показали сопоставимую с иными методами коррекции долговечность АГ. Ограниченная доступность донорского материала стимулировала развитие методов консервации с целью увеличения срока хранения гомографтов и создания специализированных банков клапанов. В качестве способов хранения применялись сублимационная сушка и антибактериальная стерилизация с последующим длительным охлаждением при 4 °C. В связи с риском передачи инфекций вводились агрессивные методы стерилизации, включающие многократную инкубацию с антибиотиками, облучение и предварительную обработку глутаровым альдегидом. Несмотря на увеличение доступности материалов, данные подходы оказали негативное влияние на функциональную состоятельность клапанов, что вызвало существенное снижение интереса к методике применения гомографтов в 1960–1970-х годах [51].

Для оценки развития гомографтов следует рассмотреть ключевые этапы и отдельные аспекты их применения.

Впервые возможность имплантации гомографта была продемонстрирована в 1952 году C. Lam и соавт., которые показали техническую осуществимость трансплантации АК от одной собаки к другой с имплантацией гомографта в нисходящую аорту реципиента [52].

Данное исследование сохраняет актуальность и в настоящее время, поскольку стало основой для разработки методик клинического применения гомографтов у человека, осуществлённой G. Murray и соавт. В дальнейшем R. Heimbecker и соавт. продемонстрировали, что обработка гомографтов гамма-излучением или β-пропиолактоном приводит к значительному снижению их долговечности [44].

Другие исследователи подтвердили, что радиация оказывает вредное воздействие, и от нее полностью отказались [53].

В поиске оптимального метода обработки гомографтов с целью увеличения сроков хранения и функциональной долговечности изделий, R. Parker и соавт. предложили метод мгновенного замораживания (flash-freezing). Однако данный подход оказался одним из самых жёстких способов консервации: он приводил к неудовлетворительным клиническим результатам, а лабораторные исследования выявляли нарушение эластических свойств гомографтов [54].

Другая исследовательская группа под руководством P. Beach также столкнулась с ограниченной долговечностью АГ, подвергнутых методом мгновенного замораживания. Клапанная дисфункция, как правило, развивалась уже через 5–6 лет после имплантации, что стало основанием для отказа от применения данного способа консервации [55]. Долговечность изделий была даже ниже появляющихся на рынке механических протезов и ксенографтов [56,57].

В конце 1970-х годов внимание было сосредоточено на использовании свежих АГ. Клапаны извлекали у трупных доноров, степень ишемии варьировалась. Применялась стерилизация с применением антибиотиков. Хранение осуществляли при +4 °C в питательных средах. Жизнеспособность клеток, как правило, не сохранялась. Тем не менее более щадящие подходы к обработке увеличивали срок функционирования гомографтов. Отмечено также

лучшая выживаемости пациентов. Постепенно сформировался клинический опыт использования таких клапанов [58].

Сообщалось о нескольких клинических исследованиях, в которых при использовании метода влажного хранения были получены удовлетворительные отдалённые (7 – 10 лет) результаты функционирования гомографтов [59–61].

В 1980 году группа исследователей под руководством D. Ross из Национальной кардиологической больницы (г. Лондон) опубликовала результаты 15-летнего наблюдения за 615 пациентами. Из них 145 пациентам был имплантирован лиофилизированный гомографт, а 179 – лёгочный аутотрансплантат. Результаты исследования убедительно продемонстрировали клиническое превосходство аутотрансплантатов и свежих гомографтов по сравнению с лиофилизированными. Через 10 лет после операции дисфункция клапана отсутствовала у 90 % пациентов, которым был имплантирован свежий гомографт или аутотрансплантат [56].

E. Anderson и соавт. представили результаты применения свежих АГ у 114 пациентов, оперированных в период с марта 1967 года по март 1971 года. Из числа отдалённых летальных исходов лишь 6 были обусловлены нарушением функции клапанного аппарата. Средняя ежегодная частота повторных вмешательств по причине дисфункции клапана составила 3,2 %, в основном в связи с развитием АН (n = 20); стеноз вследствие кальциноза был зарегистрирован только в одном случае [58]. Повторная оценка D. Miller и соавт. исходной когорты показала отсутствие АН на гомографте у 83 % пациентов через 5 лет после операции, у 62 % – через 10 лет и у 43 % – через 15 лет. Частота отсутствия ИЭ составляла 92 % через 8 лет наблюдения. Свобода от повторных хирургических вмешательств достигала 88 % на 5-й год, 67 % – на 10-й и 45 % – на 15-й год после имплантации [62].

Результаты применения гомографтов, хранившихся во влажной среде, были сопоставимы или несколько превосходили показатели при использовании ксенографтов [60].

Также одним из значимых исследователей является M. Yacoub, который использовал протокол заготовки гомографтов, разработанный D. Ross. Анализ данных 679 пациентов показал выживаемость на уровне 87 % через 5 лет и 81 % через 8 лет наблюдения. Авторы зафиксировали удовлетворительные гемодинамические характеристики данных клапанов, отмечая, что даже при меньших размерах они обеспечивают практически идеальную гемодинамику [63,64].

Следует обратить внимание на исследование 1984 года, проведённое A. Penta, M. Yacoub и соавт., в котором представлены результаты наблюдения за 140 пациентами, которым было выполнено протезирование АК свежими АГ. Средний срок наблюдения составил 11 лет. В ходе исследования было выявлено, что через 10 лет у 71,6 % пациентов отсутствовала недостаточность на гомографте. Дегенерация клапанов была зафиксирована у 19,3 % пациентов, а случаи ИЭ – у 6,4 %. Анализ факторов риска показал, что более пожилой возраст реципиентов и увеличенное время тепловой ишемии при заборе тканей (интервал между моментом смерти донора и отсечением гомографта) коррелировали с повышенной вероятностью развития дегенерации клапана. При этом выживаемость пациентов составила 65 % через 10 лет, что превосходит показатели 10-летней выживаемости пациентов с имплантированными механическими протезами Starr-Edwards («American Edwards Laboratories», США), у которых данный показатель составлял 56 % [65,66].

M. Yacoub и соавт. представили данные, касающиеся результатов повторных операций с использованием гомографтов. Анализ показал, что после повторной операции с применением гомографтов наблюдалась 70 % свобода от повторного хирургического вмешательства или летального исхода в течение 10 лет. При этом наилучшие результаты достигались при замене ранее установленного гомографта новым гомографтом, что обеспечивало выживаемость пациентов на уровне 85 % в течение 15 лет после повторной имплантации [67].

По мере накопления клинического опыта в кардиохирургии и развития механических и биологических протезов клапанов стали очевидны проблемы их долговечности [61].

Вопрос сравнительной эффективности механических клапанов и ксенографтов остаётся достаточно дискуссионным. В клинических исследованиях у взрослых пациентов оцениваются показатели летальности, частоты осложнений и долговечности протеза. В ранние сроки наблюдения (до 5 лет) ксенографты демонстрируют сопоставимые или несколько лучшие результаты по ряду клинических исходов. При более длительном наблюдении преимущество смещается в сторону механических клапанов за счёт их долговечности [68].

Возраст пациента и анатомическое расположение клапана существенно влияют на выбор типа и модели протеза. В клинической практике приходится учитывать баланс между долговечностью протеза и риском осложнений [69].

С появлением искусственных клапанных протезов все чаще выявляется феномен «пациент-протез несоответствия» (ППН), который особенно актуален при имплантации механических протезов. Это состояние ассоциируется с повышенной смертностью и ухудшением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) [70].

Исследования показали, что клапаны, изготовленные на основе ксеноперикарда, демонстрируют более оптимальный гемодинамический профиль. Тем не менее стоит отметить, что прогрессивное улучшение функции желудочков, обусловленное геометрическим ремоделированием [71], чаще наблюдается при имплантации бескаркасных биопротезов или гомографтов [72].

Быстрая кальцификация и дегенерация биологического протеза у пациентов молодого возраста [73,74], необходимость в выполнении реконструктивного вмешательства на корне аорты при необходимости выполнить имплантацию механического протеза у детей [75], а также инфекционные осложнения совместно с ТЭО диктовали условия для поиска новых, альтернативных решений [76].

В тот период гомографты рассматривались как перспективный вариант протезирования клапанных пороков. Они обеспечивали более благоприятные гемодинамические характеристики, сопровождались меньшим риском ТЭО и лучшей устойчивостью к ИЭ, а также в ряде случаев превосходили существующие на тот момент протезы по долговечности.

С 1962 года в развитии методов получения, стерилизации и хранения АГ выделяют четыре этапа. На первом этапе гомографты забирали в асептических условиях и имплантировали в течение нескольких часов или дней. В целом этот подход давал хорошие результаты в ближайшие и отдалённые сроки. Второй этап был связан с использованием агрессивных методов стерилизации и хранения, что приводило к снижению функциональной выживаемости гомографтов. На третьем этапе применялась щадящая обработка антибиотиками с хранением при +4 °С во влажной среде до 6 недель. Современный, четвёртый этап включает асептический забор с минимизацией времени ишемии, щадящую обработку антибиотиками и криоконсервацию в жидком азоте с применением криопротекторов [77]. Также отмечается повышенная устойчивость к инфекционным осложнениям, в частности к ИЭ [78].

Как отмечали в своих исследованиях J. Kirklin и B. Barratt-Boyes, несмотря на множество факторов, способствующих отдалённой летальности после имплантации гомографта, основными причинами являются прогрессирование недостаточности на клапане в отдалённом периоде и риск возникновения ИЭ. При условии исключения ранних технических осложнений и соблюдении критериев отбора доноров и реципиентов, недостаточность клапана встречается редко даже в отдалённом периоде [78].

Хирургические уроки эпохи влажного хранения гомографтов можно условно разделить на три группы.

Первая относится к технике операции и тактическим аспектам, которым должен следовать хирург. Важное значение имеет точное определение размеров имплантируемого гомографта и диаметра фиброзного кольца (ФК) реципиента. Существенным является аккуратная фиксация комиссур для обеспечения

адекватной коаптации в диастолу. Не менее важно восстановление геометрии корня аорты. Кроме того, необходимо избегать деформации гомографта при его фиксации к ФК.

Вторая группа включает факторы, влияющие на снижение срока службы гомографтов [79]. Среди них – возраст донора, дилатация корня аорты у реципиента, а также заболевания соединительной ткани (в частности, синдром Марфана и кистозный медиальный некроз). Отдельное значение имеют иммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.), технически несовершенные гомографты, создающие турбулентные потоки, а также длительное хранение тканей до имплантации и использование жёстких методов стерилизации и консервации.

Третья группа связана с интраоперационными и периоперационными условиями, определяющими результат вмешательства. К ним относятся адекватный объём и состав кардиоплегии, наличие поражения коронарных артерий, длительность ишемии миокарда (ИМ) и времени искусственного кровообращения (ИК), а также обязательный интраоперационный контроль функции клапана с использованием чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ).

1.1.2 Технические аспекты применения аортальных гомографтов

Раздел посвящён анализу хирургических методов имплантации криоконсервированных АГ. Эти методики позволяют адаптировать вмешательство к различным вариантам патологии АК и корня аорты, включая выраженное разрушение корня на фоне ИЭ. В работе представлен мировой опыт трёх основных техник: субкоронарной имплантации, использования инклюзионного цилиндра (мини-корень) и полного протезирования аортального корня. Для каждой из них рассмотрены анатомические особенности, показания, клинические результаты и характер осложнений.

Субкоронарная техника имплантации

Субкоронарная имплантация АГ относится к органосохраняющим методикам. Резекция при этом ограничивается створками поражённого АК с частичным сохранением структур корня аорты [80]. После удаления створок АК реципиента гомографт моделируют по линии комиссур. Коронарные синусы, как правило, иссекаются полностью; некоронарный синус может сохраняться частично – в зависимости от анатомии и длины трансплантата [81].

Фиксация АГ начинается с наложения трёх опорных узловых швов в области фиброзных треугольников (точки надира), соответствующих комиссуральным зонам между створками. Они задают пространственную ориентацию клапанного комплекса и обеспечивают корректное позиционирование АГ в пределах ФК АК. После установки этих швов выполняют циркулярную фиксацию проксимального отдела гомографта к ФК. В большинстве случаев используют непрерывный шов либо комбинированный вариант – узловые швы с последующим переходом на непрерывный. Следует помнить, что отклонение линии пришивания способно нарушать центральную коаптацию створок [82].

Далее выполняют анастомоз между гомографтом и аортой. Стенки правого и левого коронарных синусов сшивают с соответствующими участками восходящей аорты. Некоронарный синус обычно оставляют интактным. Задний шов формируют между стенкой гомографта и продольным разрезом аорты, который ранее выполнялся для доступа к ФК [82].

С целью минимизации несоответствия размеров гомографт подбирается с учётом диаметра ФК АК. Рекомендуется использовать гомографт, диаметр которого на 1 – 3 мм меньше диаметра ФК реципиента. Это снижает риск развития клапанной недостаточности в отдалённом периоде [82].

Принципиальной особенностью субкоронарной имплантации является сохранение нативных устьев коронарных артерий, что исключает необходимость их реимплантации и снижает риск ишемических осложнений. В результате формируется субкоронарная конструкция, в которой гомографт функционирует

как внутриклапанный элемент в пределах собственного аортального корня пациента [81,82].

Следует отметить, что несмотря на то, что зачастую используется доступ «срединная стернотомия», допустимо выполнять вмешательства на корне, в том числе имплантацию гомографта или аутографта (операция Ross) через мини-J-стернотомиию, особенно у пациентов пожилового возраста или имеющих сопутствующую патологию, поскольку это позволяет уменьшить риск операционной травмы без увеличения временных параметров операции [83-85].

Субкоронарная имплантация гомографта применяется преимущественно у пациентов с изолированной патологией АК при сохранённой или минимально изменённой анатомией корня аорты. Наиболее частыми показаниями к применению данной техники являются аортальный стеноз (АС) или недостаточность у относительно молодых пациентов, как при наличии, так и при отсутствии незначительного фиброза или склероза стенок аорты. Техника также может быть использована при ограниченных формах ИЭ без распространённого поражения окружающих тканей и без формирования абсцессов [86].

Примером может служить исследование R. Prager и соавт., в котором субкоронарная техника была применена у пациентов с изолированным стенозом или недостаточностью АК (31 из 36 случаев) и у ограниченного числа больных с неосложнённым ИЭ (5 случаев), не сопровождавшимся деструкцией корня аорты [82].

Ключевыми анатомическими критериями для субкоронарной имплантации являются сохранённая геометрия корня аорты, прежде всего нормальные размеры синусов Вальсальвы, соответствие диаметра гомографта ФК пациента, а также адекватная визуализация и экспозиция [81].

Абсолютными противопоказаниями являются наличие значимого инфекционного поражения с образованием абсцесса; аневризматическая трансформация корня аорты; выраженная кальцификация или деформация синусов, делающие невозможным сохранение и использование собственной

стенки аорты как части будущей конструкции. В таких случаях предпочтение отдается технике полной замены корня аорты [81].

Выбор метода имплантации гомографта зависит от анатомических особенностей, степени поражения клапана, а также от опыта хирурга. Возраст не должен влиять на технику имплантации [86].

Согласно данным T. Athanasiou и соавт. и A.Ali и соавт. субкоронарная имплантация АГ позволяет обеспечить стабильную гмодинамику в отдалённом периоде. При анализе рисков было выявлено отсутствие статистически значимых различий по частоте событий, связанных с клапаном между субкоронарной техникой и техникой полной замены корня аорты [86,87].

Средняя 5-летняя выживаемость после субкоронарной имплантации превышает 90 %. По данным крупных серий, отдалённая выживаемость составляет около 88–90 % при наблюдении в сроки 15–25 лет [88].

Частота повторных вмешательств после субкоронарной имплантации составляет 8–12 % в течение 10 лет наблюдения и зависит от исходной патологии и полноты анатомической адаптации гомографта [87]. Одним из потенциальных ограничений метода является риск регургитации, связанной с несостоятельностью створок при несоответствии анатомической геометрии донорского и нативного ФК. Тем не менее, крупные мета-анализы и сравнительные исследования не выявили достоверного увеличения частоты реопераций при субкоронарной технике по сравнению с полным протезированием [86].

В исследовании A. Ali и соавт. не выявлено статистически значимых различий в частоте структурной дегенерации, повторных инфекционных осложнений или необходимости повторной хирургии на сроках 1 и 5 лет между субкоронарной техникой и заменой всего корня [87].

Субкоронарная имплантация остаётся надёжной хирургической стратегией при соответствующих анатомических и клинических показаниях, демонстрируя показатели выживаемости и свободы от повторных вмешательств, сопоставимые с методиками замещения корня аорты в отдалённой перспективе. Профиль осложнений при субкоронарной имплантации АГ в целом сопоставим с другими

методами клапанного протезирования, однако метод характеризуется рядом специфических рисков, обусловленных его анатомо-техническими особенностями.

Наиболее значимым отдалённым осложнением остаётся структурная дегенерация трансплантата. Морфологически она проявляется прогрессирующей кальцификацией створок с последующим развитием АН. При этом клинически значимый рестеноз, обусловленный ограничением открытия створок, встречается значительно реже, что объясняется отсутствием искусственного шитья в выводном тракте левого желудочка и сохранением нормальной реологии потока [88].

Так, в исследовании R. Prager и соавт. у 64 % пациентов, выписанных с нормальной функцией гомографта, через несколько лет наблюдалась прогрессирующая регургитация, при этом тяжёлая АН (≥ 3 степени) развивалась существенно реже [82]. По данным ретроспективных серий, необходимость повторной операции вследствие дисфункции АГ через 10 лет наблюдения составляет 3 – 5 % [87,88].

Инфекционные осложнения, включая протезный ИЭ, после субкоронарной имплантации встречаются крайне редко. Во многих крупных сериях описаны лишь единичные эпизоды рецидива инфекции за весь период наблюдения, что подтверждает низкую тромбогенность и хорошую биосовместимость гомографтов [87,89].

Существенным преимуществом гомографтов является отсутствие необходимости в пожизненной антикоагулянтной терапии, поскольку клапанная структура обладает физиологическими гемодинамическими характеристиками при минимальном уровне турбулентности потока и низком риске ТЭО [90].

Из технических хирургических осложнений могут встречаться регургитация, несостоятельность швов на уровне «ушек» гомографта (особенно в зоне синусов), однако подобные случаи являются редкостью и, как правило, связаны с погрешностями в технике ушивания. В силу высокой технической чувствительности субкоронарной методики и необходимости точного

сопоставления анатомических структур реципиента и донорского трансплантата, операция требует значительного хирургического опыта. В некоторых сериях отмечена повышенная 30-дневная летальность у малых или неопытных команд, однако скорректированные данные свидетельствуют, что субкоронарная техника может даже ассоциироваться с меньшей госпитальной летальностью по сравнению с полной заменой корня. Так, в анализе A. Ali и соавт. скорректированное отношение шансов ранней смертности для субкоронарной методики составило 0,18 (p = 0,03) [87].

Инклюзионный цилиндр (техника мини-корня)

Техника инклюзионного цилиндра («мини-корень») представляет собой гибридный подход, сочетающий элементы субкоронарной имплантации и полного протезирования корня аорты. Метод заключается в сохранении донорских синусов Вальсальвы гомографта с их имплантацией в нативный корень аорты пациента. Стенки гомографта фиксируются циркулярно к стенке аорты, а коронарные устья реимплантируются в соответствующие зоны донорского гомографта по аналогии с техникой полной замены корня аорты [82].

Инклюзионный цилиндр представляет собой анатомически реконструктивный подход, позволяющий сохранить геометрию донорских синусов и часть аортального корня пациента [91].

На сегодняшний день техника применяется крайне ограниченно и, как правило, в ситуациях, когда полная резекция корня нежелательна (например, при наличии частичного воспалительного поражения, локального абсцесса или умеренного расширения корня), а субкоронарная имплантация затруднена из-за анатомических особенностей (укороченный синотубулярный гребень или неблагоприятная ориентация створок) [92].

Несмотря на отсутствие абсолютных противопоказаний, метод считается технически более сложным. Его применение нецелесообразно при значительной анатомической диспропорции между коронарными устьями донора и реципиента или при выраженных структурных аномалиях корня аорты пациента [93].

Данные об отдалённой эффективности инклюзионной техники ограничены и представлены, преимущественно, ретроспективными сериями с малым числом пациентов. В исследовании C. Knott-Craig и соавт. из 71 пациентов 13 перенесли операцию по методике инклюзионного цилиндра. Госпитальная летальность в данной подгруппе составила 0 % (по сравнению с 17,2 % в группе полной замены корня), что авторы объясняли меньшей травматичностью методики. При среднем сроке наблюдения 6 лет у 88 % пациентов АГ сохраняли нормальную функцию (регургитация менее 2 степени), а повторных операций не потребовалось ни в одном случае [89].

Авторы отмечали, что сохранение донорских синусов в неизменённой форме способствует поддержанию физиологической геометрии створок и снижает риск их пролабирования и последующей регургитации. Однако ограниченное распространение методики и отсутствие крупных проспективных исследований не позволяют в полной мере оценить её надёжность в отдалённом периоде. В современных метаанализах инклюзионная техника, как правило, рассматривается совместно с субкоронарной в рамках группы методик с сохранением корня [86].

Профиль осложнений при использовании инклюзионной техники во многом сходен с таковым при субкоронарной и корневой имплантации. В исследовании C. Knott-Craig и соавт. не было зафиксировано ни одного случая ИЭ или ТЭО в течение периода наблюдения. В отдалённой перспективе возможны дилатация остаточного корня пациента и прогрессирование АН. Специфическим потенциальным осложнением является расхождение анастомоза между стенкой гомографта и нативной аортой, особенно при несоответствии их диаметров или неадекватной адаптации тканей. Однако точная частота таких осложнений статистически не определена. Структурная дегенерация трансплантата (кальцификация створок) развивается в сопоставимые сроки, как и при других методах, и зависит скорее от иммунологических факторов и возраста донора, чем от конкретной техники имплантации [89].

В целом, инклюзионная методика может рассматриваться как технический компромисс в отдельных клинических ситуациях, однако её роль требует дальнейшего изучения в рамках систематизированных клинических наблюдений.

Протезирование корня аорты гомографтом

Полное протезирование корня аорты с использованием гомографта заключается в тотальной резекции корня аорты до уровня прикрепления синусов Вальсальвы, с сохранением только так называемых "пуговиц" – участков стенки аорты, содержащих коронарные устья. На их основе в дальнейшем проводится реимплантация коронарных артерий в стенку АГ [94].

После резекции выполняют имплантацию донорского гомографта, представляющего собой целостный корень аорты с нативным клапаном. Проксимальный анастомоз накладывают на уровне выводного тракта левого желудочка; в ряде случаев используют тефлоновые или перикардиальные прокладки для обеспечения герметичности шва и дополнительной структурной поддержки. Далее выполняют реимплантацию коронарных артерий в соответствующие участки гомографта. Завершающим этапом является формирование дистального анастомоза между гомографтом и восходящей аортой пациента [87].

Техника замещения корня аорты гомографтом обеспечивает анатомическую реконструкцию корня с сохранением его базовой геометрии и физиологических условий потока. Это может снижать турбулентность и обеспечивать удовлетворительные гемодинамические характеристики, однако данные эффекты преимущественно подтверждены в наблюдательных исследованиях [89].

Метод применяется преимущественно при обширных поражениях АК и корня аорты. К основным показаниям относятся активный ИЭ с деструкцией ФК АК или абсцедированием, расслоением и/или аневризмой корня аорты, протезный ИЭ, а также наследственные и врождённые заболевания соединительной ткани, сопровождающиеся дилатацией корня [20].

Согласно данным R. Prager и соавт. в выборке из 71 пациента сложные поражения корня (аневризма, расслоение, инфекционный процесс) наблюдались в 82 % случаев [82].

Метод имеет существенные ограничения: высокая техническая сложность, связанная с реимплантацией коронарных артерий и формированием трёх анастомозов; увеличение времени ИМ и ИК; а также ограниченная целесообразность при сохранённой анатомии корня, когда альтернативные реконструктивные техники могут быть менее инвазивными.

У пожилых и ослабленных пациентов предпочтение может отдаваться менее травматичным вмешательствам [82].

Данные крупных серий и метаанализов подтверждают высокую эффективность и надёжность метода. В метаанализе T. Athanasiou и соавт. ранняя летальность при корневом и субкоронарном подходах статистически не различалась (ОШ 2,57; 95 % ДИ 0,68 – 9,72), однако в отдалённой перспективе частота повторных вмешательств была значительно ниже при полном протезировании корня (ОШ 0,55) [86].

Согласно данным F. Yazdchi и соавт. 25-летняя общая выживаемость среди выписанных пациентов достигала 87 %, а свобода от повторных операций – 78 %. При этом до 80 % реимплантаций были связаны с дегенерацией гомографта, а не с инфекцией. Даже в группе с активным ИЭ 15-летняя выживаемость составляла 88 %, что свидетельствует о высокой эффективности метода в условиях тяжёлой патологии [88].

В исследовании C. Knott-Craig и соавт. меньшая частота регургитации и реопераций отмечалась в группе с полной заменой корня по сравнению с субкоронарной техникой. Несмотря на это, в послеоперационном периоде госпитальная летальность могла быть выше у пациентов с заменой корня (17 % против 0 % при технике инклюзионного цилиндра), что, вероятно, связано с более тяжёлым исходным состоянием пациентов [89].

Осложнения преимущественно связаны с техническими аспектами вмешательства и состоянием пациента: ошибки при реимплантации коронарных

артерий (например, натяжение или перекрут, приводящий к ИМ); расхождение швов и формирование ложных аневризм в зоне анастомозов; повышенная ранняя летальность у пациентов с тяжёлыми инфекционными или комбинированными патологиями (в серии R. Prager – 17 % 30-дневная летальность, преимущественно у больных с повторными операциями и тяжёлым ИЭ) [82].

Сравнительный анализ субкоронарной, инклюзионной («мини-корень») и техники полного замещения корня аорты показывает, что различия между методами проявляются не в базовых гемодинамических характеристиках, а в профиле показаний, технической сложности и характере осложнений.

Субкоронарная имплантация и инклюзионные методики чаще применяются при сохранённой анатомии корня аорты, тогда как полное замещение корня используется преимущественно при его выраженной деструкции. При этом различия в отдалённых результатах в значительной степени зависят от исходной патологии и критериев отбора пациентов, что ограничивает возможность прямого сопоставления методик.

По данным метаанализа T. Athanasiou и соавт. 30-дневная летальность статистически не различается между методами, предполагающими сохранение корня, и полным замещением [86]. Тем не менее, в отдельных центрах отмечена тенденция к более низкой ранней летальности при субкоронарной имплантации (скорректированный ОШ около 0,18 в пользу субкоронарного метода), что, вероятно, связано с менее тяжёлыми исходными показаниями у этих пациентов. Напротив, полное протезирование корня чаще применяется при сложной патологии (ИЭ, деструктивные аневризмы), что обусловливает потенциально более высокий риск в госпитальном периоде. Однако в долгосрочной перспективе различия в выживаемости нивелируются: все три метода обеспечивают 10 – 15-летнюю выживаемость порядка 85 – 90 % у пациентов, успешно перенёсших операцию [86].

Все три подхода демонстрируют высокую стойкость конструкции к износу и необходимость повторных операций в течение длительного периода возникает редко. В исследовании F. Yazdchi и соавт. 15-летняя свобода от реопераций

составляла около 80 %, а 25-летняя – 78 % для всех типов гомографтов [88]. Метаанализ выявил статистически значимое преимущество корневого метода в снижении риска повторной операции по сравнению с субкоронарной техникой (ОШ 0,55). Вместе с тем, в ряде других исследований (например, A. Ali и соавт.) таких различий не зафиксировано: ни степень регургитации, ни частота рестенозов, ни уровень повторных вмешательств статистически не различались между техниками [79]. Отдельные данные по инклюзионному методу (например, C. Knott-Craig) показали отсутствие повторных операций в течение 6 лет наблюдения, однако малое число пациентов и отсутствие масштабных серий не позволяют делать окончательные выводы [89].

Скорость структурной дегенерации гомографта (включая кальциноз створок, дилатацию корня, развитие регургитации) не зависит от метода имплантации. В исследовании A. Ali и соавт. частота дисфункции через 5 лет была сопоставима между всеми техниками. Наличие «пустых» синусов гомографта в инклюзионной технике теоретически может замедлять развитие дисфункции, однако статистической достоверности это предположение пока не получило. В целом, 10-летняя свобода от значимой дегенерации составляет около 90 – 95 %, а к 15 – 20 годам – около 80 % [87].

Гомографты демонстрируют низкую частоту инфекционных осложнений, включая развитие протезного ИЭ. По данным опубликованных клинических серий, частота рецидива инфекции составляет около 2–5 % в отдалённом периоде наблюдения.

Например, по данным F. Yazdchi и соавт., основная причина поздних реопераций – структурная дегенерация (83 % случаев), тогда как повторный ИЭ составлял лишь 12 % причин повторных вмешательств. Методика имплантации, при условии полной санации инфекционного очага, не оказывает достоверного влияния на риск рецидива [88].

Выбор техники имплантации гомографта определяется анатомическими особенностями и характером поражения корня аорты, а также техническими возможностями хирурга. При сохранённой анатомии корня и отсутствии его

структурной деструкции возможно выполнение субкоронарной или инклюзионной имплантации. При выраженной деструкции корня, наличии инфекционных абсцессов или аневризматического расширения предпочтение отдаётся полному замещению корня аорты.

Сравнение отдалённых результатов различных техник ограничено выраженной гетерогенностью исходных групп пациентов и различиями в показаниях к операции. В большинстве серий все методы демонстрируют сопоставимые показатели выживаемости и низкую частоту ТЭО при различии в структуре послеоперационных событий.

В ряде наблюдательных исследований отмечено снижение частоты повторных вмешательств после полного замещения корня аорты гомографтом. Однако интерпретация этих данных ограничена нерандомизированным дизайном исследований и выраженной гетерогенностью сравниваемых групп пациентов, включая различия в исходной тяжести поражения и критериях отбора на хирургическое вмешательство.

1.1.3 Результаты применения аортальных гомографтов

I. El-Hamamsy и соавт. провели проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнили отдалённые результаты полной замены корня аорты с использованием АГ и биопротеза Freestyle («Medtronic Inc.», США). В исследование было включено 166 пациентов, прооперированных в период с 1997 по 2005 год. Из них 76 был имплантирован гомографт, а 90 – биопротез Freestyle. Медиана наблюдения составила 7,6 лет (максимум – 11 лет, 1035 пациенто-лет). Результаты показали, что хотя общая выживаемость через 8 лет была схожей между группами (77 ± 6 % в группе АГ против 80 ± 5 % в группе Freestyle; $p = 0,9$), частота повторных операций была значительно выше у пациентов с АГ (свобода от реоперации через 8 лет – 90 ± 5 % против 100 ± 0 %; $p = 0,02$). Все повторные вмешательства были связаны с дегенерацией клапана. Кроме того, частота прогрессирующей дисфункции клапана была существенно выше при

использовании АГ (свобода от дисфункции – 37 ± 7 % против 86 ± 5 %; p < 0,001) [95].

Исследование G. Melina и соавт. представляет собой продолжение ранее проведённого проспективного рандомизированного исследования I. El-Hamamsy и соавт., в котором сравнивались отдалённые результаты полной замены корня аорты АГ и биопротезом Freestyle. В расширенном анализе сохранена та же когорта из 166 пациентов, прооперированных в период с 1997 по 2005 год (76 – гомографты, 90 – Freestyle), однако медиана наблюдения увеличена до 13,8 лет (максимум – 21,8 года; всего – 2033 пациенто-года). По обновлённым данным, 20-летняя выживаемость составила 25,1 ± 5,7 % в группе АГ и 28,3 ± 5 % в группе Freestyle (p = 0,90). Свобода от повторной операции на клапане через 20 лет была сопоставима между группами – 67,2 ± 10,3 % у пациентов с гомографтами и 67,9 ± 8,8 % у пациентов с Freestyle (p = 0,74). Отдалённые результаты подтверждают, что несмотря на более высокую частоту ранней клапанной дисфункции при использовании гомографтов (как показано в первоначальном анализе), в отдалённой перспективе (20 лет) общая выживаемость и необходимость в повторных вмешательствах остаются сопоставимыми с результатами для ксеногенных протезов [96].

J. Takkenberg и соавт. проанализировали отдалённые результаты имплантации АГ в рамках проспективного когортного исследования, охватывающего период с апреля 1987 по октябрь 2005 года. Всего 336 пациентам было выполнено 346 операций протезирования АК с использованием АГ, включая 95 субкоронарных имплантаций и 251 замену корня аорты. Средний возраст пациентов составил 45 лет, при этом основными показаниями были ИЭ (32 %, из них 22 % активный), врождённые пороки (31 %), дегенеративные изменения (9 %) и аневризмы/диссекции (12 %). Госпитальная летальность составила 5,5 %. За период наблюдения (в среднем 7,4 года, максимум – 18,5 лет) было зарегистрировано 57 повторных операций, из которых 39 были связаны со структурным разрушением клапана. Выживаемость через 12 лет составила 71 ± 3 %, а свобода от повторной операции по поводу дисфункции – 77 ± 4 %. Более

молодой возраст пациента был достоверно связан с повышенным риском структурной дегенерации. Согласно микросимуляционному моделированию, риск повторной операции при использовании гомографтов оказался сопоставим с таковым для ксеноперикардиальных биопротезов в популяции, сопоставимой по возрасту. Гомографты демонстрируют низкий уровень большинства клапанных осложнений, но в долгосрочной перспективе подвержены структурной дегенерации на уровне, сравнимом с ксеногенными каркасными клапанами. В данной клинике гомографты продолжают использоваться преимущественно у пациентов с активным ИЭ корня аорты или у тех, кому противопоказана антикоагулянтная терапия [97].

A. Andreeva и соавт. представили промежуточные результаты одноцентрового исследования, включившего 73 пациента (средний возраст 47 ± 11 лет, 68,4 % мужчин), которым с 2016 года выполнялась имплантация децеллюляризованных АГ. Средний диаметр протезов составил 24 ± 2 мм. Средняя продолжительность наблюдения достигала 36 ± 27 месяцев (максимум 85 месяцев; 215 пациенто-лет). В течение периода наблюдения не зарегистрировано случаев стеноза гомографта или необходимости повторных вмешательств. У 5,5 % пациентов (n = 4) выявлена умеренная АН. Ранней летальности, тромбозов, ИЭ и неструктурной дисфункции клапана не отмечено. Общая выживаемость составила 98,6 %, свобода от повторных вмешательств и ТЭО составила 100 %. Авторы указывают на низкую частоту клинически значимых осложнений в отдалённом периоде, при этом подчёркивают необходимость более длительного наблюдения для оценки отдалённой долговечности метода [98].

Новое исследование A. Andreeva и соавт. представляет собой сравнение децеллюляризованных АГ с механическими композитными протезами (операция Bentall) при протезировании корня аорты у молодых пациентов. В исследование включены 289 пациентов, оперированных в плановом порядке в 2000–2022 гг. (Bentall – 216, АГ – 73), средний возраст составил 48,5 ± 12 лет. Группы были сопоставимы по операционному риску (медиана EuroScore II – 1,7 %). Средняя продолжительность наблюдения достигала 98,9 ± 72,7 месяцев. 30-дневная

летальность составила 1 % (n = 3) без межгрупповых различий. Пятилетняя выживаемость составила 99 % в группе АГ и 94 % в группе Bentall (p = 0,15), без статистически значимой разницы. Кровотечения (n = 14, 6,5 %) и ТЭО (n = 14, 6,5 %) наблюдались исключительно в группе механических протезов. В группе гомографтов зарегистрировано 4 случая умеренной структурной дегенерации клапана (5 %), без эпизодов кровотечения, тромбоза или ИЭ. Различие в суммарной частоте клапан-ассоциированных осложнений было статистически значимым (p = 0,0295). Авторы подчёркивают необходимость осторожной интерпретации результатов в связи с ретроспективным дизайном исследования, потенциальным влиянием антикоагулянтной терапии и длительным периодом включения пациентов [99].

A. Horke и соавт. представили промежуточные результаты многоцентрового проспективного исследования ARISE, в котором оценивалась безопасность децеллюляризованных АГ у молодых пациентов в условиях реальной клинической практики. Это исследование дополняет данные A. Andreeva и соавт., и направлено на валидацию децеллюляризированных АГ как жизнеспособной альтернативы для замены АК у молодых пациентов, особенно с учётом высоких рисков ранней дисфункции при использовании традиционных гомо- и ксенопротезов. В исследование было включено 144 пациента (средний возраст $33{,}6 \pm 20{,}8$ лет), из которых 45 % ранее уже подвергались кардиохирургическим вмешательствам. Все имплантации, кроме одной субкоронарной, проводились по технике полной замены корня. Средний диаметр АГ составил $22{,}6 \pm 2{,}4$ мм. Временные параметры операции оставались в пределах нормы (время ИК – 174 ± 80 мин, ИМ – 126 ± 43 мин). Общая летальность составила 2,08 % (2 случая госпитальной летальности и 1 случай отдалённой летальности от ИЭ на 4-м месяце). Необходимость в повторных вмешательствах была крайне низкой: одна реоперация на гомографте через 6 недель и одна имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС). Среднее время наблюдения составило $1{,}54 \pm 0{,}81$ лет. Гемодинамические показатели оставались удовлетворительными: средний градиент – $11{,}8 \pm 7{,}5$ мм рт. ст., степень регургитации – $0{,}42 \pm 0{,}49$ (по

шкале 0 – 3). На сроке 2,5 года свобода от повторного вмешательства, ИЭ, кровотечения и инсульта составила 98,4 %, 99,4 %, 99,1 % и 99,2 % соответственно, что сопоставимо с результатами в когорте пациентов после операции Ross, несмотря на более отягощённый анамнез у группы АГ. Авторы резюмируют, что результаты ARISE подтверждают безопасность и высокую эффективность АГ в качестве альтернативы для протезирования корня аорты у молодых пациентов в краткосрочной перспективе, однако необходимы долгосрочные наблюдения для оценки стойкости результата [23].

K. Zehr и соавт. исследовали иммуноактивность и ранние результаты применения технологии SynerGraft («CryoLife Inc.», США), которая направлена на снижение антигенной нагрузки за счёт ферментативного и промывочного удаления клеточных компонентов из гомографта при одновременном сохранении структуры внеклеточного матрикса. В исследовании приняли участие 22 пациента (средний возраст 53 ± 14 года) с различными заболеваниями АК и корня аорты, которым была проведена замена корня аорты с использованием АГ SynerGraft в период с апреля 2002 по июль 2003 года. Перед операцией все пациенты не имели антител. Анализ выполняли через 1 месяц, 3 месяца и 1 год после операции. На первом месяце 91 % пациентов сохраняли отрицательный результат, на третьем месяце – 86 %, через 1 год – 95 %, включая пациентов с ранее положительными результатами. Это свидетельствует о низкой иммунной сенсибилизации после имплантации SynerGraft. Функция гомографта оценивалась по данным ЭхоКГ: средний градиент давления на клапане составлял 12 ± 8 мм рт. ст. при выписке, 11 ± 7 мм рт. ст. через год и снизился до 8,8 ± 6,3 мм рт. ст. при среднем наблюдении 30,3 ± 5,2 месяцев. В раннем послеоперационном периоде летальные случаи отсутствовали, а 2 поздних случая смерти не были связаны с гомографтом. Авторы делают вывод, что технология SynerGraft эффективно удаляет антигены из АГ, обеспечивая низкие градиенты давления, сопоставимые с обычными криоконсервированными АГ. Низкий уровень панельных реактивных антител способствует увеличению долговечности за счёт уменьшения иммунокомплексных реакций на гомографт. Отсутствие сенсибилизации важно

для пациентов, которые могут нуждаться в последующих потенциальных операциях с трансплантацией органов [100].

I. Coti и соавт. провели сравнительное исследование иммуногенности децеллюляризованных и криоконсервированных АГ с использованием HLA-антител. Оценка проводилась методом Luminex с анализом отдельных микросфер. Образцы сыворотки крови отбирались до операции, а также через 3 и 24 месяца после вмешательства.

В исследование включены две группы пациентов: децеллюляризованные АГ (n = 4) и криоконсервированные АГ (n = 4), период включения – ноябрь 2016 – апрель 2017 гг.

В группе криоконсервированных АГ выявлено повышение уровней HLA-антител с вовлечением антигенов, не соответствующих донорскому профилю. У части антител значения MFI превышали 10 000, что указывает на выраженную гуморальную иммунную реактивность. На 90-й день наблюдалось статистически значимое увеличение антител класса HLA I ($p = 0,002$), тогда как изменения HLA II не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,069$). В группе децеллюляризованных гомографтов значимых изменений уровней HLA-антител в динамике не выявлено. На 90-й день отмечены статистически значимые межгрупповые различия по уровню HLA-антител ($p = 0,021$). Авторы трактуют полученные результаты как возможное снижение иммунной активации при использовании децеллюляризованных гомографтов, но интерпретация данных ограничена малым объёмом выборки и пилотным характером исследования, что не позволяет делать устойчивые выводы о клинической значимости наблюдаемых различий [101].

1.1.4 Результаты применения аортальных гомографтов у пациентов с инфекционным эндокардитом

ИЭ – это патологическое состояние, при котором инфекционный процесс поражает одну или несколько створок клапана, затем распространяется на

соседние структуры сердца и приводит к нарастанию тяжести клинических проявлений. В большинстве случаев заболевание имеет бактериальную этиологию. По данным нескольких исследований, ежегодная заболеваемость ИЭ составляет от 3 до 9 случаев на 100 000 человек, при этом у 60 % пациентов повреждение АК и сопутствующая АН являются следствием ИЭ. В странах с высоким уровнем дохода ИЭ является одной из лидирующих причин АН на клапане [102–104].

Некоторые исследования показали, что поражение АК при ИЭ встречается чаще, чем поражение МК. S. Hussain и соавт. при анализе 775 пациентов с ИЭ выявили, что у 51 % из них ИЭ развился с вовлечением АК; из этих пациентов у 59 % развился ИЭ протезированного клапана, а у 68 % - эндокардит с поражением корня аорты. Поражение же МК произошло у 30,7 % пациентов, при этом частота развития протезного ИЭ составила 29 %, а ИЭ корня аорты – 35 % [105].

Подобное исследование повторил и M. Misfeld и соавт., занимаясь изучением ИЭ. Так, по результатам исследования было выявлено, что АК вовлекается в процесс чаще, чем МК: 47 % и 31 %, соответственно [106].

E. Curlier и соавт. в своём когортном исследовании провели анализ, в котором изучали зависимость различных факторов на частоту развития ИЭ. Было выявлено, что протезный ИЭ возникает в 20 % случаев, а распространение на МК встречается почти в 2 раза чаще по сравнению с только изолированный ИЭ АК [107].

Другие исследования подтверждают, что редко инфекционный процесс ограничен лишь одним клапаном, и в зависимости от возбудителя и первичной локализации степень повреждения близлежащих структур может варьироваться [16,22].

Активный инфекционный процесс может привести к деструктивному поражению не только створок, но и ФК, корня аорты и всего выносящего тракта [108,109]. А распространение процесса на фиброзные треугольники, распространённость чего доходит до 40 %, значительно влияет как на предоперационную, так и на послеоперационную летальность [110]. При

распространение инфекционного процесса на МК может наблюдаться дисфункция заднемедиальной папиллярной мышцы с различной степенью повреждения как хорд, так и самой мышцы, что может привести к повреждению и разрыву ЛЖ [111,112].

Что касается возбудителя, то благодаря исследованиям U. Fedeli и V. Fowler удалось выявить, что более высокий уровень госпитальной летальности (15 % против 8,4 %), а также более высокие показатели 6-месячной (23 % против 15 %) и 1-летней (28 % против 18 %) летальности наблюдались у пациентов, у которых инфекционный процесс был вызван S. aureus, по сравнению с пациентами, у кого ИЭ был связан с другим возбудителем [110,113]. Эти данные подчёркивают клиническую значимость ранней идентификации возбудителя для своевременного назначения этиотропной антибактериальной терапии. В большинстве случаев положительные результаты гемокультур достигаются при повторных посевах крови, однако их диагностическая чувствительность зависит от клинического контекста и предшествующей антибактериальной терапии. Как правило, возбудитель обнаруживается примерно в 90 % случаев после трех посевов крови. В этой же главе необходимо отметить, что специфические серологические тесты на Bartonella, Coxiella burnetii и Brucella необходимо проводить у пациентов, относящихся к определенным категориям риска и имеющих отрицательные результаты посева крови. Кроме того, некоторые штаммы S. aureus и S. viridans могут заметно усиливать свою агрессивность и оставаться необнаруженными при обычных серологических тестах во время инфекций. В таких случаях необходимы более точные методы, такие как генотипирование и использование протокола матрично-активированной лазерной дезорбции [114].

ИЭ могут вызывать и другие бактерии. Enterococcus faecalis - бактерия, обитающая в желудочно-кишечном и желчевыводящем трактах человека, привлекла к себе большое внимание благодаря своей патогенной способности инициировать инфекционный процесс в местах хирургического вмешательства. Аналогичным образом, стрептококки группы D, такие как S. gallolyticus и S. bovis, которые были переклассифицированы в Enterococcus, как известно, способствуют

развитию ИЭ наряду с возникновением заболеваний желудочно-кишечного тракта и урогенитального тракта [115]. Не стоит пренебрегать данным возбудителем, поскольку на его долю приходится около 5 – 8 % случаев госпитальной бактериемии и примерно 5 – 20 % всех случаев ИЭ [116].

Зачастую при инфекционном процессе, особенно распространённом, применяют гомографты. Ранее уже были описаны методы забора гомографтов, обработки, техника имплантации и даже историческая справка и результаты первого значимого мирового опыта. Хотя АГ получили известность как достойный вариант лечения с низким риском инфекционных осложнений (такое мнение возникло благодаря работам D. Haydock и D. McGiffin [117], которые показали отсутствие ранней фазы пика рецидивирующего ИЭ по сравнению с повышенным риском ИЭ в группе других протезов), существует мало информации о свободе от ИЭ в долгосрочной перспективе после замены корня аорты АГ [76].

На данный момент мировое сообщество изучает данный вопрос и пытается определить группы пациентов, показания и степень достоверности данных о применение гомографтов при инфекционном процессе. Ряд авторов склоняется к тому, что данный вид изделий возможно использовать только при распространённом ИЭ, когда затрагиваются сопутствующие структуры, что мешает выполнить стандартную имплантацию протеза [118].

Для оптимизации результатов лечения ИЭ необходимо учитывать клинические, микробиологические и морфологические факторы, определяющие послеоперационный прогноз.

Операция с использованием гомографта является технически сложной, однако госпитальная смертность составляет от 2 % до 5,5 % во время плановых операций [119–121].

Использование гомографтов в клинической практике ограничено отсутствием рандомизированных контролируемых исследований, что затрудняет формирование однозначных рекомендаций высокого уровня доказательности. Выбор данной методики нередко определяется данными наблюдательных исследований, опытом центра и клиническим профилем пациента. Y. Yokoyama

представил результаты исследования, что процедура Ross безопаснее и эффективнее, чем имплантация АГ, что приводит к лучшей выживаемости, улучшению качества жизни и увеличению срока службы. Следует отметить, что в это исследование было включено лишь небольшое количество пациентов с ИЭ, что не может нам позволить дать чёткие выводы и рекомендации [122].

По данным нескольких долгосрочных исследований, изучавших использование АГ в сопоставимых популяциях пациентов, было выявлено улучшение показателей выживаемости даже спустя 20 лет после имплантации. Однако следует отметить, что к прямым выводам, сделанным на основании этих обсервационных исследований, следует подходить с осторожностью. Это связано с тем, что отбор пациентов, которым был имплантирован АГ как по показаниям, не связанным с ИЭ, так и по причине ИЭ, может объяснить некоторые различия в наблюдаемых исходах [20,95,118,123,124].

Это возродило интерес к изучению реакции гомогенных тканей на инфекционный процесс. Несколько исследований показали лучшую выживаемость и меньшее количество инфекционных осложнений у пациентов, которым был имплантирован АГ по сравнению с теми, кому была выполнена стандартное протезирование на АК по поводу ИЭ. Заболеваемость ИЭ в раннем послеоперационном периоде среди пациентов, кому имплантировали гомографт, составила 2 % по данным F. Nappi [118], M. Musci [20], J. Witten [125], B. Arabkhani [123] и S. Fukushima [124] по сравнению с 25,4 % среди пациентов, которым был имплантирован обычный клапан [20].

Следует отметить, что многочисленные обсервационные отчеты показали наличие клинических и ЭхоКГ признаков рецидива ИЭ в течение первого года при имплантации обычного протеза [16,20,126].

A. Yankah и соавт. продемонстрировали удовлетворительные клинические и отдалённые результаты реконструкции корня аорты АГ при ИЭ с перианнулярным абсцессом. Выживаемость через 1 год и через 10 лет составила 97 % и 91 %, соответственно, при этом частота реинфицирования гомогенной ткани была

крайне низкой (4 случая из 83 пациентов за 17-летний период наблюдения, что составило 4,8 %) [127].

Более чем 20-летний опыт M. Musci и соавт. показал, что у значительной части пациентов (n = 1163), которым был имплантирован АГ по поводу ИЭ с перианнулярным абсцессом (n = 221), наблюдалась более низкая частота реинфекции (5,4 %) как для ИЭ нативного клапана, так и при протезном ИЭ. Кроме того, свобода от повторных операций составила более 92 % в течение 10 лет в обеих группах. Несмотря на значительное различие в ранней и поздней смертности при сравнении результатов у пациентов, пролеченных по поводу ИЭ нативного клапана и протезного ИЭ, высокие показатели смертности отмечены в обеих группах (16 % по сравнению с 25 % при анализе ранней смертности и 37 % по сравнению 45 % при анализе поздней смертности).

S. Fukujima и соавт. проанализировали 840 пациентов, из них 101 пациент имел ИЭ: 67 человек (66 %) имели ИЭ нативного клапана, 34 пациента (34 %) имели протезный ИЭ (что примечательно, у 23 пациентов был протез, а у 11 был ранее имплантирован АГ). В течение 30 дней ИЭ развился у 2 человек, причём не имеющих в анамнезе ИЭ. У 46 пациентов (5,5 %) развилась поздняя инфекция с медианой наступления осложнения 5 лет (варьирующей от 4 месяцев до 16 лет после имплантации АГ). Всего же свобода от инфекции гомографта в течение 10 лет после имплантации составила 88 % у пациентов с активным ИЭ на момент имплантации АГ (n = 101) и 95 % у пациентов без ИЭ в анамнезе (n = 729) [124].

B. Arakbani и соавт. также сообщили о частоте повторных операций в 2,2 % в течение 27 лет по причине инфекции гомографта. Более того, за счёт антибиотикотерапии удалось эффективно купировать возникающие инфекции на АГ у пациентов [123].

J. Witten и соавт. сообщают о результатах имплантации 2110 АГ, которые они имплантировали с 1987 по 2017 год. 986 (47 %) пациентов имели ИЭ нативного клапана, из них 669 (68 %) – протезный ИЭ; 2/3 всех инфекционных пациентов имели поражение корня аорты. Авторы не приводят частоту повторных операций, связанных с ИЭ, однако упоминают, что структурная дегенерацияАГ

является неизбежной проблемой: в общей сложности 405 гомографтов были заменены из-за структурной дегенерации, которая развивалась в 2 %, 14 %, 34 % и 51 % случаев через 5, 10, 15 и 20 лет после имплантации, соответственно. Данное исследование подтверждает долгосрочные приемлемые гемодинамические показатели и долговечность гомографтов. Опасения по поводу структурной недостаточности не должны ограничивать использование АГ, однако более детально данный вопрос мы обсудим в соответствующей главе [125].

J. Bekkers и соавт. при анализе 262 пациентов (из которых причиной операции послужил ИЭ в 84 случаях, а в 12 случаях – это был ИЭ ранее имплантированного АГ) обнаружили, что в 2 случаях (2,3 %) была необходимость в повторной операций по поводу реинфекции через 14 лет, хотя частота повторных операций на корне аорты по причине структурной дегенерации гомографта достигла 59,3 % за тот же период [128].

A. Kowert и соавт. при анализе 363 пациентов отметили, что в 14 случаях (3,83 %) была нужна повторная операция в связи с ИЭ, в то же самое время у 76 пациентов (20,9 %) потребовалась повторная операция в связи со структурной дегенерацией АГ. Среднее время между имплантацией АГ и повторной операцией составило 8,4 ± 3,6 года. Несмотря на техническую сложность, повторные операции могут быть выполнены с удовлетворительными результатами [129]. Однако у пациентов с инфекциями после имплантации АГ наблюдалась повышенная смертность [124,125].

Несмотря на то, что в конце 20 века и в начале 21 века гомографты активно изучались, до сих пор идут дискуссии о целесообразности применения трупных клапанов и их преимуществах в каждых конкретных ситуациях.

1.2 Опыт применения атриовентрикулярных гомографтов

Как упоминалось ранее в разделе 1.1 Опыт применения аортальных гомографтов, применение клапанных гомографтов изначально зарекомендовало себя как эффективный метод хирургического лечения ИЭ, особенно при

поражении АК [15]. Их биосовместимость, относительная устойчивость к повторной инфекции и удовлетворительные гемодинамические характеристики поддерживают интерес к их использованию в клинически сложных ситуациях – как при ИЭ нативного клапана с выраженной деструкцией тканей, так и при протезном ИЭ, сопровождающемся формированием абсцессов.

Вместе с тем в течение длительного времени применение гомографтов оставалось в основном ограниченным аортальной позицией. Опыт их использования в хирургии атриовентрикулярных клапанов (МК и ТК) оставался ограниченным и освещён в литературе значительно меньше [21].

В данном разделе представлены исторические аспекты и мировой опыт применения митральных гомографтов в атриовентрикулярной позиции.

1.2.1 Исторические аспекты применения гомографтов в атриовентрикулярной позиции

Несмотря на появление публикаций, в которых сообщается о благоприятных клинических и гемодинамических результатах имплантации гомографтов в позиции МК и ТК, их широкое внедрение в практику остаётся ограниченным. Это связано с рядом факторов, включая техническую сложность вмешательств, дефицит доступного донорского материала, отсутствие крупных рандомизированных исследований, а также относительно небольшие клинические серии наблюдений. Вместе с тем накопленный за последние десятилетия опыт позволяет по-новому оценить потенциал гомографтов в хирургии атриовентрикулярных клапанов – прежде всего при ИЭ, а также в ситуациях, связанных с несостоятельностью ранее имплантированных протезов [25].

В текущем разделе рассматриваются основные этапы развития метода, и показания к применению митральных гомографтов, а также обобщены имеющиеся клинические данные об использовании гомографтов в позициях МК и ТК с акцентом на их преимущества и ограничения.

В 1988 году R. McKay впервые предложил оригинальную методику коррекции порока атриовентрикулярного клапана, выполнив замену ТК с использованием инверсированного лёгочного гомографта. Данный подход был реализован у двух детей: ребёнка 4 лет с атрезией лёгочной артерии при интактной межжелудочковой перегородке и у ребёнка 3,5 лет с аномалией Эбштейна. Результаты продемонстрировали осуществимость метода, что является одной из отправных точек в хирургии ТК с применением трупных биоматериалов [130].

В 1993 году хирург M. di Summa сообщил об успешной ортотопической трансплантации гомологичного ТК. Для вмешательства использовали свежий ТГ с хордами и папиллярными мышцами, заготовленный за 5 дней до операции от мультиорганного донора непосредственно после кардиэктомии (донорское сердце было признано непригодным для трансплантации) и хранившийся при температуре +4 °C в стерильных условиях. Гомографт был имплантирован молодому пациенту с зависимостью от внутривенных наркотических препаратов. Операция продемонстрировала техническую выполнимость и клиническую перспективность использования атриовентрикулярного гомографта в ортотопической позиции, по крайней мере, в краткосрочной перспективе [131].

В 1995 году N. Kumar и соавторы впервые описали опыт замены ТК у трёх пациентов с аномалией Эбштейна с использованием АГ, имплантированного по методике «top-hat». Однако, несмотря на удовлетворительные краткосрочные результаты, отдалённые результаты применения АГ в трикуспидальной позиции остаются неизвестными [132].

На тот момент в литературе имеются лишь единичные сообщения о применении МГ в трикуспидальной позиции, преимущественно при лечении ИЭ [133–135].

A. Kumar и соавт. опубликовали наиболее обширные данные (37 случаев) о применении МГ в митральную позицию [136].

Несмотря на это, в последующие годы интерес к данной методике снизился. На данный момент остаётся ряд нерешённых вопросов технического характера, которым посвящены отдельные разделы данной работы.

1.2.2 Технические аспекты применения атриовентрикулярных гомографтов

Несмотря на отдельные попытки применения легочных гомографтов и АГ для реконструкции атриовентрикулярных клапанов, данная методика осталась в истории и не используется. Особенно это касается трикуспидальной позиции и связано с особенностями анатомии: фиксация комиссуральных стержней в полости ПЖ и необходимость адаптации малого ФК к значительно большему ФК ТК. Использование дополнительных сосудистых протезов с последующей установкой тубулярных синтетических конструкций в полость ПЖ не позволяет воссоздать полноценную анатомическую и гемодинамическую картину, а также не обеспечивает эффективной защиты от тромбообразования и инфекции. Вследствие чего число опубликованных работ по данной тематике ограничивается единичными клиническими случаями [130].

Имплантация ТГ в позицию ТК на первый взгляд может рассматриваться как наименее травматичный и в наибольшей степени физиологичный вариант коррекции. Тем не менее анатомические особенности ТК существенно усложняют реализацию данного подхода. Речь идёт о множественных зонах прикрепления хорд, выраженной вариабельности папиллярных мышц и створок, а также отсутствии чётко сформированного ФК, что в совокупности ограничивает возможности полноценного протезирования [137].

В этой связи интерес представляет использование МГ в позиции ТК. Идея так называемой «бикуспидализации» правого атриовентрикулярного отверстия была предложена ранее и, с теоретической точки зрения, предполагает более благоприятные условия внутрисердечной гемодинамики – с формированием

ламинарного потока, низкими градиентами давления и потенциальной возможностью отказа от пожизненной антикоагулянтной терапии.

Дополнительный аргумент в пользу применения МГ связан с его анатомо-функциональными особенностями. В отличие от ТК, МК характеризуется более выраженным ФК и меньшим числом папиллярных мышц, участвующих в фиксации хорд. При этом способность МК функционировать в условиях системного давления косвенно указывает на его потенциальную надёжность при имплантации, что позволяет рассматривать МГ как альтернативу ТГ в ряде клинических ситуаций.

Перейдём к основным вопросам:

Следует ли стремиться к полной замене клапанного аппарата или ограничиться его частичной реконструкцией?

В клинической практике атриовентрикулярные гомографты используются как при полной замене клапанного аппарата, так и в ходе реконструктивных вмешательств с сохранением отдельных анатомических структур. Вместе с тем в публикациях, посвящённых хирургической коррекции патологии ТК, нередко описывается применение МГ преимущественно в варианте тотального протезирования. Такой выбор, по-видимому, связан с необходимостью обеспечить максимальную надёжность клапанной конструкции, особенно при наличии выраженного инфекционного процесса или грубой деструкции тканей [135,138–144].

S. Olivito и соавт. (обладатель самого большого опыта) подчёркивают, что наибольшую анатомо-функциональную состоятельность метод демонстрирует при полной замене МК, тогда как этап частичного протезирования рассматривался ими скорее как технический переходный период в процессе накопления хирургического опыта [27]. Подобный подход прослеживается и в ранних публикациях C. Acar и H. Gulbins с соавт., где частичная реконструкция осуществлялась на фоне ограниченного поражения створок и подклапанных структур [25,145].

В контексте коррекции патологии ТК частичные протезирующие вмешательства на основе МГ и ТГ описаны в клинических сериях A. Ramsheyi, T. Katsumata, H. Gulbins и B.M.S. Shrestha и соавт. По мнению этих исследователей, подобные вмешательства оправданы при фокальных формах поражения, позволяющих сохранить часть клапанного аппарата и снизить объём вмешательства, что, возможно, сопряжено с более благоприятным послеоперационным восстановлением [26,133,134,145]. Следует отметить, что ещё 20 лет назад придерживались тактики раннего вмешательства, что позволяет частично сохранять структуры и не дожидаться полного разрушения клапанного аппарата [146]**.**

Решение о выборе между тотальным и частичным протезированием определяется не только локализацией и распространённостью поражения. Существенное значение имеют также принятая в конкретной хирургической школе тактика, уровень технического оснащения и возможность индивидуального подхода к пациенту.

Фиксация папиллярных мышц гомографта.

Методика фиксации головок папиллярных мышц при тотальном протезировании МК впервые была представлена C. Acar и соавт., ставшей впоследствии основой для аналогичных подходов у ряда исследователей [25]. Имплантация гомографта по данной технике начинается с фиксации его папиллярных мышц, преимущественно – задней. Для оптимизации визуализации и хирургического доступа выполняется щадящее натяжение удерживающего шва, заранее установленного на уровне предполагаемой зоны фиксации.

Папиллярные мышцы гомографта позиционируются в пространстве между нативной папиллярной мышцей и стенкой ЛЖ с обязательным учётом их анатомической ориентации. В качестве основного ориентира используется головка папиллярной мышцы, несущая комиссуральные хорды: как правило, она отходит от верхушки нативной папиллярной мышцы, что позволяет точно сопоставить структуры.

Фиксация осуществляется по принципу «бок-в-бок», при этом допускается небольшое каудальное смещение относительно зоны прикрепления нативной мышцы. Шовная техника, как правило, реализуется в два этапа. На первом этапе в основании папиллярной мышцы гомографта накладываются U-образные узловые швы. Далее выполняется дополнительная фиксация – одиночными узловыми швами по периферии и в области верхушки мышцы [25].

Особое внимание уделяется профилактике повреждения хордального аппарата: в зоне выхода хорд швы накладываются в виде вертикального матрацного шва, исключающего компрессию или пересечение с зонами их отхождения. Все узлы располагаются со стороны нативной папиллярной мышцы; применение тефлоновых прокладок не предусматривается [25].

Отдельного внимания заслуживает вопрос фиксации подклапанного аппарата МГ при его имплантации в позицию ТК. Именно этот этап остаётся одним из наименее стандартизированных и, в то же время, принципиально значимых с точки зрения отдалённых результатов. Аналогичная неопределённость сохраняется и в отношении позиционирования МГ в правом атриовентрикулярном отверстии.

Фиксации головок папиллярных мышц может осуществляться за счёт крепления к миокарду межжелудочковой перегородки, к сохранённым элементам собственных папиллярных мышц пациента, а также к свободной стенке ПЖ.

Однако наиболее часто одна из папиллярных мышц фиксируется к свободной стенке ПЖ [26,138–142,144].

Для передней группы папиллярных мышц в эндокарде формируют небольшой туннель на передней стенке ПЖ между конусной перегородкой и выходным трактом на расстоянии 2–3 см от межжелудочковой борозды. Заднюю группу папиллярных мышц имплантируют в аналогичный «туннель», создаваемый на нижней стенке ПЖ между ветвями краевых желудочковых артерий и задней межжелудочковой артерией. Глубину фиксации подбирают за счёт тракции хорд до достижения адекватной коаптации створок. После уточнения оптимального положения папиллярные мышцы, помещённые в соответствующие

«туннели», окончательно фиксируются к стенке ПЖ с использованием 6–12 отдельных швов, проведённых через все её слои [141].

Несмотря на техническую реализуемость, данный подход не лишён существенных ограничений. В первую очередь речь идёт о необходимости выведения папиллярных мышц за пределы полости, что само по себе усложняет вмешательство. Дополнительные риски связаны с возможным смещением фиксированных структур при дилатации ПЖ в послеоперационном периоде. Кроме того, не исключается травматизация свободной стенки ПЖ, что потенциально снижает надёжность всей конструкции и может неблагоприятно отражаться на отдалённых результатах [147].

Ориентация митрального гомографта в полости левого и правого желудочков.

Вопрос ориентации гомографта при имплантации в митральную позицию, в отличие от трикуспидальной, не вызывает существенных технических затруднений. В данной ситуации, как правило, используется анатомическая ориентация, которая является общепринятой и последовательно воспроизводится в большинстве опубликованных работ.

В связи с этим неопределённости относительно направления створок при митральной имплантации, по сути, не возникает. Данный аспект в литературе, как правило, не выделяется в самостоятельную проблему и не требует отдельного детального обсуждения [145].

Вопрос анатомической ориентации гомографта в полости ПЖ приобретает особую значимость при его использовании в позиции ТК, особенно в случае применения МГ. На сегодняшний день анатомическую ориентацию МГ в трикуспидальной позиции подробно описали лишь отдельные исследователи, включая T. Katsumata с соавторами, H. Gulbins и соавт., J.M. Grinda и A. Kalangos с соавт. [134,142,143]. В остальных клинических наблюдениях сообщается, что передняя створка МГ, как правило, ориентировалась в сторону септальной створки ТК. Однако ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований между различными способами ориентации гомографта, сделать однозначные

выводы о преимуществах или недостатках того или иного метода на текущий момент не представляется возможным.

Аннулопластика при замещении митрального и трикуспидального клапанов митральным гомографтом.

Вопрос применения опорного кольца при протезировании атриовентрикулярных клапанов гомографтами – как в митральной, так и в трикуспидальной позиции – остаётся предметом обсуждения как в теоретическом, так и в клиническом аспектах. Интерес к аннулопластике в значительной степени связан с необходимостью обеспечить устойчивую коаптацию створок и снизить риск дилатации ФК в отдалённом послеоперационном периоде.

Наибольший накопленный опыт имплантации МГ представлен в работах S. Olivito и соавт., где аннулопластика с применением опорного кольца выполнялась во всех случаях [27]. Подобный подход, как с использованием гибких, так и жёстких конструкций, описан и другими исследователями: A. Ramsheyi, R. Miyagishima, J. Nozar, A. Kumar, U. Hvass, H. Gulbins, J. Grinda, A. Kalangos, B. Shrestha и соавт. [26,133,136,139–143,145]. В отдельных сериях использовались также шовные методики без кольцевых имплантатов.

Тем не менее, несмотря на накопленный клинический опыт, объективная оценка преимуществ различных методов аннулопластики в настоящее время остаётся затруднительной. Это связано прежде всего с отсутствием систематизированных данных и полноценных сравнительных исследований, в которых были бы сопоставлены различные техники фиксации кольца.

1.2.3 Клинические показания к применению атриовентрикулярных гомографтов

Рассмотрение клинических ситуаций, в которых может быть применён МГ, представляет особый интерес, особенно с учётом ограничений, присущих механическим и биологическим клапанным протезам. Это в большей степени

относится к пациентам молодого возраста, а также к больным с тяжёлой сопутствующей патологией.

Сам по себе гомографт обладает рядом характеристик, отличающих его от стандартных протезов: отсутствием жёсткого каркаса, низкой тромбогенностью и относительной устойчивостью к инфекционным осложнениям. В совокупности эти свойства формируют предпосылки для его использования в сложных клинических ситуациях, где эффективность традиционных клапанных конструкций может быть ограничена.

В педиатрической практике использование МГ рассматривалось при врождённых пороках сердца, осложнённых поражением атриовентрикулярных клапанов. Учитывая способность гомографта «адаптироваться» к росту сердца, а также отсутствие необходимости в постоянной антикоагулянтной терапии, он может быть предпочтительным вариантом в условиях ограничений, накладываемых возрастом пациента и особенностями послеоперационного ведения. Так, в публикации J. Nozar и соавт. описан клинический опыт применения МГ у двух детей: один случай – по поводу ИЭ, другой – при аномалии Эбштейна [140]. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о потенциальном преимуществе гомографта перед биологическими и механическими протезами, за счёт более благоприятной гемодинамики, сниженной тромбогенности и повышенной устойчивости к инфекционным агентам.

Следует отметить, что использование гомографта может рассматриваться не только при врождённых пороках и инфекционных осложнениях, но и при ряде других патологических состояний. Речь идёт о ситуациях, сопровождающихся выраженным органическим поражением клапанного аппарата, когда выполнение реконструкции становится невозможным, а применение стандартных протезов связано с высоким риском послеоперационных осложнений.

У пациентов с ревматическим поражением клапанов вопрос о целесообразности применения МГ остаётся дискуссионным. В литературе описан случай повторного протезирования у пациентки с ревматической болезнью сердца

методом «протез в протез», в результате чего отмечено преждевременное нарушение функции гомографта [148]. Авторы не приводят конкретных критериев его отказа или срока допустимого функционирования, что не позволяет сформировать однозначную клиническую позицию.

Тем не менее, по данным A. Kalangos и соавт., при невозможности реконструкции нативного клапана у подростков с ревматическим поражением, имплантация МГ может быть оправдана [143]. В проведённом ими исследовании с 56-месячным наблюдением за данной когортой пациентов не выявлено признаков прогрессирующего ухудшения функции гомографта. Это позволяет предполагать, что при адекватной послеоперационной терапии срок службы трансплантата в данной группе может быть удовлетворительным. Однако в условиях отсутствия однородных отдалённых данных, вопрос широкого применения МГ при ревматических заболеваниях остаётся открытым.

1.2.4 Результаты применения гомографтов в атриовентрикулярной позиции

Нами обобщены данные по применению МГ при протезировании как МК (Таблица 1), так и ТК (Таблица 2), охватывающие более пяти серий клинических наблюдений, что позволяет получить достаточно полное представление о результатах методики в разнообразных клинических условиях.

Таблица 1 – Результаты использования митральных гомографтов при протезировании митрального клапана: клинико-хирургический анализ

Хирург и год	n	Этиология	Период наблюдения	Метод фиксации к папиллярным мышцам	Аннуло-пластика	30-дневная Леталь-ность	Общая выживае-мость	Свобода от дисфункции гомографта	Свобода от повторных вмеша-тельств
S.Olivitо, 2012	106	ИЭ = 24; РБ = 75; Другие = 7	213,6 мес.	Между ЗСЛЖ и нативными папиллярными мышцами	Во всех случаях	4,7%	5 лет – 88%; 10 лет – 85%; 15 лет – 80%	5 лет – 90%; 10 лет – 76%; 15 лет – 65%	5 лет – 88%; 10 лет – 79%; 15 лет – 64%
A.Kumar, 2000	37	в 30 случаях митральный стеноз	26,6 мес.	Пространство между ЗСЛЖ и нативными папиллярными мышцами	Во всех случаях	13,5%	72,9%	43 %	72,4

Продолжение Таблицы 1

D.Doty, 2001	20	ИЭ = 12; Повторные = 5; Дегенеративные изменения = 3;	38,8 мес.	ППМ ПЖ, свободная стенка ПЖ	–	0	100%	75%	72
H.Gulbins, 2002	13	ИЭ = 6; МС = 3	30 мес.	Пространство между ЗСЛЖ и нативными папиллярными мышцами	Во всех случаях	0	1 год – 93%; 2 года – 86%; 3 года – 79%	79%	Через 3 года - 79%
M. Ali, 2004	104	ИЭ = 24; РБ = 76; Другие = 4	52 мес.	–	–	3,8%	80%	71%	81

Примечание: ИЭ – инфекционный эндокардит; РБ – ревматическая болезнь; МС – митральный стеноз; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ППМ – переднепапиллярная мышца; ПЖ – правый желудочек

Таблица 2 – Результаты использования митральных гомографтов при протезировании трикуспидального клапана: клинико-хирургический анализ

Хирург и год	n	Этиология	Период наблю-дения	Метод фиксации к папиллярным мышцам	Аннуло-пластика	30-дневная Леталь-ность	Общая выживае-мость	Свобода от дисфункции гомографта	Свобода от повторных вмешательств
B.Shrest-ha, 2010	14	ИЭ = 5; аномалия Эбштейна = 4; другие врожденные = 4; РБ =1	Медиа-на 61 мес. (12–126 мес.)	«бок-в-бок» с папилляр-ной мышцей реципиента;	Во всех случаях	0 %	100 %	79 %	79 %

Продолжение Таблицы 2

C.Mestres, 1999	5	ИЭ у HIV+ наркоманов	Медиана 60 мес. (12–72 мес.)	–	Во всех случаях	0 %	80 % (1 позд. смертельный ДТП)	У 3 умеренная или тяжёлая регургитация	100%;
И.И. Скопин, 2014	16	ИЭ	До 180 мес.	–	–	0 %	81,2%	92,3%	92,3%
J.-P. Couetil, 2002	7	ИЭ	30 мес.	Миокард ПЖ	Во всех случаях	0 %	85,7%	85,7%	100%
Примечание: ИЭ – инфекционный эндокардит; ПЖ – правый желудочек									

Проанализируем клинические результаты применения МГ в митральной позиции.

Средний срок наблюдения пациентов составил от 6 до 213 месяцев, при этом операционная и госпитальная летальность отмечалась преимущественно в исследованиях S. Olivito и соавт. (4,7 %) [27] и A. Kumar и соавт. (13,5 %) [136]. В остальных сериях наблюдений не сообщалось о летальных случаях в первый месяц после хирургического вмешательства.

Этиология поражения митрального клапана у пациентов, которым выполнялась имплантация МГ, отличалась значительным разнообразием. При этом в большинстве исследований ведущей причиной выступал ИЭ, который выявлялся у существенной доли больных (от 6 до 24 наблюдений в различных выборках). Также частой причиной являлся ревматический порок, представленный у 75 [27] и 76 [25] пациентов в крупных сериях наблюдений. В отдельных работах в анализ включались также пациенты после повторных оперативных вмешательств, а также больные с иными, менее распространёнными причинами поражения МК.

Данные по ранней дисфункции МГ (4,7 %) представлены в исследовании S. Olivito и соавт. [27]. При этом общая выживаемость на конец периода наблюдения варьировала от 79 % (через 3 года в исследовании Gulbins H. [144, 145]) до 80 % (через 15 лет в исследовании S. Olivito [27]). Показатели свободы от дисфункции гомографта и повторных операций варьировались в зависимости от срока наблюдения и авторов исследований. Так, в разные периоды времени эти показатели достигали от 65 % до 90 % для свободы от дисфункции и от 64 % до 88 % для свободы от повторных вмешательств [27]. В других исследованиях аналогичные показатели находились в диапазоне от 43 % [136] до 79 % [144, 145] и от 72 % [149] до 81 % [25] соответственно, что отражает различия в клинических данных и длительности наблюдения.

Обобщая, свобода от повторных вмешательств, как ключевой показатель долговечности гомографта, составила: у S. Olivito и соавт. – 64 % через 15 лет

[27], A. Kumar и соавт. – 72,4 % [136], D. Doty и соавт. – 72 % [149], H. Gulbins и соавт. – 79 % [145], M. Ali – 81 % [25].

В исследовании H. Gulbins и соавт. наблюдались случаи развития ИЭ в позднем периоде у двух пациентов, что привело к повторным операциям с имплантацией механических протезов. Также один пациент был оперирован через 3 года из-за отрыва хорд. При этом у большинства пациентов МГ сохранял морфологическую целостность [145].

В наиболее масштабном исследовании S. Olivito и соавт. были зафиксированы 5 ранних реопераций в первые 3 месяца после операции, обусловленных техническими ошибками: неправильное позиционирование папиллярных мышц (3 случая), отрыв створки (1 случай) и отрыв хорды швом (1 случай). В позднем периоде реоперации были связаны с дегенеративными изменениями гомографта (23 случая), ИЭ (5 случаев) и патологией АК (2 случая). Анализ факторов риска показал, что высокая вероятность повторных вмешательств наблюдалась у пациентов моложе 18 лет и при использовании опорного кольца 28-го размера [27].

В исследовании A. Kumar. и соавт. повторные операции потребовались 8 пациентам в сроки от 6 недель до 58 месяцев, при этом ранняя дисфункция гомографта была связана с отрывом папиллярной мышцы (2 случая), а поздняя – с патологией створок (6 случаев). Всем пациентам имплантировали механические протезы с успешным исходом [136].

В работе D. Doty. и соавт. все повторные операции (5 случаев) были проведены в течение первого года после имплантации, однако причины не анализировались [149].

Накопленные данные указывают на то, что основные проблемы, связанные с использованием МГ, в значительной степени обусловлены техническими ошибками в раннем послеоперационном периоде, а также развитием дегенеративных изменений в отдалённой перспективе. Вместе с тем гемодинамические показатели гомографтов в целом сопоставимы с результатами

реконструктивных вмешательств на клапане, а частота структурной дегенерации близка к таковой у биологических протезов [27].

Перейдём к рассмотрению МГ в трикуспидальной позиции. Для анализа были отобраны наиболее репрезентативные серии клинических наблюдений, представленные в литературе.

В исследовании B. Shrestha и соавт. проанализированы 14 пациентов, среди которых основными показаниями к вмешательству были ИЭ (n = 5), аномалия Эбштейна (n = 4) и другие врождённые пороки. Гомографты фиксировались к папиллярным мышцам методом «бок-в-бок», во всех случаях производилась аннулопластика. Отдалённые результаты (медиана наблюдения 61 месяц) показали высокую выживаемость (100 %) и отсутствие повторных вмешательств у 79 % пациентов [26].

Работа C. Mestres и соавт. включает 5 пациентов, преимущественно с ИЭ на фоне ВИЧ-инфекции и внутривенного употребления наркотических препаратов. Несмотря на отсутствие летальных случаев в раннем послеоперационном периоде, у 3 пациентов отмечены повторные эпизоды ИЭ. В одном случае летальный исход наступил вследствие передозировки наркотических препаратов. Регургитация по данным ЭхоКГ выявлена у 4 из 5 пациентов, однако признаков структурной дисфункции гомографтов не наблюдалось [150].

Исследование H. Gulbins и соавт. описывает 7 случаев, преимущественно при ИЭ. Фиксация папиллярных мышц выполнялась в свободную стенку правого желудочка. При медиане наблюдения 30 месяцев зарегистрирован один отдалённый летальный исход, функция гомографтов в остальных случаях признана удовлетворительной [145].

Отечественный опыт представлен серией из 16 пациентов (И.И. Скопин, Р.М. Муратов, Г.А. Шамсиев и соавт.), перенёсших замену ТК МГ при ИЭ. Отмечено отсутствие летальности в раннем послеоперационном периоде и высокие показатели отдалённой выживаемости (81,2 %) и свободы от повторных вмешательств (92,3 %) при длительности наблюдения до 180 месяцев [147].

Представленные данные свидетельствуют о приемлемых показателях выживаемости, низкой ранней летальности и удовлетворительными отдалёыми результатами МГ, имплантированных в трикуспидальную позицию. В то же время выраженная вариабельность результатов, зависящая от этиологии заболевания, технических особенностей вмешательства и продолжительности наблюдения указывает на необходимость дальнейшего накопления клинического опыта и уточнения критериев отбора пациентов.

Ограничением остаётся отсутствие единого стандарта фиксации гомографтов и различия в методах аннулопластики. Результаты исследований неоднородны, что затрудняет их сравнение. Требуется стандартизация хирургической техники и уточнение критериев отбора пациентов.

1.3 Применение сосудистых гомографтов

Сосудистые гомографты могут выступать в качестве альтернативы аутовенозным графтам или синтетическим протезам. Несмотря на то, что применение сосудистых гомографтов связано с трудностями заготовки и обработки, они сохраняют своё клиническое значение и продолжают использоваться в сосудистой хирургии. В данном разделе рассматриваются особенности имплантации и результаты сосудистых гомографтов в реконструктивной хирургии.

1.3.1 Исторические аспекты применения сосудистых гомографтов

В мире более 200 миллионов человек страдают заболеваниями периферических артерий [34], и большинству из них требуется хирургическое вмешательство. Наиболее распространённым методом реконструкции является использование синтетических графтов, однако их эффективность ограничена: в течение пяти лет они сохраняют функциональность лишь в половине случаев [151]. Одним из ключевых факторов, определяющих успешность сосудистых

реконструкций, остаётся развитие рестенозов [36], в патогенезе которых значительную роль играет эндотелиальная дисфункция [151].

Выбор оптимального материала для сосудистого шунтирования по-прежнему остаётся актуальной проблемой. «Золотым стандартом» реконструкции магистральных артерий считается аутовенозный трансплантат. Однако, согласно данным C. Moreira и соавт., его применение может быть затруднено в 15 – 40 % случаев из-за различных факторов. В таких ситуациях рассматриваются альтернативные варианты, включая синтетические протезы, однако их использование не всегда представляется целесообразным [37]. В связи с этим вопрос подбора наиболее подходящего сосудистого графта остаётся одной из приоритетных задач современной сосудистой хирургии.

В качестве альтернативного варианта лечения в некоторых случаях могут выступать сосудистые гомографты. Среди ключевых проблем остаются жизнеспособность трансплантатов, их склонность к дегенеративным изменениям и кальцификации, оптимальные сроки хранения, а также отсутствие чётко сформулированных показаний в действующих российских клинических рекомендациях.

История использования сосудистых гомографтов насчитывает более века. Первые упоминания о подобных трансплантатах встречаются в трудах J. Hopfner (1903), S. Watts (1907) [152], а также A. Carrel и C. Guthrie (1908) [153], которые предложили применять артериальные и венозные гомографты.

В 1920-х годах выдающийся хирург R. Leriche впервые применил артериальный гомографт для хирургической коррекции окклюзионных поражений в области бифуркации аорты [154]. В тот период трансплантаты не подвергались специальной обработке. Новым этапом в развитии метода стало успешное вмешательство R. Gross, который 24 мая 1947 года выполнил первую операцию по устранению коарктации аорты с использованием гомографта, а уже к 1951 году сообщил о серии из 19 подобных случаев [155]. В СССР аналогичная операция впервые была проведена в 1955 году под руководством Е. Н. Мешалкина [156].

Дальнейшее развитие этого направления связано с работами H. Swan II и соавт., которые применяли гомографты при лечении аневризм грудного отдела аорты.

В 1950-х годах начали использовать пропитывание трансплантатов растворами антибиотиков с целью профилактики инфекционных осложнений [157]. В последующие десятилетия были предложены различные подходы к обработке и консервации гомографтов, включая стерилизацию этиленоксидом, облучение, а также методы сухой и низкотемпературной заморозки, в том числе с использованием углекислоты.

К числу значимых достижений относится успешная реконструкция сифилитической аневризмы грудной аорты, выполненная D. Cooley и M. DeBakey в 1953 году с применением 15-сантиметрового гомографта [158]. Спустя год, 7 июля 1954 года, они же выполнили пластику расслоенного сегмента нисходящей грудной аорты при её расширении [159]. В 1956 году ими же было проведено первое протезирование аорты с использованием криоконсервированного гомографта у пациента с ложной посттравматической аневризмой восходящего отдела аорты, после чего пациент успешно восстановился [160].

В 1951 году C. Dubost осуществил операцию по устранению аневризмы брюшной аорты с применением гомографта. В ходе вмешательства трансплантат был соединён с аортой и правой общей подвздошной артерией, а левая подвздошная артерия анастомозирована сбоку. Послеоперационный период прошёл благополучно, и пациент прожил ещё восемь лет [161,162]. В СССР первую операцию по протезированию брюшной аорты с использованием гомографта в 1958 году провёл В. А. Жмур [156].

Применение лиофилизированных гомографтов стало активно развиваться в 1954 году, когда M. DeBakey и соавт. использовали 22 таких трансплантата для лечения синдрома Лериша [154]. В 1957 году M. DeBakey, E. Crawford, D. Cooley и G. Morris успешно выполнили протезирование веретенообразной аневризмы дуги аорты с использованием гомографта [163]. В том же году S. Etheredge и его соавторы реконструировали аорту пациента с аневризмой, последовательно

анастомозировав гомографт с чревным стволом и верхней брыжеечной артерией. После вмешательства пациент прожил ещё 20 лет [164].

В 1955 году M. DeBakey, O. Creech и G. Morris использовали гомографт для лечения сифилитической аневризмы, охватывающей грудную и брюшную аорту [165]. С 1975 года широкое распространение получило криоконсервирование сосудистых гомографтов с применением диметилсульфоксида, что позволило существенно продлить сроки их хранения и использовать трансплантаты в экстренной хирургии [166]. В 1970 году W. Knox и соавт. начали применять свежие аортальные и илиофеморальные гомографты, демонстрируя пятилетнюю проходимость трансплантатов в 78,5 % случаев [167].

Несмотря на многообразие различных типов сосудистых протезов, выбор оптимального материала для «шунтирующих» операций по-прежнему остаётся открытым. Проблемы рестеноза и эндотелиальной дисфункции также сохраняют свою клиническую значимость.

Гомографты продолжают рассматриваться как возможная альтернатива синтетическим графтам, особенно в случаях инфицирования.

В следующем разделе будет представлен мировой опыт применения сосудистых гомографтов.

1.3.2 Результаты применения сосудистых гомографтов

Гомографты в сосудистой хирургии используются при коррекции инфекционных осложнений, что связано с их относительно высокой устойчивостью к инфекционным агентам. В связи с этим основная часть клинических наблюдений и публикаций посвящена их применению именно в условиях септических процессов.

Частота инфицирования сосудистых протезов после реконструктивных вмешательств колеблется от 0,5 % до 6 %, в зависимости от типа используемого материала и анатомической локализации трансплантата [168]. Септические осложнения в сосудистой хирургии ассоциируются с высокой заболеваемостью и

летальностью. Течение заболевания, как правило, отягощается тяжелым общим состоянием пациента и наличием сопутствующей патологии. Несмотря на актуальность и клиническую значимость проблемы, в настоящее время не существует универсального стандартизированного подхода к хирургическому лечению данных состояний [169].

К числу общепринятых лечебных мероприятий относятся полная или частичная резекция инфицированного протеза, радикальный хирургический дебридмент, установка дренажей и выполнение реконструкции кровотока – in situ либо экстраанатомическим путем, в зависимости от клинической ситуации и степени системной инфекции. Реконструкция in situ сопряжена с дополнительными рисками, включая вероятность повторного инфицирования трансплантата и окружающих тканей, что может привести к таким жизнеугрожающим осложнениям, как тромбоз трансплантата, несостоятельность сосудистого анастомоза с массивным кровотечением, генерализованный сепсис и септический шок. Тем не менее, данный метод широко используется и во многих специализированных сосудистых центрах рассматривается как предпочтительный.

Инфекционные поражения брюшной аорты являются одними из наиболее тяжелых форм сосудистой инфекции. Чаще всего встречаются септические аневризмы нативной аорты (0,7 – 2,6 %) и инфицирование стентграфтов или протезов после протезирования (или шунтирования) (0,1–1,2 % и 0,2 – 3,0 % соответственно) [170]. Смертность при инфекционных аневризмах остается высокой [171] с летальностью до 10 – 50 % [172]. Тактика лечения включает удаление инфицированной аневризмы или трансплантата с последующей экстраанатомической реконструкцией или реконструкцией in situ с применением трансплантата, обладающего устойчивостью к инфекционному процессу. Использование аутологичной вены в качестве магистрального трансплантата невозможно из-за несоответствия диаметров.

Реконструкция сосудов в инфицированной среде и лечение инфекций сосудистых протезов в этих зонах представляют собой сложную задачу. Окончательная хирургическая тактика включает радикальное удаление

инфицированных тканей, установку дренажей и восстановление сосудистой проходимости – либо путем экстраанатомического шунтирования, либо in situ реконструкции.

Согласно литературным данным, частота инфекционных осложнений при феморо-феморальных шунтах составляет около 2,5 %, при феморо-подколенных – 2,8 % [173–175].

На сегодняшний день отсутствует консенсус относительно оптимального типа трансплантата для реконструкции сосудов в инфицированной зоне. В клинической практике применяются различные виды протезов, пригодные для выполнения реконструкции in situ. Согласно многочисленным источникам и экспертным рекомендациям, наилучшим вариантом считается аутологичный венозный трансплантат. Потенциальными донорами служат большая и малая подкожные вены, бедренная вена, а также вены верхней конечности. В случаях, когда использование аутовен невозможно (варикозная трансформация, предшествующие операции), альтернативу могут составлять серебросодержащие синтетические трансплантаты; синтетические протезы, обработанные рифампицином; ксеногенные трансплантаты (например, из бычьего перикарда) или криоконсервированные гомографты.

В качестве гомографтов при трансплантации могут использоваться большая подкожная вена, поверхностная бедренная артерия, а также фрагменты аорто-подвздошного сегмента. После забора гомографты подвергаются криоконсервации и далее хранятся в специализированных тканевых банках при температуре –80 °C.

Большинство опубликованных исследований по применению сосудистых гомографтов ограничиваются описаниями отдельных клинических наблюдений или небольших серий пациентов. Лишь немногие работы основаны на более представительных выборках: так, в исследовании S. Ben Ahmed представлено 71 наблюдение [176], в работе E. Minga Lowampa– 96 случаев [177], а крупнейшая серия – 200 пациентов – описана T. Couture и соавт. [172].

Разброс представленных в литературе данных может быть обусловлен гетерогенностью клинических ситуаций, различиями в исходном состоянии

пациентов, наличием сопутствующих факторов риска, а также неоднородностью подходов к заготовке, консервации и характеристикам самих гомографтов. Анализ данных по ранней летальности, представленным в различных исследованиях, демонстрирует вариабельность показателей в зависимости от размера выборки и клинических условий. Так, в исследовании K. Masabni и соавт., включавшем 17 пациентов, подвергшихся реконструкции с применением криоконсервированных гомографтов, ранняя летальность составила 5,9 % (1 из 17 пациентов), что является одним из наименьших показателей среди опубликованных данных [178]. В исследовании S. Weiss и соавт., включавшей 33 пациента, 30-дневная летальность была зафиксирована на уровне 6 % (2 из 33 пациентов) [179]. В статье S. Ben Ahmed и соавт. при анализе 71 пациента показатель ранней летальности достиг 14 % (10 из 71 пациентов) [176]. Аналогично, в самом крупном исследовании T. Couture и соавт., охватившем 200 пациентов, 30-дневная летальность составила 11 % (22 из 200 пациентов) [172]. Аналогичные показатели наблюдаются в исследованиях M. Bossi и соавт. и R. Arasu и соавт., где ранняя летальность составила 9,7 % (3 из 31 пациентов) и 13,6 % (3 из 22 пациентов) соответственно [180,181].

Особо стоит выделить исследования по инфекциям грудной и торако-абдоминальной аорты. T. Couture и соавт. описали 35 пациентов с подобными инфекциями и получили крайне высокий уровень 30-дневной летальности – 42,8 % (15 из 35 пациентов) [182]. Следует отметить, что данное исследование посвящено именно инфекциям грудной аорты – патологии, которая сама по себе сопровождается крайне высокой летальность, достигающей до 75 % в зависимости от тяжести клинических проявлений и сопутствующих факторов [175].

В работе R. Chiesa и соавт., включавшей 44 пациента с инфицированными протезами, отмечена 30-дневная летальность в 13,6 %, с последующей отдалённой летальностью 11,4 %. Реоперации потребовались у 18 % больных, из которых у части пациентов проводились тромбоэктомии и шунтирование, позволившие сохранить конечности. Основными причинами повторных вмешательств были

тромбоз гомографтов и разрывы анастомозов. Рецидивы инфекции и аневризматические изменения гомографтов не зарегистрированы. Актуарная выживаемость через 12 месяцев составила около 73 % [183].

Исследование P. Vogt и соавт. показало 30-дневную летальность 5,2 – 8,3 % и отдалённую – около 11 – 17 %. За средний срок наблюдения около 18 месяцев ни у одного пациента не потребовались повторные операции, не отмечалось рецидивов инфекции, разрывов анастомозов или дилатаций гомографтов. Выживаемость пациентов через 1,5 года достигала 83 %, при этом все выжившие сохраняли конечности [184].

В более крупном исследовании T. Bisdas и соавт. с 57 пациентами, оперированными криоконсервированными гомографтами, 30-дневная летальность составила 9 %, выживаемость через 3 года – 81 %. Реоперации потребовались в 9 % случаев, в том числе из-за кровотечений, эмболий и аневризматического расширения графта. Рецидивов инфекции не наблюдалось [185].

Сравнительный анализ T. Bisdas и соавт. среди 22 пациентов, оперированных гомографтами, показал 30-дневную летальность 14 %, 2-летнюю выживаемость – 82 %. Ранние реоперации (14 %) были обусловлены кровотечением из анастомозов и пластикой аневризмы гомографта. Рецидивов инфекции не зарегистрировано.

Работа G. Lesèche и соавт. включала 28 пациентов с инфицированными абдоминальными аортальными протезами и микотическими аневризмами. Общая летальность составила 17,8 %, 3-летняя выживаемость – 67 %. Реоперации были выполнены в 17 % случаев без смертельных исходов, рецидивы инфекции отсутствовали [186].

В многоцентровом исследовании S. Ben Ahmed и соавт., включавшем 71 пациента, ранняя госпитальная летальность составила 16,9 %, тогда как отдалённая летальность составила 2,8 %. Показания к повторным вмешательствам наблюдались у 15,5 % пациентов в раннем периоде и у 12,7 % – в отдалённом, при этом наиболее частыми причинами являлись анастомотические разрывы, стенозы и формирование псевдоаневризм гомографта. Частота рецидива инфекционного

процесса составила 4 %. Отдалённая выживаемость пациентов через 1, 3 и 5 лет наблюдения составила 75 %, 64 % и 54 % соответственно [176].

В исследовании S. Heo и соавт. было пролечено 25 пациентов с инфицированными аневризмами и протезами с использованием гомографтов. Летальность в 30-дневный период составила 8 %, отдалённая – 20 %. Тромбоз, аневризматическое расширение гомографта и аорто-кишечная фистула встречались у 12 % больных. Выживаемость к 3 годам достигала 74 %, при этом рецидивы инфекции не регистрировались [187].

Работа K. Masabni и соавт. показала 30-дневную летальность 5,9 %, отдалённую – 24 %, выживаемость через 3 года – 64 %. Реоперации и поздние осложнения, связанные с гомографтом (тромбоз, стеноз) были зарегистрированы у значительной части пациентов, рецидив инфекции – в 6 % [178].

В серии из 21 пациента M. Bossi и соавт. отмечали 30-дневную летальность 14 %, причём все летальные исходы были связаны с сепсисом, но не с гомографтами. Реоперации потребовались в 9 %, поздних вмешательств не было. Выживаемость через 3 года – 64 %. Рецидивы инфекции отсутствовали [180].

Наконец, в работе H. Kwon и соавт. описаны 2 клинических случая замены инфицированных периферических шунтов на криоконсервированные гомографты. Оба пациента выжили; однако у одного из них через 4 года развилась аневризматическая дилатация гомографта, потребовавшая повторной операции. Рецидивов инфекции не зафиксировано [188].

По данным крупных исследований при анализе криоконсервированных артериальных гомографтов отмечаются удовлетворительные показатели выживаемости при лечении инфекций сосудистых протезов: частота рецидивов инфекции остаётся низкой и составляет 0–6 %, а такие осложнения, как тромбозы или аневризматические изменения гомографта, встречаются относительно редко.

Повторные вмешательства требуются в 9–18 % наблюдений и чаще всего связаны с тромбозами либо несостоятельностью анастомозов. Высокая проходимость и низкая вероятность повторной инфекции позволяют считать

криоконсервированные гомографты одним из предпочтительных вариантов при тяжёлых инфекционных поражениях сосудов.

1.4 Применение гомологичного перикарда в сердечно-сосудистой хирургии

Зачастую в реконструктивных вмешательствах на сердце и сосудах традиционно применяются либо аутоперикард (собственный перикард пациента, особенно при дефектах перегородок сердца или при выполнении операции неокуспидизации) [189,190], обладающий высокой биосовместимостью, но заготовленный без тщательной обработки в условиях операционной или ксеноперикард (чаще всего бычьего или свиного происхождения), который широко доступен, но склонен к кальцификации. Однако существует и третий вариант, который не так часто используется – гомологичный (донорский) перикард, который является перспективной альтернативой вышеупомянутым материалам. Данный материал сочетает в себе физиологическую совместимость с возможностью планового заготовления.

Далее предлагается рассмотреть мировой опыт применения гомологичного перикарда, его биологические свойства, методы обработки и клинические результаты.

Человеческий перикард состоит из прочной соединительнотканной основы (коллагеновых и эластических волокон). Его механические характеристики, такие как предел прочности и эластичность, сохраняются после обработки. По данным M. Vinci и L. Wollmann, децеллюляризация и криоконсервация не изменяют упругость и прочность ткани по сравнению с нативной [191,192]. За счёт родства видов иммуногенность гомоперикарда ниже ксеноперикарда. Децеллюляризация направлена на удаление клеточных компонентов и снижение содержания остаточной ДНК, что может способствовать уменьшению иммуногенности гомоперикарда. Эффективность удаления клеточного материала и сохранность внеклеточного матрикса требуют оценки для каждого протокола обработки. Снижение клеточности и содержания ДНК само по себе не доказывает отсутствия

иммунного ответа после имплантации [191,193]. В исследовании M. Vinci и соавт. человеческий перикард, децеллюляризированный без применения альдегидной фиксации, в том числе после криоконсервации, вызывал менее выраженную воспалительную клеточную инфильтрацию по сравнению со свежей тканью при подкожной имплантации иммунокомпетентным мышам на 30 и 60 суток [191]. В экспериментальной работе C. Clarke и соавт. консервированный гомоперикард и свежий аутоперикард при внутрисердечной имплантации подвергались замещению фиброзной тканью. Этот процесс протекал быстрее при непосредственном контакте с кровотоком и медленнее при размещении материала в толще миокарда [194]. Было доказано, что тканевая реакция зависит от характеристик материала и условий имплантации.

По сравнению с аутоперикардом, гомоперикард требует тщательного удаления антигенов. Аутоперикард обладает преимуществами тканевой совместимости, однако его устойчивость к кальцификации не является абсолютной. В исследовании W.-J. Jiang и соавт. после подкожной имплантации кроликам аутоперикарда, обработанного 0,625 % раствором глутарового альдегида в течение 15 минут, содержание кальция было ниже, чем в коммерческом бычьем перикарде, на сроках 2, 4 и 6 месяцев. При этом в аутоперикарде также отмечено увеличение содержания кальция относительно исходного уровня [195].

Ксеноперикард (бычий, свиной) характеризуется перекрестной реактивностью, что в свою очередь приводит к кальцификации. Синтетические материалы (полиэфир и ePTFE) прочны и не влияют на иммунную реактивность, но могут быть менее совместимы по гемодинамике. Гомологичный перикард по данным ограниченных исследований обеспечивает совместимость с минимальным риском иммунного отторжения при адекватной обработке [191,193].

Для хранения гомоперикарда применяются различные методы консервации. Криоконсервация позволяет сохранить структуру коллагена и эластина. Без специальной обработки клеток криоконсервация может приводить к иммуногенности. Пропитка 98 % глицерином с последующим высушиванием

(метод глицеролизации) обеспечивает равномерную заморозку с низким риском повреждения тканей [196]. Децеллюляризация – современный подход, включающий лизис клеток и промывку детергентами (например, SDS или Triton X-100). Доказано, что при оптимальном протоколе децеллюляризации удаляются более 90 % клеток и ДНК, при этом сохраняются коллагеновые волокна и эластин [192,193]. Механические испытания показывают, что после децеллюляризции и криоконсервации прочность и упругость перикарда не изменяются [191,192]. Радиоактивное облучение, так называемая γ–стерилизация, иногда используется для борьбы с инфицированием [197], но данные литературы сообщают о значительном нарушении архитектоники ткани после облучения [198]. В тканевых банках перикард хранят либо в жидком азоте, либо в глицероле при температуре от +4 до –20 °C от нескольких месяцев до нескольких лет. Выбор метода обработки зависит от наличия оборудования и требований, которые предъявляются к материалу. Комбинированный подход «децеллюляризация + криобанк» является перспективным для изготовления гомоперикарда [191,193].

В некоторых исследованиях гомологичный перикард применяют при различных реконструктивных вмешательствах. Наиболее часто заграницей данный материал применяется в детской кардиохирургии, но нет ограничений для его применения во взрослой кардиохирургии. Например, T. Gluck и соавт. сообщили о 134 пациентах (медиана возраста 1,5 года), у которых заплаты из гомоперикарда использовались при реконструкции легочного ствола (124 пациента), аорты (57 пациентов), межпредсердной и межжелудочковых перегородок (49 пациентов) и других врождённых пороков [38]. Гомоперикард применяется для реконструкции внутрисердечных структур и магистральных сосудов при хирургической коррекции врождённых пороков сердца [38].Аналогичные техники могут быть применимы у взрослых при пластике корня аорты (при расслоении или дилатации), реконструкции лёгочного ствола, пластике клапана (например, частичная пластика створки или при аннулопластике ФК), поскольку материал пластичен и обеспечивает герметичную реконструкцию [39,196].

Активно исследуются и новые биологические изделия: например, нами разработан биологический АК на титановом каркасе из децеллюляризированного гомоперикарда.

При соблюдении оптимального протокола децеллюляризации удаётся сохранить матричные белки и волокна, что снижает риск потенциального воспаления и реакции иммуногенности [191]. Ткани из гомоперикарда изначально характеризуются низкой агрессивностью: в экспериментальных условиях децеллюляризованные лоскуты перикарда активно вовлекаются в процессы заживления без выраженной кальцификации [191]. Согласно данным T. Gluck и соавт., 10-летняя свобода от повторной операции у пациентов с имплантированными заплатами из гомоперикарда составила 88,5 %. Авторы подчёркивают его «эффективность и надёжность», отдельно отмечая низкую частоту повторных вмешательств [38].

Наряду с достоинствами у данного материала имеются и недостатки. Без децеллюляризации гомоперикард всё же стимулирует иммунный ответ за счёт выработки HLA-антител и активации Т-лимфоцитов против гомологичных тканей [198]. Исследования показали, что гомоперикард быстро замещается фиброзной соединительной тканью, особенно при контакте с кровотоком [194]. Фиксация перикарда растворами (например, глутаровым альдегидом, который зачастую в концентрации 0,6% используется при неокуспидизации с применением аутоперикарда [199]) дополнительно способствует развитию кальцификации и прогрессированию процессов, наблюдаемым при использовании ксеноматериалов.

Следует отметить, что в наших работах по изучению неокуспидизации с применением аутоперикарда подобные осложнения встречались минимально и являются больше «исключением», чем «закономерностью» [200,201].

Риск инфекционных осложнений при применении гомологичных материалов сведен к минимуму благодаря современным протоколам скрининга, включающим тестирование на вирусные и бактериальные агенты, однако полностью исключить данные осложнения невозможно. Кроме того, сохраняется вероятность рецидива вследствие постепенного «износа» ткани. В целом, по

сравнению с альтернативами (синтетическими или аутоматериалами) гомологичный перикард занимает промежуточное положение: он обладает большей биосовместимостью, чем ксеноматериалы, но уступает по долговечности и адаптивности собственным тканям пациента.

Крупные рандомизированные исследования, посвящённые применению гомоперикарда, на сегодняшний день отсутствуют. В литературе представлены преимущественно ретроспективные серии наблюдений и отдельные отчёты. В частности, в серии T. Gluck и соавт., включавшей 134 пациентов со средним сроком наблюдения 5,3 года, общая летальность составила 6,7 % (ни один случай не был связан непосредственно с применяемым материалом), а частота повторных вмешательств в зоне имплантации достигала 8,96 %. Десятилетняя свобода от реопераций составила 88,5 %, а доля «жизнеспособных» заплат через 10 лет – 79 %. Авторы сделали вывод, что гомоперикард демонстрирует высокую эффективность и долговечность, о чём свидетельствуют низкие показатели повторных вмешательств [38].

M. Birbach и соавт. представили опыт применения криоконсервированных гомоперикардиальных пластин у 382 детей, однако не предоставили информацию о долгосрочных клинических исходах, что ограничивает возможность оценки отдалённой эффективности и устойчивости данного материала [39].

В отечественной литературе прямых клинических серий нет; идут доклинические разработки (например, клапан из гомоперикарда, разработчиками которого является коллектив учёных из Сеченовского Университета). Мета-анализов и РКИ по этому материалу не проводилось, поэтому обоснование эффективности опирается на отдельные большие серии и экспериментальные исследования, упомянутые ранее.

В последние годы активно развиваются методы тканевой инженерии с использованием донорского перикарда. Децеллюляризованный человеческий перикард рассматривается как перспективная биоматрица, поскольку он способен интегрироваться в ткани реципиента, быстро реваскуляризироваться и заселяться клетками, обеспечивая естественный матрикс для процессов регенерации.

Такие матрицы могут быть предварительно заселены аутологичными клетками (например, стволовыми клетками или фибробластами) в условиях биореактора. Параллельно развивается инфраструктура биобанков гомологичных материалов: по аналогии с банками донорских клапанов создаются специализированные хранилища перикарда, где ткань подвергается стандартизованной обработке [191,192].

В перспективе возможно объединение с биоинженерными покрытиями (пропитка факторами роста, полимерные модификации) для уменьшения воспаления и кальцификации. Современные исследования доказывают, что децеллюляризированная криоконсервированная ткань обладает сходной биомеханикой и сниженной иммуногенностью [191].

Это создаёт новые направления к созданию инновационных биоклапанов и конструкций из гомоперикарда, устойчивых к дегенерации. Как итог, гомологичный перикард является обнадёживающим материалом, а внедрение современных биотехнологий может существенно улучшить результаты сложных реконструктивных операций в кардиохирургии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Настоящее диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – протокол заседания №15-25 от 03.07.2025 г.

Исследование выполнено в одном центре и носит пилотный характер, является проспективным и ретроспективным и включает как экспериментальную, так и клиническую части. Работа проводилась в Центре регенеративной медицины и кардиохирургическом отделении Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2015–2025 гг.

Пациенты, включённые в клиническую часть исследования, проходили стандартное для кардиохирургического профиля предоперационное обследование: сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы диагностики (электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография (КТ)/магнитно-резонансная томография (МРТ), ангиография по показаниям). Оценка результатов проводилась до операции, при выписке, через 1, 3, 6, 12 месяцев, далее ежегодно.

Часть I. Экспериментальное исследование

В качестве исходного биологического материала использовался перикард, изъятый у трупных доноров (n = 50, 30 мужчин, 20 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст – 43,4 ± 10,2 года).

Для сравнительного анализа эффективности различных протоколов децеллюляризации было сформировано пять экспериментальных групп, каждая из которых включала по 10 образцов перикарда (общее число – 50). Четыре группы

соответствовали различным протоколам децеллюляризации, пятая использовалась в качестве контроля (нативный перикард без децеллюляризации):

I группа – Ионно-детергентный протокол (додецилсульфат натрия (SDS) + этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA) + этанол): перикардиальная ткань инкубировалась в 0,1 % растворе SDS с 7 ммоль/л EDTA в фосфатно-солевом буфере (PBS) (pH 7,4) при +22-25 °C в течение 24 часов с последующей обработкой 70 % этанолом (24 часа) и промыванием в 0,9 % растворе NaCl при +4 °C в течение 10 суток (n = 10);

II группа – Осмотический лизис с дезоксирибонуклеазой I (DNase I): образцы перикарда подвергались инкубации в 2 моль/л растворе хлорида натрия (NaCl) при +37 °C в течение 2,5 часов, затем обрабатывались DNase I (0,2 мг/мл в Mg^{2+}-содержащем буфере, pH 7,4) при +37 °C в течение 1 часа. Промывание проводили стерильной водой и PBS (n = 10);

III группа – TRICOL-протокол (октилфенолполиэтиленгликоль (Triton X-100) + деоксихолат + Benzonase): ткань обрабатывали чередующимися гипо- и гипертоническими буферами, затем инкубировали в смеси 0,1 % Triton X-100 и 10 ммоль/л деоксихолата натрия (24 часа, 37 °C). Далее применяли Benzonase (1500 ЕД/мл, 37 °C, 48 часов) (n = 10);

IV группа – Низкодозный SDS-протокол с PIPES-буфером (пиперазин-N,N′-бис(2-этансульфоновая кислота)): перикард инкубировали в PIPES-буфере (8 ммоль/л, pH 6,8) с 1 моль/л NaCl и 25 мМ EDTA (15 часов, 37 °C), затем в 0,05 % SDS в PBS с аналогичным составом (7 часов, 37 °C). Промывание проводили в PBS с 10–12 % FBS в течение суток (n = 10).

V группа – Контрольная группа: нативный перикард, без обработки (n = 10)

Оценивали морфологические, биохимические и механические свойства биоматериала. Выполняли гистологическое исследование, определяли прочность на разрыв, модуль упругости и плотность ткани.

Также была проведена экспериментальная оценка физико-механических свойств как нативного, так и децеллюляризированного перикарда, подвергнутого

различным методам обработки. Для моделирования клинически релевантных условий использовались стендовые установки с воспроизведением физиологических параметров гемодинамики.

Сформированные из исследуемого материала створки клапанов были имплантированы в корень аорты свиней на моделе wet lab. Для каждой из сравнительных групп (в зависимости от протокола децеллюляризации) было подготовлено по 3 биомодели с реконструированным аортальным корнем. Имплантация осуществлялась с формированием трёхстворчатой конфигурации из трёх симметричных створок, сформированных математическим расчётным путём. Изготовление и формирование створок осуществлялось на основе методологии, описанной в кандидатской диссертации Ткачёва М.И., посвящённой исследованию технологии моделирования створок математическим расчётным методом («Протезирование аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов») [202].

Полученные образцы были протестированы на стенде ИК на пульс-дупликаторе (Vivitro Labs, Канада). В рамках испытаний анализировались средний трансаортальный градиент давления, объём и фракция регургитации, эффективная площадь отверстия, энергетические потери при закрытии и утечке, суммарные энергетические потери (в абсолютных и относительных значениях), коэффициент полезного действия клапана.

Распределение материала внутри каждой экспериментальной группы представлено на Рисунке 1. Из 10 экземпляров перикарда 5 использовали для механических испытаний, 3 других – для изготовления трёхстворчатых клапанов и последующего гидродинамического исследования. От всех 10 экземпляров выделяли фрагменты для гистологического и биохимического контроля.

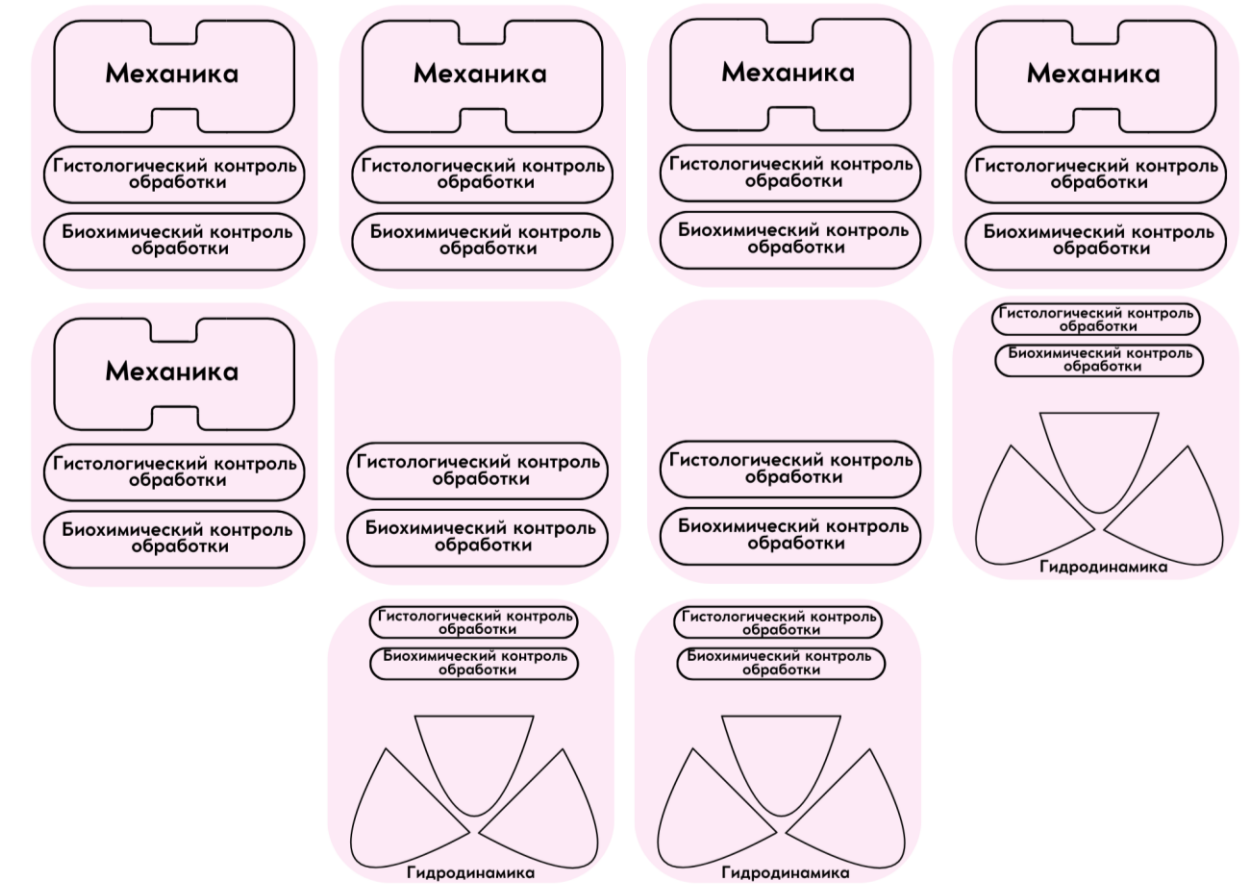


Рисунок 1 – Количественное распределение перикарда по направлениям и методам в экспериментальной части работы

Часть II. Клиническое исследование. Имплантация гомографтов в аортальную позицию

В данную часть исследования было включено 135 пациентов с заболеваниями АК, проходившие лечение в кардиохирургическом отделении Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета. Пациенты распределены на 4 группы в зависимости от применённой хирургической методики:

I группа – имплантация аортального гомографта (n = 19);

II группа – протезирование с использованием клапан-содержащего кондуита с механическим протезом (операция Bentall; n = 67);

III группа – имплантация лёгочного аутографта (операция Ross; n = 24);

IV группа – имплантация "Русского кондуита" (аутологичный перикард + синтетический сосудистый протез; n = 25).

Проводилась оценка интраоперационных показателей, послеоперационного течения, отдалённых результатов лечения, гемодинамических характеристик (по данным ЭхоКГ), частоты осложнений и выживаемости.

Общая характеристика пациентов

Средний возраст пациентов (n = 135) составил 51,8 ± 14,3 лет (18–75 лет). Преобладали мужчины – 120 (88,9 %) человек, женщин было 15 человек (11,1 %).

Средняя площадь поверхности тела – 1,99 ± 0,18 м² (1,66–2,79 м²). Индекс массы тела – 26,5 ± 4,7 кг/м² (14,5–51,4 кг/м²).

Демографические и антропометрические данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Демографические и антропометрические характеристики пациентов, включённых в исследование

Параметры		**Пациенты в исследовании (n = 135)**
Пол	Мужской, n(%)	120 (88,9)
	Женский, n (%)	15 (11,1)
Возраст, лет, M ± SD		51,8 ± 14,3
ИМТ, кг/м^2, M ± SD		26,5 ± 4,7
ППТ, м^2, M ± SD		1,99 ± 0,18
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела		

Среди пациентов, включённых в исследование (n = 135), отмечался широкий спектр сопутствующей патологии. Наиболее часто встречались АГ (45,9 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (45,2 %), двустворчатый АК (35,5 %) и нарушения ритма сердца (НРС) (23,7 %). Курение было зафиксировано у 27,4 % пациентов. У части больных также выявлены ишемическая болезнь сердца (ИБС) (8,15 %), выраженный атеросклероз (атеросклеротическая бляшка (АСБ) >50 %) (13,3 %), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) (9,6 %), хроническая болезнь почек (ХБП) (8,9 %), патология дыхательной системы (хроническая

обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА)) (17,8 %), ИЭ (9,6 %) и перенесённые операции на сердце (11,8 %). Признаки соединительнотканной дисплазии зарегистрированы у 8,9 %, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе – у 4,4 % пациентов.

Подробные данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Предоперационные сопутствующие заболевания всех пациентов, включённых в исследование

Параметры	Пациенты в исследовании (n = 135)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	11 (8,15)
Наличие АСБ более 50 % в любом сосудистом бассейне, n (%)	18 (13,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	62 (45,9)
Соединительнотканная дисплазия, n (%)	12 (8,9)
Двустворчатый аортальный клапан, n (%)	48 (35,5)
Предшествующая операция на сердце, n (%)	16 (11,8)
Наличие нарушения ритма сердца, n (%)	32 (23,7)
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (4,4)
Хроническая болезнь почек, n (%)	12 (8,9)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	13 (9,6)
Заболевания легких (ХОБЛ, БА), n (%)	24 (17,8)
Заболевания желудочно-кишечного-тракта, n (%)	61 (45,2)
Курение, n (%)	37 (27,4)
Инфекционный эндокардит, n (%)	13 (9,6)
Примечание: АСБ – атеросклеротическая бляшка; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма	

В Таблице 5 представлены обобщённые результаты ЭхоКГ у пациентов из всех групп. Указаны основные структурные и функциональные показатели сердца, включая данные по АК.

Таблица 5 – Показатели эхокардиографии всех пациентов до хирургического вмешательства

Параметры	Пациенты в исследовании (n = 135)
КДР, см, M ± SD	5,9 ± 0,9
КДР/ППТ, см/м^2, M ± SD	3,0 ± 0,5
КДО, мл, M ± SD	174 ± 65
КДО/ППТ, мл/м^2, M ± SD	88 ± 33
МЖП, см, M ± SD	1,20 ± 0,25
ЗСЛЖ, см, M ± SD	1,01 ± 0,15
ММЛЖ, г, M ± SD	287 ± 102
ММЛЖ/ППТ, г/м^2, M ± SD	144 ± 49
ФВ, %, M ± SD	57,3 ± 7,4
Фиброзное кольцо АК, см, M ± SD	2,70 ± 0,42
Синусы Вальсальвы, см, M ± SD	4,54 ± 0,93
Восходящая аорта, см, M ± SD	4,90 ± 1,08
Максимальная скорость на АК, см/с, M ± SD	259 ± 99
Пиковый градиент на АК, мм рт.ст., M ± SD	35,5 ± 27,7
Средний градиент на АК, мм рт.ст., M ± SD	20,5± 18,7
Аортальный стеноз ≥ 2 степени, n (%)	19 (14,1)
Аортальная недостаточность ≥ 2 степени, n (%)	16 (11,8)
Аортальный стеноз и недостаточность ≥ 2 степени, n (%)	100 (74,1)
Лёгочная гипертензия, n (%)	61 (45,2)
Примечание: КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; ППТ – площадь поверхности тела; КДО – конечный диастолический объём; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса; АК – аортальный клапан	

С целью получения референсных значений для сравнения с аортальными и митральными гомографтами в митральной и трикуспидальной позиции в

исследование были включены 68 здоровых добровольцев (35 - мужского пола, 33 – женского пола; средний возраст составил 54,5 ± 13,1 лет). Клинические и эхокардиографические данные приведены в Таблице 6.

Таблица 6 – Клинические и эхокардиографические характеристики здоровых добровольцев

Параметр		Здоровые добровольцы (n = 68)
Возраст, лет M ± SD (min – max)		54,5 ± 13,1 (18 – 78)
Пол	Мужской, n (%)	35 (51)
	Женский, n (%)	33 (49)
Вес, кг, M ± SD (min – max)		81,6 ± 19,8 (45 – 128)
Рост, см, M ± SD (min – max)		168,7 ± 9,6 (151 – 190)
ППТ, $м^2$, M ± SD (min – max)		1,91 ± 0,2 (1,44 – 2,46)
ИМТ, $кг/м^2$, M ± SD (min – max)		28,5 ± 6,1 (17,3 – 45,3)
КДР/ ППТ,$см/м^2$, M ± SD		2,6 ± 0,3
КСР/ ППТ, $см/м^2$, M ± SD		1,9 ± 0,3
МЖП, см, M ± SD		0,9 ± 0,1
ЗСЛЖ, см, M ± SD		0,9 ± 0,1
ММЛЖ/ППТ, $г/м^2$, M ± SD		114 ± 28
КДО/ППТ, $мл/м^2$, M ± SD		49 ± 14
КСО/ППТ, $мл/м^2$, M ± SD		20 ± 9
ФВ, %, M ± SD		59 ± 7
Синусы Вальсальвы, см, M ± SD		3,2 ± 0,3
Восходящая аорта, см, M ± SD		3,4 ± 0,4

Продолжение Таблицы 6

ЛП КСР/ ППТ, см/м^2, M ± SD	2,0 ± 0,3
Объём ЛП/ППТ, мл м^2, M ± SD	32 ± 9
Объём ПП/ППТ, мл м^2, M ± SD	24 ± 7
АК степень регургитации, M ± SD	0,25 ± 0,4
АК максимальная скорость, см\с, M ± SD	128 ± 37
АК пиковый градиент, мм рт.ст., M ± SD	7,7 ± 4,6
АК средний градиент, мм рт.ст., M ± SD	3,8 ± 2,3
МК степень регургитации, M ± SD	0,9 ± 0,5
МК пиковый градиент, мм рт.ст., M ± SD	2,4 ± 0,8
МК средний градиент, мм рт.ст., M ± SD	1,1 ± 0,5
ТК степень регургитации, M ± SD	0,8 ± 0,5
ТК пиковый градиент, мм рт.ст., M ± SD	3,2 ± 1,1
ТК средний градиент, мм рт.ст., M ± SD	1,2 ± 0,5
Примечание: ППТ – площадь поверхности тела; ИМТ – индекс массы тела; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР – конечный систолический размер левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; КДО – конечный диастолический объём; КСО – конечный систолический объём; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; АК – аортальный клапан; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан	

Часть III. Клиническое исследование. Имплантация гомографтов в другие клапанные и анатомические позиции

В данную часть исследования включены пациенты, которым выполнялась имплантация гомографтов в различных анатомических и клапанных позициях, помимо ранее упомянутой аортальной позиции. В исследование вошло 25 пациентов с различными нозологическими формами, которым выполнялись

хирургические вмешательства с использованием гомографтов, имплантированных в митральную и трикуспидальную позицию, а также случаи реконструкции крупных сосудов и комбинированных поражений.

Исследование 1. Митральная позиция

В исследование включено 4 пациента (2 мужчин, 2 женщин; средний возраст 47,5 ± 11,6 лет), которым был имплантирован МГ в митральную позицию. Оценивались функциональные характеристики имплантированного гомографта, отдалённые результаты и осложнения.

Исследование 2. Трикуспидальная позиция

Включены 10 пациентов с трикуспидальной патологией (6 мужчин, 4 женщин; средний возраст 44,3 ± 15,3 лет), которым МГ был имплантирован в трикуспидальную позицию. Оценивались функциональные характеристики имплантированного гомографта, отдалённые результаты и осложнения.

Исследование 3. Сосудистые гомографты при инфекции

В исследование включены 6 пациентов (6 мужчин; средний возраст 62,5 ± 5 лет), перенёсших инфекционные осложнения после имплантации сосудистых протезов для коррекции аорто-бедренного поражения. Всем пациентам выполнена хирургическая санация с резекцией инфицированных участков и последующей реконструкцией с использованием сосудистых гомографтов. Также в данный подраздел включен 1 пациент после имплантации стент-графта в нисходящую грудную аорту.

Исследование 4. Уникальные клинические случаи

В описание включены 4 пациента. У 2 из них с ИЭ выполнена аорто-митральная реконструкция с использованием комбинированного аорто-митрального гомографта. Оценивались функциональные характеристики имплантированной конструкции и отдалённые результаты лечения.

У третьего пациента выполнена резекция опухоли с реконструкцией стенки предсердия гомографтом, у четвёртого – замещение нижней полой вены лёгочным гомографтом.

2.2 Критерии включения, невключения и исключения пациентов

2.2.1 Критерии включения, невключения и исключения доноров гомологичного перикарда и перикарда в исследование

Критерии включения, невключения и исключения доноров гомологичного перикарда

Перикард для децеллюляризации изымали в прозектурных отделениях в соответствии с действующими нормативными документами и международными требованиями к работе с донорскими тканями. Отбор доноров проводили по следующим критериям: возраст 18–55 лет на момент констатации смерти, наличие полной медицинской документации (прижизненной и посмертной), отсутствие системных заболеваний соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса–Данлоса, системная красная волчанка, склеродермия и др.), инфекционных заболеваний (ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис, туберкулёз, сепсис и др.), а также воспалительных заболеваний сердца и перикарда (перикардит, миокардит, эндокардит, васкулит и др.), подтверждённое по данным анамнеза и посмертного исследования.

Допускались доноры с ненасильственными и неинфекционными причинами смерти (ОНМК, острая сердечная недостаточность без признаков гидро-/гемоперикарда, внезапная сердечная смерть, ТЭО, другие неинфекционные соматические состояния). У доноров, смерть которых являлась предметом судебно-медицинской экспертизы, забор перикарда для трансплантационных целей не осуществлялся.

К изъятию допускались перикарды доноров, не перенёсших в анамнезе хирургических вмешательств на сердце, перикарде, органах грудной полости или магистральных сосудах, способных вызвать механическое, термическое или иное структурное повреждение париетального перикарда.

Интервал от констатации смерти до забора перикарда не превышал 48 часов. Забор и транспортировка выполнялись в стерильных условиях с соблюдением

температурного режима и мер, предотвращающих контаминацию и деградацию ткани. Изъятие донорских тканей выполнялось в соответствии с законодательством Российской Федерации, в том числе Законом Российской Федерации от 22 декабря 1992 г. № 4180-I «О трансплантации органов и (или) тканей человека» [203].

Критерии невключения и исключения гомологичного перикарда после изъятия

После изъятия перикард оценивали макроскопически, морфологически и гистологически для определения пригодности к децеллюляризации и дальнейшему использованию.

Не использовали образцы с макроскопическими дефектами: механические повреждения (надрывы, перфорации, следы инструментов, термические изменения), выраженная неоднородность или истончение ткани, признаки аутолиза или некроза (изменение цвета, рыхлая структура, повышенная ломкость), а также фиброз, кальциноз и другие изменения, снижающие эластичность ткани.

По данным гистологии исключали образцы с воспалительной инфильтрацией, нарушением структуры коллагенового каркаса, кальцификацией, фибриноидным некрозом, патологической сосудистой пролиферацией и признаками микробной или грибковой контаминации (включая окраску по Граму и PAS-реакцию). Наличие остаточных клеточных ядер после децеллюляризации учитывали как показатель эффективности удаления клеточного материала и не использовали как основание для исключения образцов из сравнительного анализа.

2.2.2 Критерии включения, невключения и исключения пациентов в клиническую часть исследования

Клиническая часть исследования включала 160 пациентов. Основную сравнительную выборку составили 135 пациентов, перенёсших операции на корне аорты: имплантацию аортального гомографта, операцию Bentall, операцию Ross или имплантацию русского кондуита. Дополнительные серии включали 25

пациентов с другими вариантами применения гомографтов и анализировались отдельно. Ограничение на сопутствующие хирургические вмешательства относилось только к основной сравнительной выборке и не распространялось на дополнительные серии, включавшие комбинированные реконструкции.

Критерии включения пациентов

1. Наличие показаний к хирургической коррекции клапанной патологии у пациентов с клапанной болезнью сердца определялось в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) [204].
2. Пациенты любого пола и старше 18 лет.
3. Пациенты, оперированные первично или повторно по поводу: клапанной патологии сердца (изолированной или сочетанной); заболеваний сосудистого русла, в том числе в сочетании с поражением коронарных и некардиальных сосудов; сопутствующей патологии восходящей аорты; иных анатомических или функциональных поражений клапанного аппарата.
4. Наличие информированного добровольного согласия на соответствующее хирургическое вмешательство и участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов

1. Ожидаемая продолжительность жизни пациента менее 2 лет, определяемая на основании клинико-инструментальной оценки и решения консилиума врачей.
2. Необходимость дополнительного хирургического вмешательства, не предусмотренного одной из четырёх сравниваемых методик, – для основной сравнительной выборки из 135 пациентов.
3. Психические или когнитивные расстройства, затрудняющие выполнение протокола исследования.
4. Коагулопатии и другие состояния, сопровождающиеся неконтролируемым кровотечением.

5. Хроническая почечная недостаточность терминальная с уровнем клубочковой фильтрации (скорость клубочковой фильтрации, СКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м².

6. Инфаркт миокарда или ОНМК в течение 3 месяцев до планируемой операции.

7. Беременность.

8. Тяжёлое общее состояние пациента, не позволяющее проведение хирургического вмешательства.

9. Отказ от участия в исследовании на этапе включения.

Критерии исключения из исследования

1. Отказ пациента от дальнейшего участия на любом этапе наблюдения.

2.3 Контрольные точки исследования

2.3.1 Контрольные точки экспериментальной части исследования

Первичные конечные точки:

1. Сохранение морфоархитектоники волокон соединительной ткани (по результатам гистологического и морфометрического анализа).

2. Содержание кальция и фосфора в образцах после инкубации в кальцифицирующей среде через 4 и 8 недель

Вторичные конечные точки:

1. Функциональная состоятельность клапанов, сформированных из гомоперикарда, при стендовом тестировании (гемодинамическая эффективность, устойчивость к нагрузке, фракция регургитации при гидродинамическом испытании).

2. Сохранность механической прочности децеллюляризованного перикарда (предел прочности при растяжении, модуль упругости).

2.3.2 Контрольные точки клинической части исследования

Первичные конечные точки:

1. Госпитальная летальность после хирургического вмешательства.
2. Отдалённая общая выживаемость пациентов.
3. Свобода от повторных вмешательств (реопераций) на ранее имплантированном клапанном или сосудистом гомографте.
4. Функциональная состоятельность клапанного или сосудистого гомографта (по данным ЭхоКГ, КТ, ангиографии и клинической оценки).
5. Частота развития тромбозов в зоне клапанного или сосудистого гомографта.
6. Несостоятельность сосудистых анастомозов с формированием ложных аневризм.
7. Инфекционные осложнения, связанные с гомографтом (включая протез-ассоциированный эндокардит или инфицирование сосудистого гомографта).

Вторичные конечные точки:

1. Частота госпитальных послеоперационных осложнений.
2. Развитие сосудистых событий в артериальных бассейнах сердца, головного мозга, почек, кишечника и нижних конечностей.
3. Продолжительность ИМ, времени ИК.
4. Объём кровопотери.
5. Пиковый и средний градиенты давления на уровне имплантированного гомографта (по данным ЭхоКГ).
6. Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРиИТ) и в стационаре.

2.4 Этапы и методы экспериментального исследования

Дизайн экспериментальной части исследования по децеллюляризации гомологичного перикарда представлен на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн экспериментальной части исследования по децеллюляризации гомологичного перикарда

1. Изъятие париетального перикарда осуществляется после удаления передней поверхности грудной клетки и предшествует изъятию органокомплекса.

С учётом возможных морфофункциональных различий перикарда у мужчин и женщин и влияния возраста на структуру ткани, половой и возрастной состав выборки был подобран для минимизации систематических смещений. Детальный морфометрический анализ половых и возрастных различий толщины, плотности и структуры перикарда не проводился.

Забор ткани выполняли с передней поверхности перикардиального мешка. Точные размеры и форма фрагментов не фиксировались; ориентировались на анатомические ориентиры. Объём забираемого участка стандартизировали визуально, используя в качестве условного ориентира расстояние от кончика указательного пальца до основания большого пальца оператора.

Во время патологоанатомического вскрытия париетальный перикард отслаивается и пересекается спереди и сверху в области верхнего аортального кармана до перехода в адвентицию верхней полой вены, аорты и легочного ствола.

Латерально перикард отделяется слева в зонах перехода в адвентицию легочных вен и в области карманов легочных вен, с правой стороны – в области перехода в адвентицию нижней полой вены. В нижней передней части пересечение проводится ниже косого синуса перикарда.

Далее сформированный лоскут париетального перикарда фиксируется в растянутом положении с помощью инъекционных игл на плоской поверхности этиленвинилацетатной пластины для стабилизации формы. Шероховатая, обращённая наружу поверхность париетального перикарда подвергалась тщательной первичной очистке, включающей удаление жировой клетчатки и остатков париетальной плевры.

После первичной обработки ткань помещается в герметичный zip-пакет (ВИХРЬ, Nasco Whirl-Pak, США) с 0,1 моль/л PBS (Дульбекко, НПП «ПанЭко», Россия) и в течение 20-30 минут транспортируется в лабораторию Научно-исследовательского центра Сеченовского университета (Центр регенеративной медицины) для проведения последующих этапов обработки.

2. Обработка гомологичного перикарда в лабораторных условиях

Процесс децеллюляризации инициируется не позднее чем через 6 часов после изъятия перикарда. В течение данного временного промежутка биоматериал хранится в 0,1 моль/л PBS (Дульбекко, НПП «ПанЭко», Россия) при температуре +4 °C в пластиковом контейнере 220 мл с герметичной крышкой (контейнер для образцов Falcon, «Corning Inc.», США)

Данный этап включает несколько последовательных стадий:

Шаг 1. Удаление избыточных тканей. Перикард фиксировали на платформе с отверстиями по периметру с использованием нити Ethibond 2-0 (Ethicon, США). Далее выполняли удаление избыточных тканей (соединительная ткань, жировая клетчатка) с помощью прямых сосудистых ножниц 180 мм (J-22-181, Surgicon, Пакистан) и 160 мм (FD016R, Aesculap/B. Braun, Германия).

Шаг 2. Антисептическая обработка. Очищенный гомоперикард помещается в раствор 10 % повидон-йода («Бетадин», ЗАО «Эгис», Венгрия) на протяжении 20 минут в прямоугольном нержавеющем лотке (размеры ЛМПр-200 × 250 мм). После экспозиции проводится трёхкратное промывание в 0,9 % физиологическом растворе NaCl, каждая промывка длится по 10 минут с заменой раствора.

Шаг 3. Децеллюляризация ткани. Для получения экспериментальных образцов предполагалось проведение различных вариантов химико-биологической обработки ткани гомологичного происхождения с целью удаления клеточных элементов и их компонентов. В данном разделе представлена методология выполнения всех протоколов децеллюляризации, ранее описанных в подразделе 2.1 «Дизайн исследования».

I группа – Ионно-детергентный протокол (SDS + EDTA + этанол). Перикардиальная ткань инкубировалась в 0,1 % SDS и 7 ммоль/л EDTA в PBS при уровне pH 7,4 при комнатной температуре (+22-25 °C) в течение 24 часов. Объём рабочего раствора составлял 50 мл на каждый образец ткани. Инкубация проводилась в герметичных пробирках типа Фалькон (50 мл, «Accumax», Индия) на орбитальном шейкере (MX100-4A, «Allsheng», Китай) со скоростью 100 об/мин. Затем образцы промывали в 70 % растворе этанола (96 % этанол, разведённый стерильной дистиллированной водой) объёмом 30 мл на пробу, при комнатной температуре в течение 24 часов с целью дегидратации, удаления липидов и частичной стерилизации. Финальный этап включал промывание в 0,9 % физиологическом растворе NaCl объёмом 50 мл, при температуре +4 °C в течение 10 суток. Раствор заменяли ежедневно, промывание осуществлялось под мягкой агитацией (50 об/мин).

II группа – Осмотический лизис с DNase I. Образцы перикарда подвергались инкубации в 2 моль/л растворе NaCl предварительно подогретом до 37 °C, в объёме 50 мл. Инкубация проводилась в течение 2,5 часов при мягкой агитации (100 об/мин) в герметичных пробирках типа Фалькон (50 мл, «Accumax», Индия) на орбитальном шейкере (MX100-4A, «Allsheng», Китай).

После завершения осмотической стадии ткань промывали в изотоническом PBS (при pH 7,4) в течение 30 минут, затем переносили в раствор, содержащий DNase I (0,2 мг/мл), $MgCl_2$ (5 ммоль/л) и $CaCl_2$ (1 ммоль/л) в буферной среде (Tris-HCl, pH 7,4). Инкубация с нуклеазой проводилась при +37 °C в течение 1 часа на орбитальном шейкере (MX100-4A, «Allsheng», Китай) (100 об/мин). Окончательное промывание выполнялось стерильной дистиллированной водой и PBS в течение 12 часов с тремя сменами раствора через равномерные промежутки времени. Образцы хранились при +4 °C в стерильном растворе PBS до момента анализа.

III группа – TRICOL-протокол (Triton X-100 + деоксихолат + Benzonase). На первом этапе образцы перикарда инкубировали последовательно в гипотоническом растворе Tris-HCl (0,1 моль/л при pH 8,0) и гипертоническом растворе NaCl (1 моль/л) по 1 часу каждый, при температуре +37 °C и агитации 80–100 об/мин. Буферные среды фильтровались через 0,22 мкм мембраны (GVS Life Sciences, Италия). Затем ткань переносили в раствор, содержащий 0,1 % Triton X-100 (Merck, Германия) и 10 ммоль/л деоксихолата натрия, в PBS (pH 7,4), и инкубировали в течение 24 часов при +37 °C на орбитальном шейкере (MX100-4A, «Allsheng», Китай) (100 об/мин). После промывания в PBS в течение 1 часа, осуществлялась ферментативная деградация нуклеиновых кислот с использованием Benzonase (Merck, США) в концентрации 1500 ЕД/мл в буфере с Mg^{2+} ($MgCl_2$ 2 ммоль/л) при +37 °C в течение 48 часов. Объём раствора составлял 50 мл на образец. Завершали протокол трёхкратным промыванием PBS с добавлением антибиотиков (пенициллин 100 ЕД/мл + стрептомицин 100 мкг/мл) (Capricorn Scientific, Германия), с последующим хранением при +4 °C в стерильном PBS до дальнейшего использования.

IV группа – Низкодозный SDS-протокол с PIPES-буфером: буфер PIPES (8 ммоль/л при pH 6,8), содержащий 1 моль/л NaCl и 25 ммоль/л EDTA, в объёме 50 мл. Инкубация осуществлялась в течение 15 часов при +37 °C с мягким перемешиванием (80 об/мин). После этого ткань переносили в раствор, содержащий 0,05 % SDS в PBS, обогащённый теми же концентрациями NaCl и

EDTA, и инкубировали дополнительно 7 часов при 37 °C. Для удаления остатков детергентов образцы промывали в PBS, содержащем 10–12 % фетальную бычью сыворотку (FBS; Gibco, Бразилия), в течение 24 часов, с двумя сменами среды. После промывания образцы хранили при +4 °C в стерильном PBS до дальнейшего использования.

V группа – **Контрольная группа.** После проведения механической очистки ткани осуществлялась трёхкратная промывка в PBS при pH 7,4, содержащем антибиотики: пенициллин (100 ЕД/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл) (Capricorn Scientific, Германия). После завершения процедуры образцы сохранялись при температуре +4 °C в стерильном растворе PBS до момента последующего использования. Образцы контрольной группы не подвергали воздействию реагентов, предусмотренных протоколами децеллюляризации I–IV групп.

Критерием эффективности этапов являлось отсутствие клеточных элементов при гистологическом исследовании при сохранности коллагеновых и эластиновых волокон.

Все последующие исследования (гистологическое окрашивание, количественное определение ДНК и коллагена, механические испытания) выполняли на образцах из одного участка перикарда, разделённого на части для разных видов анализа.

Шаг 4. Гистологический контроль обработки. Перед заливкой в парафин образцы фиксировали в 4 % растворе формалина (HistoSafe, «БиоВитрум», Россия) в течение не менее 24 часов, после чего промывали в холодной проточной воде не менее 6 часов. Далее осуществляли ступенчатую дегидратацию в возрастающих концентрациях этанола по следующей схеме: 50 % – 4 – 6 ч, 60 % – 4 – 6 ч, 70 % – 8 – 12 ч, 80 % – 8 – 12 ч, 90 % – 8–12 ч, 96 % – 12 – 24 ч. После обезвоживания проводили диафанизацию (просветление) образцов в ксилоле, а затем их пропитывали парафином при температуре +58-60 °C. Полученные таким образом образцы заливали в парафиновые блоки, из которых с помощью микротома (HM 430, Thermo Fisher Scientific, США) изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 4 мкм для последующего микроскопического анализа.

Для морфологического исследования серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Вейгерта–Ван-Гизона, пикросириусом красным, орсеином и толуидиновым синим. Для общей морфологической оценки применяли стандартное гематоксилин-эозиновое окрашивание. Срезы окрашивали в гематоксилин Майера (0,5 %) в течение 5 минут, затем промывали дистиллированной водой. Дифференцировку проводили в 1 % растворе гидроксида лития (LiOH) в течение 30 секунд. Для «синевки» использовали слабощелочной буферный раствор борной кислоты (0,1 % при pH 8,3) с выдержкой 3 минуты. Контрастную окраску цитоплазмы выполняли 0,5 % раствором эозина Y в течение 30 секунд. После окрашивания срезы последовательно дегидратировали в этаноле концентрацией 70 %, 96 % и 100 % (по 2 минуты на каждой ступени), просветляли в орто-ксилоле (5 минут) и монтировали в канадском бальзаме.

Для оценки состояния внеклеточного матрикса и структурной организации соединительной ткани использовали модифицированный метод Вейгерт–Ван-Гизона. Срезы окрашивали гематоксилином Вейгерт (1 % гематоксилин с 1 % железным купоросом) в течение 10 минут, затем промывали водой. Обрабатывали 1 % раствором пикриновой кислоты в течение 2 минут, после чего окрашивали 1 % раствором кислого фуксина (при pH 2,5) в течение 5 минут. Далее срезы дегидратировали в этаноле (70 %, 96 %, 100 %, по 2 минуты на каждой концентрации), просветляли в орто-ксилоле (5 минут) и монтировали в канадском бальзаме. При данном окрашивании коллагеновые волокна окрашиваются в красный цвет, мышечные элементы – в жёлтый, эластические волокна – в коричнево-жёлтый.

Дополнительную гистохимическую оценку внеклеточного матрикса проводили на серийных срезах. Окрашивание пикросириусом красным применяли для визуализации коллагеновых волокон, орсеином – для оценки эластических волокон, толуидиновым синим – для оценки компонентов основного вещества соединительной ткани.

Микроскопию окрашенных препаратов осуществляли в проходящем свете с использованием оптического микроскопа (DM2000, Leica, Германия) при увеличениях ×50, ×100, ×200 и ×400. Для оценки структурной сохранности внеклеточного матрикса анализировали морфологическую целостность коллагеновых и эластиновых волокон, фрагменты клеточных ядер. Фотодокументация проводилась с использованием цифровой камеры (ICC50 HD, Leica, Германия) и программного обеспечения (Leica Application Suite, Leica, Германия).

Морфометрическое исследование проводили на трёх несмежных срезах каждого донорского образца. На каждом срезе анализировали пять неперекрывающихся полей зрения при увеличении ×200. Поля отбирали систематически по всей доступной площади ткани, начиная со случайно выбранного участка. Участки со складками, разрывами и другими артефактами изготовления препарата исключали. Площадь ткани в каждом поле определяли по изображениям, откалиброванным с использованием объект-микрометра, и выражали в мм². Плотность остаточных клеточных элементов рассчитывали как отношение суммарного числа клеток с различимыми ядрами к суммарной площади исследованной ткани.

Коллагеновые волокна оценивали на препаратах, окрашенных пикросириусом красным, эластические – на препаратах, окрашенных орсеином. Для каждого образца долю площади коллагеновых и эластических волокон определяли путём ручного очерчивания соответствующих окрашенных участков на цифровых микрофотографиях с последующим измерением их площади. Показатель рассчитывали как отношение площади выделенных волокон к площади анализируемой ткани. Долю площади рассчитывали как отношение суммарной площади окрашенных волокон к суммарной площади анализируемой ткани. Относительную площадь волокон выражали в процентах от среднего значения контрольной группы нативного перикарда, принятого за 100 %. Показатель характеризовал относительную площадь окрашенных волокон и не

использовался для определения общего содержания коллагена или эластина в ткани.

Архитектонику внеклеточного матрикса оценивали по четырёхуровневой шкале: 0 баллов – выраженная дезорганизация с утратой различимой структуры пучков; 1 балл – распространённая фрагментация и разрыхление с выраженным нарушением организации пучков; 2 балла – сохранение общей организации пучков при наличии локальных участков фрагментации или разрыхления; 3 балла – сохранённая организация пучков без выявляемой фрагментации и выраженного разрыхления. Оценку выполнял один специалист. Для каждого донорского образца рассчитывали средний балл по исследованным полям зрения. Независимой биологической единицей считали донорский образец; поля зрения и срезы рассматривали как повторные измерения внутри образца. Групповые показатели представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения индивидуальных результатов донорских образцов.

Для дополнительной качественной визуализации структуры поверхности гомологичного перикарда использовали сканирующие электронные микрофотографии образцов после различных протоколов обработки и нативной ткани. Оценка эффективности децеллюляризации основывалась на результатах гистологического исследования и определения содержания остаточной ДНК.

3. Биохимический контроль обработки.

Шаг 1. Оценка содержания ДНК. Выделение ДНК из образцов перикарда до и после децеллюляризации осуществляли с использованием коммерческого набора (QIAamp DNA Mini Kit, Qiagen, Германия). Исходно ткани подвергали лиофильной сушке. После для выделения ДНК использовали по 5 мг сухой массы каждого образца. Образцы инкубировали в 200 мкл буфера ATL с протеиназой К при +56 °С в течение 24 часов. Далее полученный лизат пропускали через аффинные колонки, с последующей двухкратной элюцией ДНК двумя порциями по 200 мкл. Количество выделенной ДНК определяли с помощью флуоресцентного анализа с использованием набора PreciseGreen (Lumiprobe, США) и многорежимного микропланшетного ридера Triad (Dynex Technologies,

США). Содержание ДНК в децеллюляризованных образцах сравнивали с нативными тканями, результаты выражали в нг ДНК на мг сухой массы ткани, а также рассчитывали процентное отношение.

Для подтверждения наличия и оценки качества ДНК выполняли электрофорез в агарозном геле (0,8 % в 1× ТАЕ буфере). Агарозную смесь нагревали до полного растворения, затем в раствор добавляли 5 мкл красителя SYBR Safe (Thermo Fisher Scientific, США), аккуратно перемешивали и заливали в форму до полимеризации. Образцы смешивали с 6× загрузочным буфером и загружали по 20 мкл в лунки геля. Электрофорез проводили при напряжении 120 В в течение 30 – 40 минут в 1× ТАЕ буфере. В качестве маркера молекулярного веса использовали стандартный ДНК-маркер. Визуализацию ДНК-фрагментов осуществляли под ультрафиолетовым излучением.

Шаг 2. Оценка жизнеспособности клеток. Цитотоксичность экстрактов децеллюляризованного перикарда оценивали методом in vitro в соответствии с рекомендациями стандарта ISO 10993 [205]. Для получения экстрактов перикард предварительно промывали четыре раза, после чего 100 мг/мл материала инкубировали в среде культивирования (DMEM, дополненная 10 % фетальной бычьей сывороткой и антибиотиками: пенициллин, стрептомицин, амфотерицин В по 1 %) при +37 °С в течение 24 часов с постоянным перемешиванием. Клетки фибробластов 3T3-J2 высевали в 96-луночные планшеты и выращивали до субконфлюэнтного состояния в условиях инкубатора (+37 °С, 5 % CO_2). Культуру промывали и заменяли среду на профильтрованные экстракты DPM, после чего инкубировали 24 часа. Далее оценивали метаболическую активность клеток с помощью WST-1 теста, инкубируя с реагентом 3 часа согласно инструкции производителя. Абсорбцию измеряли при длине волны 450 нм с коррекцией на 680 нм на микропланшетном спектрофотометре (Epoch, BioTek Instruments Inc., США). Отрицательным контролем служили клетки 3T3-J2, культивируемые в той же среде без экстракта перикарда; их метаболическую активность принимали за 100%. Отдельной группой сравнения служил экстракт нативного перикарда (группа V). Метаболическую активность клеток после воздействия каждого

экстракта выражали в процентах относительно отрицательного клеточного контроля. Экстракт нативного перикарда не использовали в качестве отрицательного контроля цитотоксичности.

Шаг 3. Количественный анализ коллагена. Содержание коллагена, извлечённого из образцов перикарда кислотно-пепсиновой экстракцией, определяли с помощью набора Sircol Soluble Collagen Assay (Biocolor, Великобритания). Образцы инкубировали в растворе уксусной кислоты концентрацией 0,5 моль/л с пепсином (0,1 мг/мл) при +4 °C в течение 48 часов. Полученные экстракты смешивали с реагентом Sircol Dye Reagent. Образовавшиеся комплексы коллаген–краситель осаждали центрифугированием. Осадок промывали раствором Acid-Salt Wash Reagent, после чего связанный краситель высвобождали добавлением щелочного реагента Alkali Reagent. Оптическую плотность измеряли при длине волны 550 нм на 96-луночном планшете с использованием микропланшетного ридера VersaMax (Molecular Devices, США). Количество коллагена в экстрактах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной с использованием стандарта бычьего коллагена типа I, входящего в комплект набора.

Содержание экстрагированного коллагена рассчитывали как произведение его концентрации в экстракте на объём экстракта с учётом коэффициента разведения, отнесённое к массе образца, использованного для экстракции. Результат выражали в мкг/мг массы ткани. Показатель характеризовал кислотно-пепсин-экстрагируемую фракцию коллагена.

4. Механические испытания.

Для количественной оценки влияния различных протоколов обработки на механические свойства перикардиальной ткани были проведены испытания на растяжение с определением прочности на разрыв, модуля упругости и относительного удлинения до разрыва. Из 10 донорских образцов перикарда (на каждый метод обработки) в исследование было включено 5 образцов, каждый из которых использовался для механического тестирования (с получением по 1 образца для тестирования из каждого перикардиального лоскута).

Испытания выполнялись на универсальной испытательной машине EMIC (DL 500, Emic, Япония) в режиме одноосного растяжения.

Размерные величины перикардиальной пластины и её расположение в испытательной машине отображено на Рисунке 3.

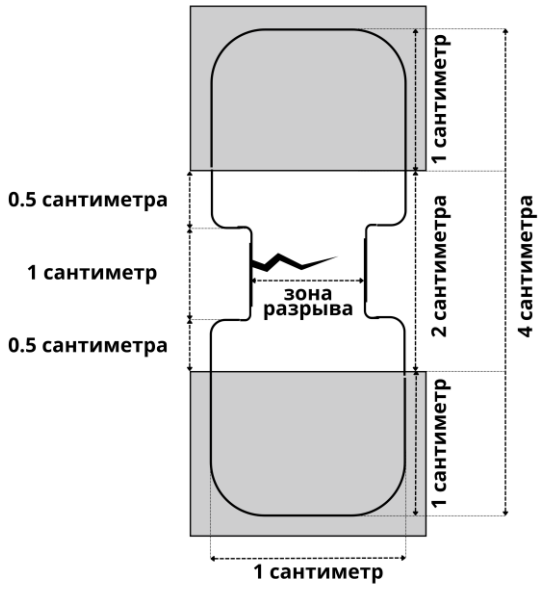


Рисунок 3 – Размерные величины перикардиальной пластины и её расположение в испытательной машине

Механическому анализу подвергались образцы, подготовленные по пяти экспериментальным схемам, включавшим четыре различных протокола обработки и одну контрольную группу. Контрольная группа состояла из образцов нативного гомоперикарда, не подвергавшихся децеллюляризации. Подготовка контрольных образцов включала механическую очистку и трёхкратное промывание в PBS с добавлением пенициллина и стрептомицина. Направление натяжения относительно ориентации коллагеновых волокон не стандартизировалось, что отражает гетерогенную анатомо-морфологическую организацию ткани перикарда. Это выполнялось целенаправленно для оценки усреднённых механических свойств ткани.

Ввиду ограниченного размера биологического материала для получения образцов использовалась форма по стандарту ASTM D1708-13 [206] (тип II,

dumbbell-shaped). Заготовка образцов осуществлялась с использованием специально изготовленного вырубного штампа для идентичности всех тестируемых образцов.

Перед каждым испытанием в систему ввода универсальной машины вносились индивидуальные параметры образцов: толщина, ширина рабочей части и исходная длина. Толщина определялась в трёх участках каждого образца с помощью механического микрометра. Расчёт площади поперечного сечения производился по полученным значениям толщины и ширины. Напряжение (σ) рассчитывалось по формуле:

$$\sigma = \frac{F}{A}$$

где: σ – напряжение, МПа; F – приложенная сила, Н; А – площадь поперечного сечения, мм².

Относительное удлинение (ε) и процент удлинения (%El) определялись по следующей зависимости:

$$\%El = \left(\frac{\Delta L}{L_i}\right) \times 100 = \varepsilon \times 100$$

где: %El – относительное удлинение, %; ΔL – изменение длины образца при разрыве, мм; L_i – исходная длина, мм; ε – деформация, мм/мм.

Во всех испытаниях применялась преднагрузка в размере 0,1 Н. Скорость растяжения составляла 5 мм/мин. Все измерения проводились при стандартных лабораторных условиях (температура +22-24 °С, относительная влажность 40 – 60 %).

5. Гидродинамические испытания

Во втором этапе исследования проводилась сравнительная оценка нативного и децеллюляризированного перикардиального материала, обработанного по различным протоколам, на стенде ИК (пульс-дупликатор Vivitro Labs, Канада) (Рисунок 4, А, Б).

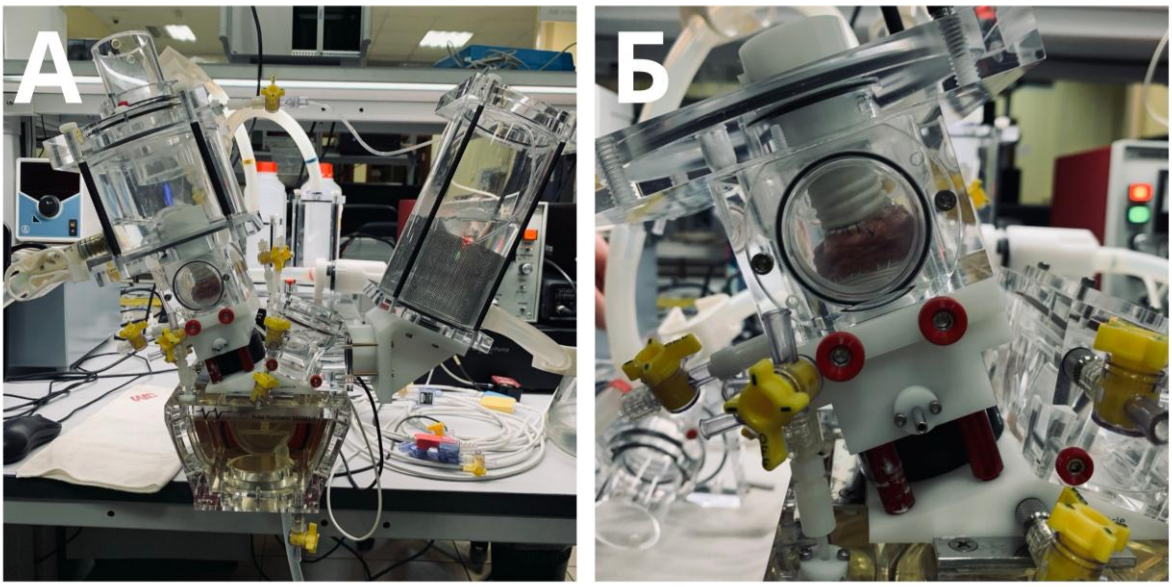


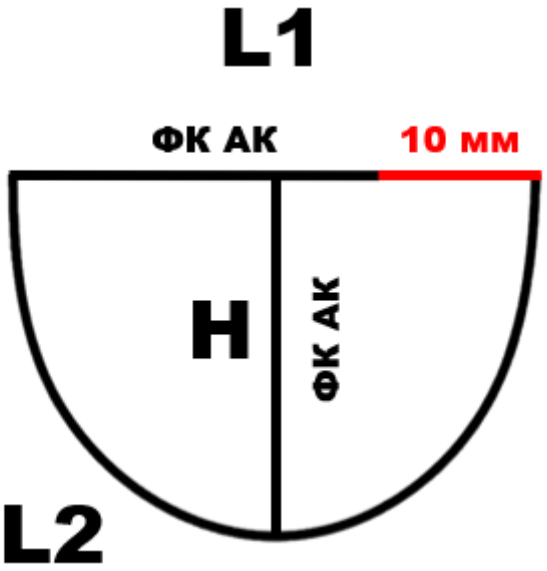
Рисунок 4 – Экспериментальная установка для оценки нативного и децеллюляризированного перикардиального материала на стенде искусственного кровообращения (пульс-дупликатор Vivitro Labs, Канада). А – общий вид смонтированной системы; Б – реконструированный корень аорты, фиксированный при помощи цилиндрических дакроновых протезов

Из каждого образца формировали три симметричные створки без использования стандартных шаблонов (методика Комаров Р.Н., детально описанная в кандидатской диссертации Ткачёва М.И. «Протезирование аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов» [202,207].

Для ускорения формирования корень свиной аорты выворачивали наружу, фиксировали створки непрерывным швом Prolene 5-0 (Ethicon, США) к внутренней поверхности корня по методике неокуспидизации. Створки формировались по формуле L1 = ФК АК + 10 мм, Н = ФК АК (высота проведена от середины отрезка L1), где ФК АК – диаметр ФК АК [207].

Мы унифицировали формирование экспериментального корня одной технологией, хотя методов формирования неокуспидизации бывает множество. Несмотря на это, гемодинамически данные методы не отличаются друг от друга, независимо от того, сформирована ли створка математически, с помощью шаблонов или же единым патчем [208].

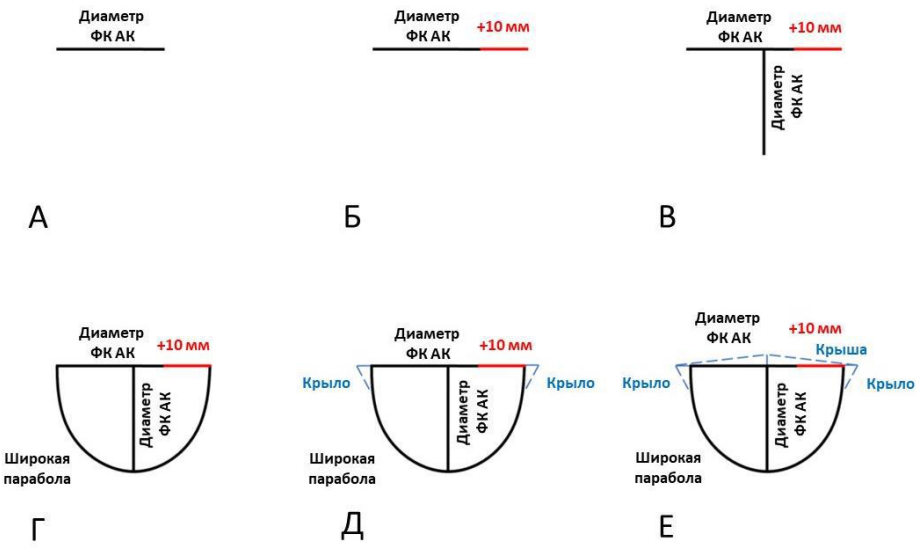
Общий вид неостворки отображён на Рисунке 5.



Примечание: ФК АК – диаметр фиброзного кольца аортального клапана; Н – высота неостворки; L1 – свободный край неостворки; L2 – зона прикрепления неостворки

Рисунок 5 – Описание размерных величин неостворки из перикарда

Схематическое изображение процесса формирования неостворки представлено на Рисунке 6. В соответствии с описанной методикой проектирования неостворки, размер свободного края (L1) определяется на основе диаметра ФК АК (Рисунок 6, А) с припуском 10 мм (Рисунок 6, Б). Ключевой особенностью геометрии L1 является наличие центрального подъема высотой 4 мм, который придает краю форму дуги, близкую к треугольному профилю. От центральной точки линии L1 вниз проводится перпендикуляр (отрезок Н), величина которого соответствует диаметру ФК АК (Рисунок 6, В). Линия прикрепления неостворки (L2) имеет форму широкой параболы, или полулуния (Рисунок 6, Г). Для повышения функциональности конструкции по краям L2 формируются дополнительные выступы за счет симметричного расширения исходной длины L1 с обеих сторон на 3 мм (Рисунок 6, Д). В результате зоны соединения контуров L1 и L2 образуют указанные выступы, что в совокупности обеспечивает анатомическое соответствие неостворки нативной створке (Рисунок 6, Е).



Примечание: ФК АК – диаметр фиброзного кольца аортального клапана

Рисунок 6 – Методика расчёта неостворки из перикарда на основании данных о диаметре фиброзного кольца аортального клапана. А – диаметр фиброзного кольца аортального клапана; Б – к отрезку прибавляется 10 мм; В – от середины отрезка отмеряется высота, равная диаметру фиброзного кольца; Г – соединение концов, формирование параболы; Д – формирование «крыльев» створки; Е – формирование «крыши» створки

После фиксации неостворки свиной корень аорты выворачивали в исходное анатомическое положение (Рисунок 7).

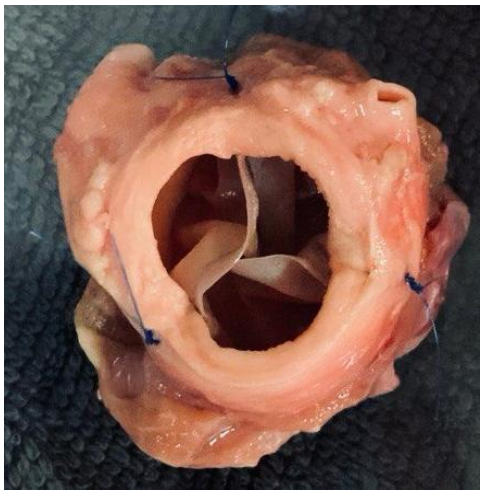


Рисунок 7 – Корень аорты свиньи с вшитыми створками из обработанного гомологичного перикарда

Для герметичной установки реконструированных корней проксимально и дистально пришивали цилиндрические дакроновые протезы с припуском для фланцевого захвата стенда. Фиксация выполнялась непрерывным швом нитью Prolene 5-0 (Ethicon, США): проксимально – к ФК АК, дистально – к восходящей аорте. Испытания проводили при частоте 70 уд./мин и давлении 120/80 мм рт.ст. В процессе моделирования сердечного цикла регистрировали средний трансаортальный градиент давления, объём и фракцию регургитации, эффективную площадь отверстия клапана, энергетические потери при закрытии и регургитации, а также общий энергетический баланс и коэффициент полезного действия клапанного аппарата. Каждая биомодель подвергалась не менее 1 000 циклов, при этом результаты усредняли по последним 100 циклам для обеспечения стабильности показателей. Указанный режим использовали для стабилизации измеряемых гемодинамических параметров и оценки кратковременной функции клапанной конструкции на стенде. Проведённое испытание не являлось испытанием долговечности створок. Вид клапана в момент проведения испытаний: в фазу систолы – открытое положение створок (Рисунок 8, А), в фазу диастолы – закрытое положение (Рисунок 8, Б)

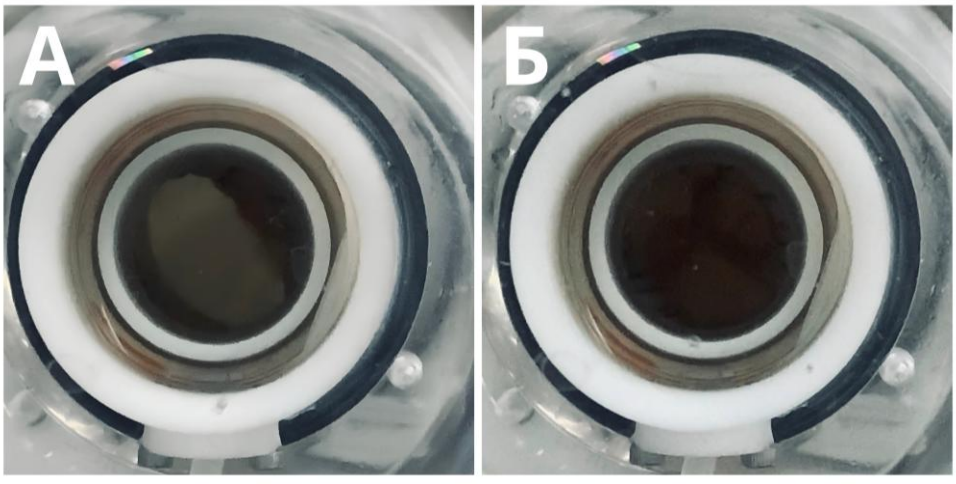


Рисунок 8 – Работа реконструированного аортального клапана на стенде искусственного кровообращения (пульс-дупликатор Vivitro Labs, Канада). А – открытое положение створок в систолу; Б – закрытое положение створок в диастолу

6. Моделирование кальцификации in vitro.

Для оценки склонности исследуемых образцов к кальцификации проводили их длительную инкубацию в имитационной кальцифицирующей среде.

Для приготовления среды использовали исходные растворы солей следующих концентраций: 0,9 % NaCl (0,154 моль/л), 1,15 % KCl (0,154 моль/л), 1,22 % $CaCl_2$ (0,110 моль/л), 2,11 % KH_2PO_4 (0,154 моль/л) и 3,8 % $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (0,154 моль/л). Компоненты смешивали в соответствии с лабораторным протоколом с использованием фосфатного буферного раствора. Конечный pH инкубационной среды составлял 7,4. Общий объем раствора составлял 5 л.

В каждой группе из перикарда каждого из 10 доноров выделяли по два отдельных фрагмента размером 1 × 1 см: один для исследования после 4 недель инкубации, второй – после 8 недель. На каждый срок использовали по 10 фрагментов от 10 доноров. Исследование проводили на разных фрагментах, поскольку пробоподготовка включала разрушающую минерализацию ткани. Независимой биологической единицей считали донорский образец; фрагменты одного донора, выделенные на разные сроки, являлись связанными образцами. Каждый образец фиксировали на нити через центральную точку так, чтобы исключить непосредственный контакт образцов друг с другом. Нити с образцами помещали в емкость с кальцифицирующей средой и фиксировали, чтобы исследуемый материал не соприкасался со стенками и дном сосуда.

Инкубацию осуществляли при температуре 37 °C. Контрольными временными точками были 4 и 8 недель. Полную замену инкубационной среды выполняли еженедельно. Для предотвращения бактериального загрязнения при каждой замене среды добавляли гентамицин.

После завершения соответствующего срока инкубации образцы извлекали из раствора, промывали и высушивали до постоянной массы. Высушенные образцы подвергали сухой минерализации в муфельной печи при температуре 525 °C до получения минерального остатка.

Полученный после озоления минеральный остаток растворяли в 1 моль/л растворе HCl. Подготовку полученного раствора к последующему

фотометрическому исследованию, включая коррекцию pH при необходимости, проводили в соответствии с инструкциями используемых клинико-диагностических наборов.

Количественное определение содержания кальция и неорганического фосфора выполняли фотометрическим методом с применением клинико-диагностических наборов.

Определение кальция основывалось на его взаимодействии с о-крезолфталеинкомплексоном с образованием окрашенного красно-фиолетового комплекса. Оптическую плотность полученного раствора определяли фотометрически при длине волны 575 нм. Концентрацию кальция рассчитывали в соответствии с калибровочными параметрами используемого диагностического набора.

Определение неорганического фосфора основывалось на реакции фосфат-ионов с молибдатом аммония в кислой среде с образованием фосфорномолибденового комплекса. Фотометрическое измерение выполняли при длине волны 340 нм. Концентрацию фосфора рассчитывали согласно инструкции производителя диагностического набора.

Содержание кальция и фосфора нормировали на сухую массу образца после инкубации, промывания и высушивания до постоянной массы, до проведения минерализации. Результаты выражали в мг/г сухой массы ткани.

Исходное содержание кальция и фосфора до инкубации не определяли. Оценивали содержание этих элементов после 4 и 8 недель инкубации.

2.5 Этапы и методы клинического исследования

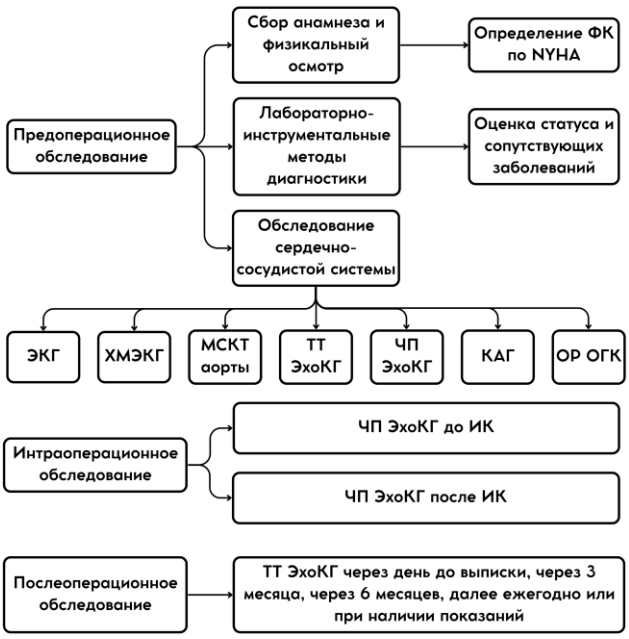
Дизайн клинического исследования результатов имплантации АГ по сравнению с операциями Bentall, Ross и «Русским кондуитом» представлен на Рисунке 9.



Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; КТ – компьютерная томография; ИМ – ишемия миокарда; ИК – искусственное кровообращение; ОРиИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Рисунок 9 – Дизайн клинического исследования: сравнение результатов имплантации аортальных гомографтов с операциями Bentall, Ross и «Русский кондуит»

Алгоритм комплексного обследования пациентов представлен на Рисунке 10.



Примечание: ФК по NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; ЭКГ – электрокардиография; ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ТТ ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография; ЧП ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография; КАГ – коронарная ангиография; ОР ОГК – обзорная рентгенограмма органов грудной клетки; ИК – искусственное кровообращение

Рисунок 10 – Алгоритм комплексного обследования пациентов клинической части исследования

Структура исследования включала три основных этапа: предоперационное обследование, интраоперационный мониторинг, а также послеоперационное наблюдение в раннем (госпитальный), среднеотдалённом (до одного года) и отдалённом (более 5 лет) периодах.

На этапе предоперационной подготовки всем пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование, направленное на оценку соматического состояния и функционального статуса сердечно-сосудистой системы. Для лабораторной оценки соматического и функционального состояния пациентов проводился забор венозной крови. Выполнялись следующие исследования: общий (клинический) анализ крови; биохимический профиль (глюкоза, креатинин, мочевина, общий и прямой билирубин, общий белок, альбумин, уровень трансаминаз (аланинаминотрансфераза и

аспартатаминотрансфераза), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, липидный спектр (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды); коагулограмма (протромбиновое время, МНО, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена); серологическое исследование инфекционного статуса (определение маркеров ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, сифилиса). Дополнительно всем пациентам проводился общий анализ мочи.

При поступлении в кардиохирургическое отделение кардиологом осуществлялся сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, с обязательной идентификацией сопутствующей патологии. При сборе анамнеза врач-кардиолог обращал особое внимание на наличие факторов сердечно-сосудистого риска: АГ, СД, активного курения (с вычислением индекса курящего человека), гиперхолестеринемии, наследственной отягощённости по кардиальной патологии. Дополнительно учитывались указания на системные заболевания соединительной ткани, перенесённую ревматическую лихорадку, случаи ИЭ, длительные эпизоды фебрильной или субфебрильной лихорадки, аутоиммунные и инфекционные заболевания в анамнезе. Функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности определялся на основании классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA): I ФК – отсутствие ограничений физической активности; II ФК – появление симптомов при обычной физической нагрузке; III ФК – выраженная симптоматика при незначительной нагрузке; IV ФК – наличие симптомов в покое. Выполнялся общий осмотр с оценкой кожных покровов, тургора, наличия отёчного синдрома, а также физикальное обследование с аускультацией сердца и лёгких в стандартных точках аускультации. Измерение артериального давления производилось по методу Н.С. Короткова с использованием механического сфигмоманометра «МТ-10» (MediTech, Китай). Дополнительно регистрировались частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, проводились антропометрические измерения: рост, масса тела, с последующим расчётом ППТ и ИМТ.

ИМТ рассчитывался по стандартной формуле: масса тела (кг), делённая на квадрат роста (м²).

Площадь поверхности тела определялась по формуле R.D. Mosteller (1987):

$$\text{ППТ} = \sqrt{\frac{\text{масса (кг)} \times \text{рост (см)}}{3600}}$$

В ходе оперативного вмешательства осуществлялся непрерывный мониторинг витальных функций пациента. Контроль включал ЭКГ регистрацию, инвазивное измерение системного артериального давления, центрального венозного давления, уровня сатурации кислорода, а также регулярную оценку газового состава артериальной крови. Всем пациентам, оперированным по поводу клапанной патологии, в обязательном порядке проводилось ЧП ЭхоКГ для визуализации положения и оценки функциональной состоятельности имплантированного клапанного протеза или гомографта, анализа глобальной и регионарной сократимости миокарда, а также контроля объёма остаточного воздуха в полостях сердца и магистральных сосудах.

В послеоперационном периоде проводился ежедневный мониторинг показателей системной гемодинамики, дыхательной функции, диуреза, водно-электролитного баланса, а также параметров функции жизненно важных органов (печень, почки) и оценки неврологического статуса. Всем пациентам выполнялись регулярные лабораторные исследования, включающие общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи. Инструментальное наблюдение зависело от типа имплантированного медицинского изделия. В случае использования клапанного гомографта проводилась серийная ЭхоКГ оценка его функциональной состоятельности: на 1-е, 3-и, 7-е сутки после операции, при выписке, а также в установленные сроки амбулаторного наблюдения. Аналогичный протокол ЭхоКГ контроля применялся и при других видах клапанных вмешательств, включая операции по методике Ross, реконструкции по типу «Русского кондуита», а также протезирование по модифицированной методике Bentall. При имплантации неклапанного сосудистого гомографта

выполнялось триплексное ультразвуковое сканирование соответствующего сосудистого сегмента с целью визуализации проходимости, выявления признаков стеноза, тромбоза или деформации.

Все полученные данные вносились в стандартизированные медицинские протоколы и использовались в дальнейшем для статистической обработки и анализа клинических исходов.

Все пациенты проходили комплексное инструментальное обследование, направленное на оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы, выявление сопутствующей патологии, а также исключение противопоказаний к хирургическому вмешательству.

Рентгенография органов грудной клетки выполнялась в двух стандартных проекциях (прямой и левой боковой) на цифровом аппарате «Precision RXi» (GE Healthcare, США). Оценивались конфигурация и размеры сердца, состояние лёгочного рисунка, наличие застойных изменений и признаков лёгочной гипертензии, кальцинаты в проекции клапанных структур и аорты, признаки дилатации магистральных сосудов, деформации грудной клетки и костных структур. В раннем послеоперационном периоде обзорная рентгенография применялась для диагностики респираторных осложнений (пневмония, пневмоторакс, гидроторакс, ателектазы), а также для оценки состоятельности стернального шва. При наличии абдоминальных жалоб или подозрении на интраабдоминальные осложнения выполнялось рентгенологическое исследование с оценкой наличия свободного газа в брюшной полости.

Электрокардиография проводилась при поступлении, перед инвазивными вмешательствами, непосредственно перед операцией и ежедневно в раннем послеоперационном периоде. Исследование выполнялось с использованием электрокардиографа «Sicard–440» (Siemens, Германия) с записью в стандартных и грудных отведениях (амплитуда 10 мм/мВ, скорость 25 мм/с). Осуществлялась оценка ритма, проводимости, признаков ишемии и гипертрофии миокарда. Интраоперационно и в ОРиИТ проводился непрерывный мониторинг ЭКГ.

Холтеровское мониторирование проводилось у пациентов с высоким риском нарушений ритма и проводимости, в частности у тех, кто имел в анамнезе ранее диагностированные внутрисердечные блокады, пароксизмальные или постоянные нарушения ритма, а также перенёс предшествующие кардиохирургические вмешательства или электрофизиологические процедуры. Кроме того, мониторинг применялся у пациентов с симптоматикой, подозрительной на аритмии (например, обмороки, приступы сердцебиения), а также при выявлении на стандартной ЭКГ признаков предсердной или желудочковой дисфункции проводимости. Исследование выполнялось на аппарате «МЭКГ-НС-03» («ХОЛТЕР-ДМС», Россия) с последующей расшифровкой данных и определением показаний к имплантации электрокардиостимулятора.

Ультразвуковое исследование плевральных полостей проводилось до операции и ежедневно в раннем послеоперационном периоде с использованием ультразвукового сканера «CX 50» (Philips, США). Метод применялся для выявления и контроля динамики плеврального выпота.

Оценка функции внешнего дыхания осуществлялась с применением спирометра «Spirovit SP-1» (Schiller, Германия) у всех пациентов в предоперационном периоде. Оценивались показатели вентиляционной способности лёгких с целью выявления рестриктивных или обструктивных нарушений, определения дыхательных резервов и обоснования необходимости проведения однолёгочной искусственной вентиляции лёгких при торакальных доступах.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась всем пациентам на аппарате «CX 50» (Philips, США) с использованием фазированных датчиков (3,5/2,7 МГц). Исследование включало одномерные, двухмерные и трёхмерные режимы визуализации, импульсный, постоянноволновой и цветовой допплер, синхронизированный с ЭКГ. Эхокардиография проводилась до операции, ежедневно в госпитальном периоде, при выписке, а также в амбулаторные контрольные сроки: через 3 и 6 месяцев, далее ежегодно.

Использовались парастернальные, супрастернальные, субкостальные и верхушечные доступы, обеспечивающие визуализацию всех необходимых структур. При анализе результатов трансторакальной ЭхоКГ оценивались размеры левого и правого предсердий, конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры и объёмы левого желудочка (ЛЖ), ударный объём (УО), фракция выброса (ФВ) ЛЖ (методом Симпсона), расчётное давление в правом желудочке (ПЖ), а также степень коллабирования нижней полой вены при вдохе (в качестве косвенного признака центрального венозного давления).

Чреспищеводная ЭхоКГ выполнялась с применением 3D-механического зонда «Ultrasound X7-2t» (режим Live 3D, «Philips», США) в случаях ограниченной визуализации анатомических структур при ТТЭ. ЧПЭхоКГ проводилась в дооперационном периоде по индивидуальным показаниям и в 100 % случаев интраоперационно у всех пациентов, оперированных по поводу клапанной патологии: до начала ИК для базовой оценки анатомии и сократимости миокарда, а также повторно – после завершения основного этапа вмешательства для контроля положения и функциональной состоятельности имплантата, исключения регургитации, стеноза и несостоятельности швов. Диагностика и стратификация степени стеноза производилась на основании наличия показаний к хирургической коррекции клапанной патологии у пациентов с клапанной болезнью сердца в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) [204]

Мультиспиральная КТ грудной аорты выполнялась с применением 320-срезового томографа Aquilion ONE (Toshiba Medical Systems, Япония) по стандартному клиническому протоколу. Исследование проводилось у пациентов в возрасте старше 70 лет, при наличии признаков аневризматического расширения грудной аорты, а также в предоперационном периоде у больных с онкологической патологией, сопровождающейся вовлечением магистральных сосудов. Кроме того,

КТ-ангиография выполнялась перед хирургическим вмешательством в случаях планируемого применения сосудистых или других гомографтов.

Селективная коронарная ангиография выполнена у 46 % пациентов (n = 74) с использованием ангиографического комплекса Angioscop D (Siemens, Германия). Сосудистый доступ осуществлялся трансрадиальным или трансфеморальным путём под местной анестезией. Катетеризация проводилась ретроградно с последующей селективной контрастной визуализацией устьев коронарных артерий. В качестве рентгенконтрастного средства применялся йодсодержащий препарат Visipaque (GE Medical System, Франция) в объёме 4 – 5 мл при скорости введения 2 – 3 мл/с. Ангиография выполнялась с целью оценки анатомии коронарного русла, наличия и выраженности атеросклеротических изменений, степени стенозов, а также определения показаний к миокардиальной реваскуляризации. В основную сравнительную выборку из 135 пациентов не включали больных, которым требовалась сопутствующая хирургическая реваскуляризация миокарда.

2.6 Хирургическая техника вмешательств на корне аорты

Ввиду структурной организации клинической части исследования, включающей два аналитических блока – сравнительный анализ операций на корне аорты, а именно АГ, операций Bentall, Ross и модифицированного «Русского кондуита» в первом, а также обобщение опыта применения иных вариантов гомографтов во втором, – представляется целесообразным изложить хирургическую технику всех выполнявшихся вмешательств на корне аорты в настоящем разделе. Детальный разбор техники имплантации митральных гомографтов приведён в подразделе «2.7 Хирургическая техника имплантации митральных гомографтов». Техника имплантации сосудистых гомографтов и уникальных гомографтов приведены в соответствующих подразделах в Главе 3 «Результаты собственных исследований».

Необходимо отметить, что этапы проведения анестезии, хирургического доступа, подключения и завершения ИК являются одинаковыми для всех типов выполняемых операций на корне аорты. В частности, стандартно применяется комбинированный эндотрахеальный наркоз и доступ через полную срединную стернотомию. Подключение аппарата ИК осуществляется по схеме: «восходящая аорта (на уровне отхождения брахиоцефального ствола) – полые вены», с установкой дренажа ЛЖ через правую верхнюю легочную вену. Пережатие аорты, её поперечное пересечение, антеградная селективная/неселективная кардиоплегия с применением раствора «Кустодиол» / Del Nido (изучение анестезиологического пособия не входило в цели исследования) и иссечение поражённых участков аорты выполняются по стандартной методике. Завершение операции включает профилактику воздушной и материальной эмболии, снятие аортального зажима, фиксацию эпикардиальных электродов для временной электрокардиостимуляции и завершение ИК, а также интраоперационный контроль функции клапана с помощью чреспищеводной ЭхоКГ. После гемостаза устанавливаются дренажи и производится послойное ушивание раны.

В последующих подразделах акцент будет сделан исключительно на описании особенностей хирургических техник, специфичных для каждого варианта вмешательства на корне аорты.

2.6.1 Техника имплантации аортального гомографта

Имплантация АГ выполнялась в 100 % случаев по методике полной замены корня аорты. Использовались криоконсервированные АГ, подготовленные Санкт-Петербургским банком гомографтов (ООО Кардиостар, Россия), хранившиеся при температуре –80 °C. Непосредственно перед имплантацией гомографт размораживался в физиологическом растворе при температуре +37 °C с последующей трёхкратной промывкой стерильным физиологическим раствором (по 5 минут каждая) для удаления остатков криопротектора.

Анатомическая подготовка гомографта включала оценку целостности створок, стенок синусов Вальсальвы и коронарных устьев (Рисунок 11, А). При необходимости выполнялась коррекция длины проксимального и дистального краёв. Проксимальный анастомоз гомографта с ФК АК осуществлялся непрерывным швом Prolene 5-0 (Ethicon, США) с или без тефлоновой прокладки, в зависимости от локальных условий.

Устья коронарных артерий реимплантировались по типу сосудистых «пуговиц» в заранее сформированные отверстия в стенке гомографта с использованием непрерывного обвивного шва Prolene 6-0 (Ethicon, США). Дистальный анастомоз между гомографтом и восходящей аортой (либо дугой аорты при вовлечении) выполнялся непрерывным швом Prolene 5-0 (Ethicon, США).

У пациентов с верифицированным ИЭ на этапе хирургического вмешательства проводилась тщательная санация операционного поля. Все изменённые, некротические и подозрительные на микробную контаминацию ткани (створки, корень аорты, фиброзное кольцо, окружающие структуры) иссекались в пределах визуально интактных границ. После радикальной резекции поражённых тканей операционная зона промывалась 10 % раствором повидон-йода («Бетадин», ЗАО «Эгис», Венгрия) и раствором полигексонида 200 мг/мл, разведённом в физиологическом растворе NaCl объёмом 1000 мл в соотношении 1:1000 с последующей многократной промывкой стерильным изотоническим раствором для удаления антисептика. Имплантация гомографта производилась только после завершения полной санации.

Финальный вид имплантированного гомографта отображён на схеме-визуализации (Рисунок 11, Б).

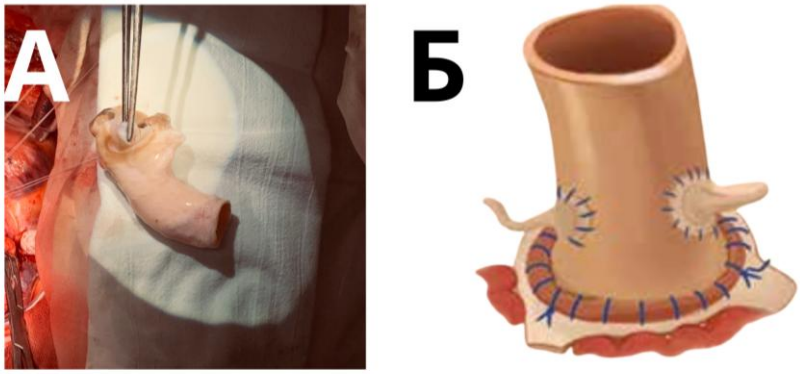


Рисунок 11 – Аортальный гомографт. А – перед имплантацией; Б – вид после имплантации на схеме

2.6.2 Техника операции Bentall

При выполнении операции Bentall использовался механический клапансодержащий протез, предварительно в условиях производственной линии соединённый с линейным сосудистым протезом. После иссечения корня аорты, удаления створок АК и ревизии ФК, выполняется формирование проксимального анастомоза.

Определение размеров клапансодержащего сосудистого протеза осуществлялось на основании интраоперационной оценки диаметра ФК АК с использованием стандартных «сайзеров». Измерение диаметра ФК АК выполнялось с помощью «ULTRAтм Aortic sizers» («Medtronic», США).

Размер кондуита подбирался так, чтобы обеспечить плотную, но не форсированную посадку в зоне ФК. При сомнении в пограничных значениях предпочтение отдавалось имплантации клапана меньшего размера во избежание механической деформации корня аорты и перегрузки структуры швов.

Механический клапан-содержащий кондуит фиксируется к ФК АК с помощью П-образных швов нитями Ethibond 2-0 (Ethicon, США) на тефлоновых прокладках. Швы накладываются равномерно.

На следующем этапе выполняется реимплантация устьев коронарных артерий с формированием сосудистых «пуговиц», после чего в стенке сосудистого

протеза формируются отверстия, соответствующие их проекции. Устья коронарных артерий анастомозируются с боковой поверхностью протеза с использованием непрерывного обвивного шва нитью Prolene 6-0 (Ethicon, США).

Дистальный анастомоз между сосудистым протезом и восходящей аортой (или дугой аорты при её вовлечении) формируется непрерывным швом Prolene 5-0 (Ethicon, США). с обеспечением соответствия по диаметру и отсутствием избыточного натяжения.

2.6.3 Техника операции Ross

Операция Ross выполнялась с использованием техники полного корня посредством аутотрансплантации лёгочного клапана и восстановления ПЖ лёгочным гомографтом. При выполнении данного вмешательства заключаем легочный аутографт в дакроновый протез перед имплантацией, что, по мнению ряда авторов [209–211], позволяет улучшить стабилизацию аутографта.

Клапан и ствол легочной артерии иссекаются под визуальным контролем ствола левой коронарной артерии и первой септальной ветви передней нисходящей артерии с частичным захватом (около 0,8 см) выводного отдела ПЖ до бифуркации ствола лёгочной артерии (Рисунок 12; А, Б). Изъятие лёгочного аутографта осуществляется путём мобилизации лёгочно-аортального кармана. Эксплантация начинается с циркулярного разреза на 3 – 5 мм ниже оснований створок клапана легочной артерии. Вскрытие ПЖ выполняется под визуальным контролем створок; разрез продолжается латерально и медиально. Медиально, на уровне межжелудочковой перегородки, учитывается различие в ориентации волокон стенки правого и левого желудочка; плоскость рассечения проводится между этими слоями для идентификации и сохранения вышеупомянутых артерий. После удаления аутографта его очищают от жировой и соединительной ткани и промывают физиологическим раствором (Рисунок 12, В).

На ФК АК накладываются 6 субаннулярных П-образных швов нитями Ethibond 2-0 (Ethicon, США) на тефлоновых прокладках для последующей

фиксации сосудистого протеза (визуализируется тефлоновая прокладка от ранее наложенных швов на Рисунке 12, Г).

Легочный аутографт реимплантируется в аортальную позицию с наложением трёх комиссуроориентированных швов на проксимальный сегмент и последующей фиксацией к ФК АК непрерывным обвивным швом Prolene 5-0 (Ethicon, США) (Рисунок 12, Г), после чего на него низведен сосудистый протез Polythese 30 мм (POLYTHESE IC/ICT, Франция). Диаметр линейного сосудистого протеза подбирается с учётом того, что он должен превышать внутренний диаметр аутографта на 3 – 4 мм.

На следующем этапе выполняется реимплантация устьев коронарных артерий по «button»-технике. Коронарные устья мобилизуются с формированием сосудистых «пуговиц». В стенке протеза и аутографта формировали 2 отверстия в проекции устьев коронарных артерий и реимплантировали коронарные артерии непрерывным обвивным швом Prolene 6-0 (Ethicon, США) (Рисунок 12, Д).

Для восстановления ПЖ в 100 % случаев использовали лёгочный гомографт, подготовленный Санкт-Петербургским банком гомографтов (ООО Кардиостар, Россия). Проксимальный конец лёгочного гомографта анастомозировали к ложе лёгочного аутографта непрерывным швом Prolene 5-0 (Ethicon, США); выполняли дистальный анастомоз лёгочной артерии к лёгочному гомографту непрерывным швом Prolene 5-0 (Ethicon, США) (Рисунок 12, Ж).

Дистальный анастомоз аутографта с восходящей аортой / дугой аорты выполняли непрерывным швом Prolene 5-0 (Ethicon, США).

Подробно этапы операции отражены на Рисунке 12 [212].

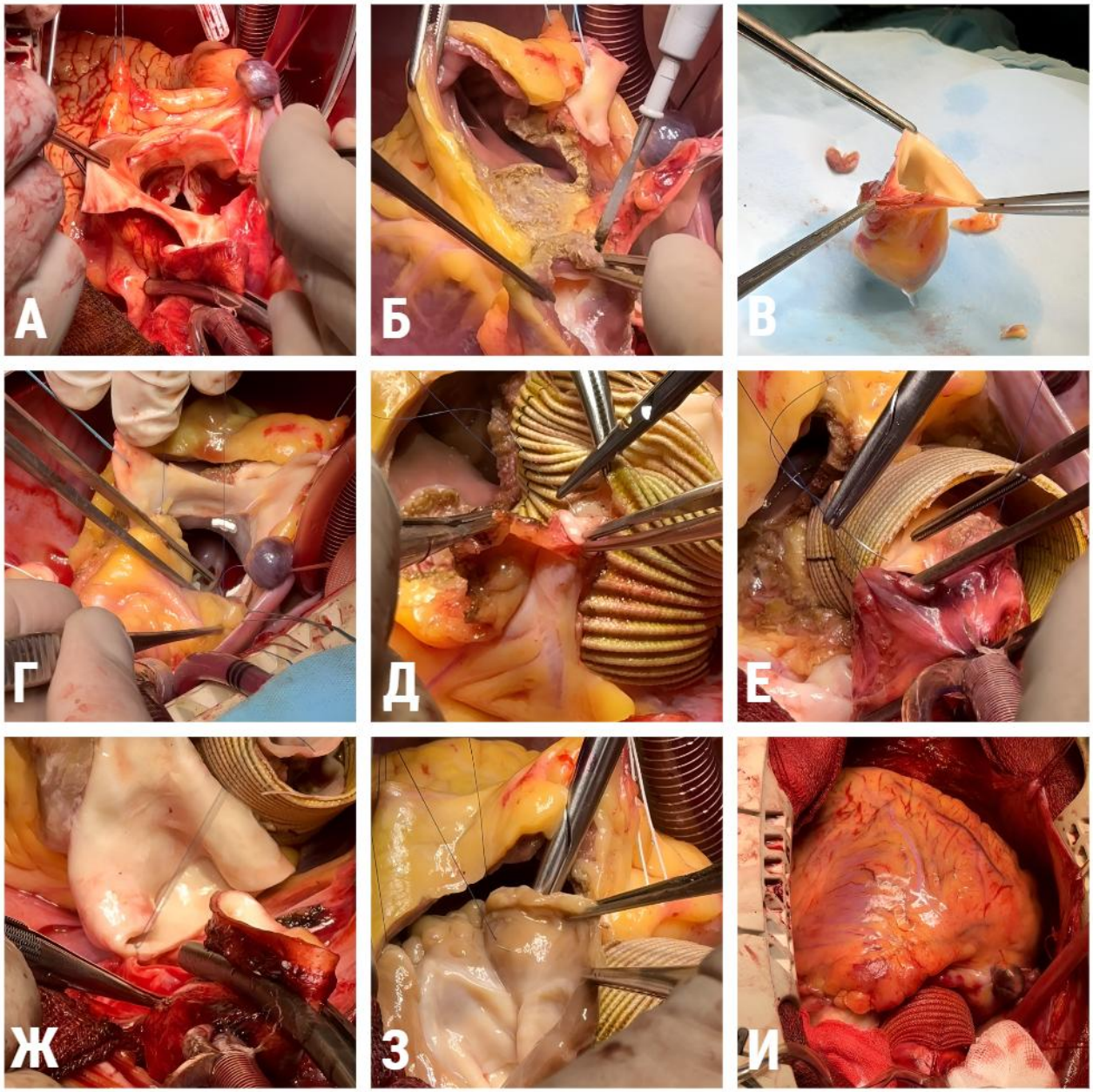


Рисунок 12 – Операция Ross, основные этапы. А – обзор аортального клапана после аортотомии; Б – забор лёгочного аутографта; В – вид подготовленного лёгочного аутографта; Г – формирование проксимального анастомоза аутографта с аортальным кольцом; Д – реимплантация коронарных артерий в аутографт; Е – наложение дистального анастомоза аутографта с аортой; Ж – формирование дистального анастомоза лёгочного гомографта с лёгочной артерией; З – наложение проксимального анастомоза гомографта с выводным трактом правого желудочка; И – окончательный вид после завершения реконструкции

2.6.4 Техника операции «Русский кондуит»

Техника изготовления и имплантации композитного протеза («Русский кондуит») предусматривает использование линейного синтетического протеза (POLYTHESE IC/ICT, Франция), в который интраоперационно вшиваются створки аутологичного перикарда, сформированные по индивидуальным размерам пациента. Мы придерживались одинакового метода формирования у всех пациентов, однако следует отметить, что существуют и другие методы формирования неокуспидизации, которые являются более сложными модификациями, поскольку требуют уже протеза фабричного производства, синусы которого выкроены персонализированно под анатомические параметры каждого конкретного пациента [213].

Для подготовки створок иссекается участок перикарда размером 7 – 8 × 7 – 8 см, который очищается от жировой и фиброзной ткани и фиксируется висцеральной поверхностью на жёсткой подложке (Рисунок 13, А). Перикард обрабатывается в 0,6 % растворе глутарового альдегида в течение 8 минут с последующим трёхкратным промыванием физиологическим раствором. Одновременно оценивается размер ФК АК с помощью чреспищеводной ЭхоКГ для расчёта диаметра кондуита.

Диаметр синтетического протеза выбирается с учётом размеров ФК АК: при неизменённом кольце диаметр кондуита равен «ФК АК + 5 мм», при расширении кольца – 30 мм или 32 мм. После расчёта протез выворачивается наружу (Рисунок 13; Б, В), на проксимальном сегменте размечается циркулярная линия для формирования «юбки» – зоны фиксации к ФК, а также линии разметки для фиксации створок.

Размер створок определяется по диаметру кондуита: при чётном диаметре кондуита размер неостворок равен диаметру минус 1 мм, при нечётном – равен диаметру протеза. На основании этих расчётов из обработанного перикарда выкраиваются три симметричные неостворки по шаблонам Ozaki [199]. Для фиксации створок к стенке протеза используется непрерывный шов нитью Prolene

5-0 (Ethicon, США) с висцеральной поверхностью внутрь кондуита. Глубина вкола уменьшается последовательно от 3:1 на первых 3 вколах до 1:1, обеспечивая анатомическую адаптацию створок и их правильную коаптацию (Рисунок 13; З, И, К). После фиксации створок протез возвращается в исходное положение (Рисунок 13; К, Л), и формирование комиссур осуществляется наложением трёх П-образных швов Prolene 5-0 (Ethicon, США), что обеспечивает симметрию и оптимальную высоту створок. Перед имплантацией проводится гидропроба с заполнением кондуита физиологическим раствором для контроля герметичности и коаптации створок.

Имплантация кондуита выполняется по методике «full-root». Проксимальный конец фиксируется к ФК АК П-образными швами Ethibond 2-0 (Ethicon, США) на тефлоновых прокладках (Рисунок 13; М). В стенке протеза формируются отверстия для реимплантации коронарных устьев, которые подшиваются непрерывными швами Prolene 6-0. Дистальный анастомоз между кондуитом и восходящей аортой выполняется непрерывным швом Prolene 5-0 (Ethicon, США) (Рисунок 13, Н).

Техника и этапы операции «Русский кондуит» отображены на Рисунке 13 [214].

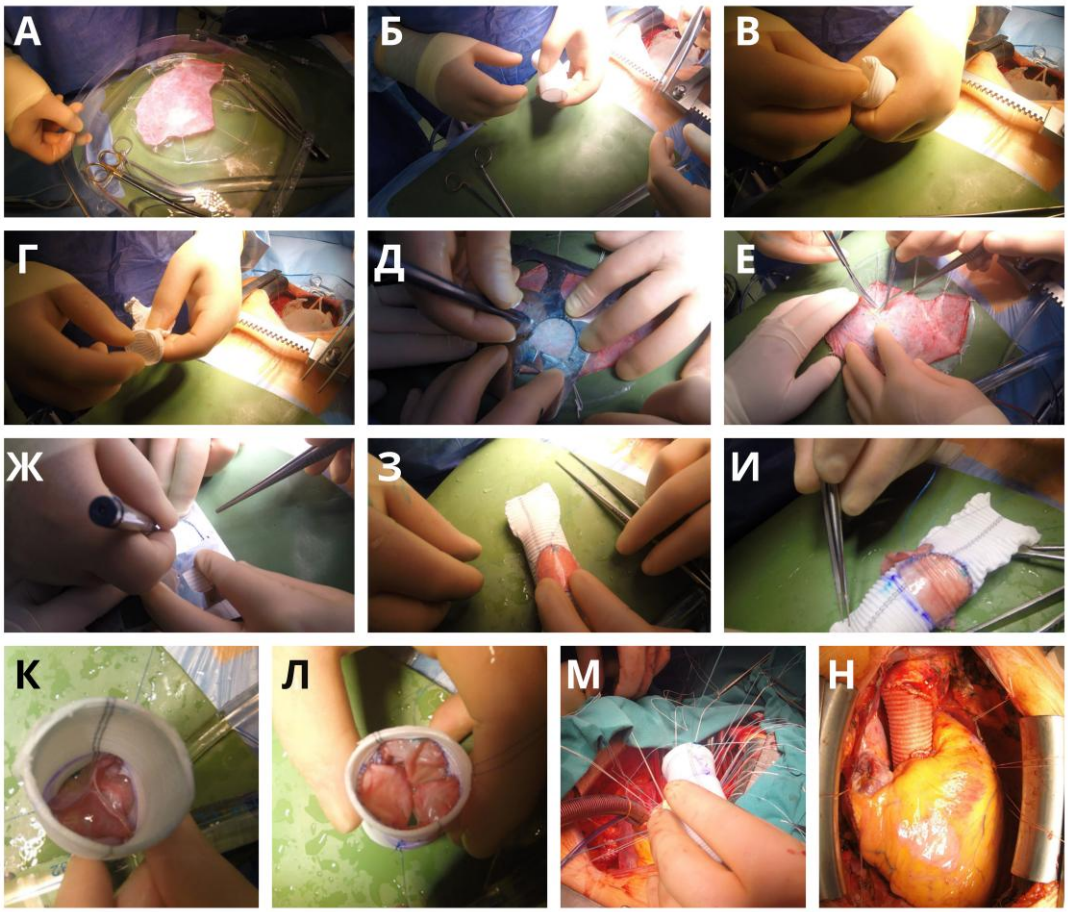


Рисунок 13 – Операция «Русский кондуит», основные этапы. А – забор и обработка аутоперикарда; Б – дакроновый протез; В, Г – протез выворачивается; Д, Е, Ж, З, И – Выкраивание трёх створок из перикарда, фиксация их непрерывным швом; К, Л – возврат протеза в исходное положение; М – имплантация «кондуита»: проксимальная фиксация к фиброзному кольцу аортального клапана; Н – реплантация коронарных артерий, дистальный анастомоз с аортой

2.7 Хирургическая техника имплантации митрального гомографта

Подготовительный этап операции, включающий срединную стернотомию, подключение аппарата ИК, методику кардиоплегической остановки сердца, а также общие принципы интраоперационного мониторинга, полностью соответствовали стандартному протоколу, подробно изложенному в подразделе «2.6 Хирургическая техника вмешательств на корне аорты». Доступ к МК осуществлялся через атриотомию по Waterston.

Во всех случаях выполнялась тщательная ревизия клапанного аппарата с оценкой состояния створок, хорд и папиллярных мышц. При принятии решения об имплантации МГ производилось радикальное иссечение всех поражённых и нежизнеспособных структур: створок, хордального аппарата и участков кальциноза. У пациентов с предшествующим протезированием митрального или трикуспидального клапана был полностью удалён патологически изменённый протез.

Отличающимся пунктом является ушивание стенки предсердия (левого или правого, в зависимости от зоны вмешательства) двурядным швом нитью Prolene 4-0 (Ethicon, США).

Все МГ были подготовлены Санкт-Петербургским банком гомографтов (ООО Кардиостар, Россия),

2.7.1 Хирургическая техника имплантации митрального гомографта в митральную позицию

Криоконсервированный МГ был разморожен и подготовлен в соответствии с протоколом. Папиллярные мышцы МГ были фиксированы к вершинам папиллярных мышц ЛЖ реципиента. Фиксация осуществлялась с помощью 4-х П-образных швов нитью Ethibond 4-0 (Ethicon, США). Следует отметить, что расположение гомографта было анатомическим, то есть будущее расположение передней створки гомографта соответствовало расположению нативной створки.

Гомографт, фиксированный дистально, был помещен в полость ЛЖ. Его ФК было имплантировано в митральную позицию путем наложения непрерывного обвивного шва нитью Prolene 5-0 (Ethicon, США). Шов накладывался между ФК реципиента и ФК гомографта.

Следует отметить, что в ряде случаев мы предварительно фиксировали сам МГ, а затем – папиллярные мышцы, что обеспечивает равномерное натяжение хордального аппарата и оптимальное позиционирование створок.

Для обеспечения стабильности ФК, предотвращения его дилатации в отдаленном периоде и оптимизации коаптации створок гомографта всем нашим пациентам выполнялась пластика задней створки по типу аннулопластики с использованием мягкого опорного полукольца, сделанного в условиях операционной из протеза Polythese 30 мм (POLYTHESE IC/ICT, Франция) с применением нитей Ethibond 4-0 (Ethicon, США).

Этапы имплантации МГ в митральную позицию отображены на Рисунке 14.

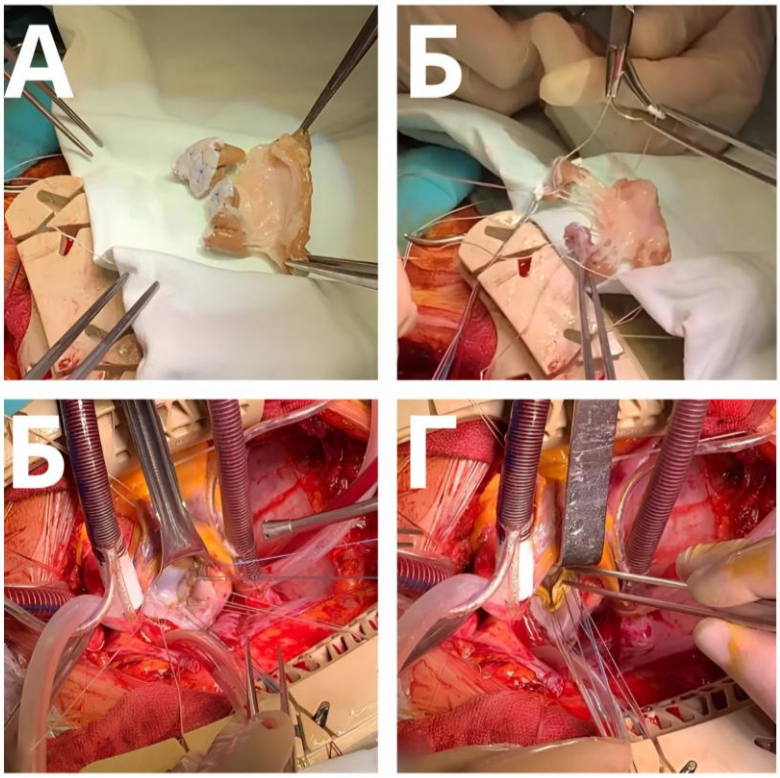


Рисунок 14 – Этапы имплантации митрального гомографта в митральную позицию. А – вид митрального гомографта; Б – фиксация папиллярных мышц гомографта к папиллярным мышцам пациента; В – фиксация фиброзного кольца гомографта к фиброзному кольцу пациента; Г – пластика задней створки по типу аннулопластики с использованием мягкого опорного полукольца

2.7.2 Хирургическая техника имплантации митрального гомографта в трикуспидальную позицию

Во всех случаях применялась стандартизированная методика имплантации криоконсервированного МГ, включающая следующие ключевые этапы. Размер

гомографта подбирали в соответствии с диаметром атриовентрикулярного кольца, не превышая 31 – 32 мм. МГ анатомически позиционировался в трикуспидальной позиции с ориентацией передней створки в сторону межжелудочковой перегородки. ФК МГ подшивалось к ФК реципиента непрерывным обвивным швом нитью Prolene 5-0 (Ethicon, США) с использованием двух направляющих швов-держалок на отметках «3» и «9 часов» по условному циферблату при визуализации со стороны оперирующего хирурга (Рисунок 15, Б, В). Затем особое внимание уделялось этапу дистальной фиксации подклапанного аппарата: переднелатеральная папиллярная мышца гомографта фиксировалась к медиальной папиллярной мышце реципиента с использованием двух П-образных швов на каждую мышцу нитью Ethibond 4-0 (Ethicon, США) с тефлоновыми прокладками, а заднемедиальная папиллярная мышца - к миокарду свободной стенки ПЖ. В отдельных случаях применялась техника «бок в бок» для соединения папиллярных мышц гомографта с соответствующими мышцами реципиента. В случаях, когда заднемедиальная папиллярная мышца гомографта не имела соответствующей структуры для техники «бок в бок», её имплантация выполнялась непосредственно в миокард свободной стенки правого желудочка. Для этого иглу с кривизной 6/8 проводили через миокард в выбранной точке на глубину 3 – 4 мм с последующим выводом наружу, после чего фиксировали мышцу гомографта непрерывным обвивным швом или П-образной лигатурой с использованием тефлоновой прокладки. Далее прошивали головку папиллярной мышцы и завязывали лигатуры на прокладке. Завершающим этапом всем пациентам выполнялась полукольцевая аннулопластика заднего отдела фиброзного кольца с использованием индивидуально смоделированного мягкого опорного полукольца из протеза Polythese 30 мм (POLYTHESE IC/ICT, Франция), которое фиксировалось отдельными П-образными швами нитью Ethibond 4-0 (Ethicon, США) (Рисунок 15, Г).

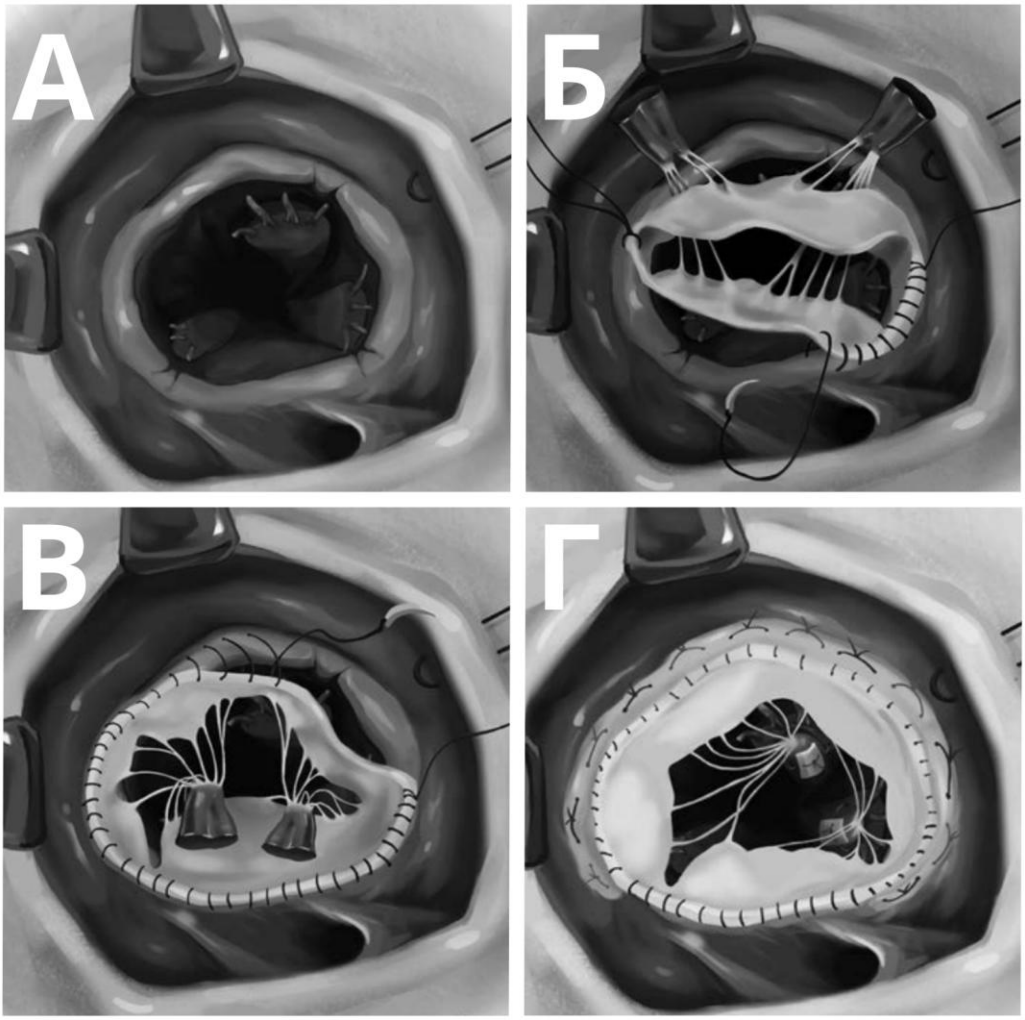


Рисунок 15 – Этапы имплантации митрального гомографта в трикуспидальную позицию. А – вид после иссечения трёхстворчатого клапана; Б, В – фиксация фиброзного кольца гомографта к фиброзному кольцу пациента; Г – пластика задней створки по типу аннулопластики с использованием мягкого опорного полукольца

2.8 Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполнял один исследователь с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для количественных переменных рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), первый и третий квартили (Q25 и Q75), а также 95 % доверительные интервалы. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка; при $p < 0,05$ гипотезу о нормальности

распределения отвергали. При малом объёме выборки отсутствие статистически значимого отклонения от нормальности не рассматривали как доказательство нормального распределения. Количественные данные с нормальным распределением представляли в виде M ± SD, с распределением, отличным от нормального, – в виде Me [Q25–Q75]. Категориальные показатели представляли в виде абсолютного числа наблюдений и их доли – n (%). Степень клапанной регургитации рассматривали как порядковый показатель. Промежуточные описания регургитации кодировали условными числовыми значениями (например, оценке «1–1,5 степени» присваивали значение 1,25). В описательных таблицах приведены средние значения и стандартные отклонения её числовых оценок. Статистические сравнения выполняли методами для порядковых данных.

Сравнение количественных показателей между двумя независимыми группами при соблюдении условий применения параметрических методов выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, между более чем двумя независимыми группами – с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Последующие попарные сравнения проводили по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для сравнения количественных показателей с распределением, отличным от нормального, и порядковых показателей использовали критерий Манна–Уитни при сравнении двух независимых групп и критерий Краскела–Уоллиса при сравнении более двух независимых групп.

Сравнение двух измерений у одних и тех же пациентов выполняли с помощью парного t-критерия Стьюдента при нормальном распределении разностей между измерениями. Для количественных показателей с ненормальным распределением разностей и порядковых показателей использовали критерий Уилкоксона. В парный анализ включали только пациентов с доступными результатами измерений в обеих сравниваемых временных точках.

Для оценки взаимосвязей между исходными характеристиками пациентов, эхокардиографическими показателями, продолжительностью основных этапов хирургического вмешательства и параметрами госпитального периода выполняли корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента Спирмена (ρ).

Анализируемые переменные включали возраст, ИМТ, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ и диаметр восходящей аорты до операции, продолжительность ИК и ИМ, длительность пребывания в стационаре, а также средний трансклапанный градиент давления на АК после операции. Ранговый метод использовали для оценки направления и выраженности монотонных взаимосвязей без предположения о нормальном распределении исследуемых показателей.

Перед расчётом коэффициентов выполняли проверку согласованности анализируемых значений. До сверки с первичной медицинской документацией из корреляционного анализа исключили три записи, в которых зарегистрированная продолжительность ишемии миокарда превышала продолжительность искусственного кровообращения. Для каждой пары переменных коэффициент корреляции рассчитывали по наблюдениям с доступными значениями обоих показателей. Пропущенные значения не восполняли; отсутствие одного показателя не являлось основанием для исключения наблюдения из остальных попарных сопоставлений. Всего оценивали 36 уникальных пар показателей. Проверку статистической значимости выполняли с использованием двусторонних критериев. Для учёта множественных сравнений применяли процедуру Бенджамини–Хохберга ко всей совокупности проведённых корреляционных тестов. Статистически значимыми считали связи со скорректированным значением $p < 0,05$. Для каждой пары показателей представляли число пациентов с доступными значениями обеих переменных (n), коэффициент корреляции Спирмена (ρ), исходное и скорректированное по процедуре Бенджамини–Хохберга значения p.Анализ носил поисковый характер и выполнялся в объединённой выборке без стратификации и корректировки по типу хирургического вмешательства; полученные коэффициенты характеризовали попарные ассоциации и не использовались для установления независимого влияния отдельных факторов. Дополнительный корреляционный анализ выполняли в программной среде Python с использованием библиотеки SciPy.

Для сравнения категориальных показателей использовали критерий χ^2. При его применении к таблицам сопряжённости 2 × 2 использовали поправку Йейтса. При недостаточных ожидаемых частотах применяли точный критерий Фишера.

Выживаемость, свободу от реопераций и сохранность функции гомографта в среднеотдалённом и отдалённом периодах оценивали методом Каплана–Майера. Различия между кривыми оценивали с помощью критерия Кокса–Ментеля.

Функцию трансплантата оценивали по данным последовательных эхокардиографических исследований. Среднемесячный темп изменения среднего трансклапанного градиента рассчитывали по формуле $\Delta P = (P_2 - P_1)/t$, где P_1 – средний трансклапанный градиент при выписке, P_2 – при последующем наблюдении, t – интервал между исследованиями в месяцах. Прогрессирование дисфункции регистрировали при $\Delta P > 0{,}1$ мм рт. ст./мес и/или увеличении степени клапанной регургитации по сравнению с показателем при выписке. Наличие хотя бы одного из указанных признаков считали ухудшением функции трансплантата.

Способность непрерывных показателей разграничивать пациентов с прогрессированием дисфункции и без него оценивали с помощью ROC-анализа. Оптимальные пороговые значения определяли по максимальной сумме чувствительности и специфичности, что соответствует максимальному значению индекса Юдена. Различительную способность показателей оценивали по площади под ROC-кривой (AUC).

Многофакторный анализ связи факторов с прогрессированием дисфункции выполняли методом логистической регрессии. Результаты представляли в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом.

Пропущенные значения не восполняли. Анализ каждого показателя проводили по доступным наблюдениям с указанием их числа. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0{,}05$; при применении поправки Бонферрони оценивали скорректированные значения p.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты экспериментальной части исследования

Перикардиальные ткани были получены от доноров обоего пола (30 мужчин, 20 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст – $43{,}4 \pm 10{,}2$ года).

3.1.1 Результаты гистологического контроля эффективности децеллюляризации

Гистологический анализ срезов, окрашенных по методам гематоксилин-эозина и модифицированного Вейгерт–Ван-Гизона, выявил выраженные различия в степени клеточной очистки и сохранности компонентов внеклеточного матрикса между экспериментальными группами.

I группа (SDS + EDTA + этанол):

После обработки по протоколу I отмечалось выраженное снижение остаточной клеточности: плотность остаточных клеточных элементов составила $0{,}0 \pm 0{,}1$ кл./мм². При этом в ряде образцов отмечались признаки фрагментации коллагеновых волокон и умеренная дезорганизация волокнистой архитектуры. Метод Вейгерт–Ван-Гизона выявил частичную утрату упорядоченности ориентации коллагеновых пучков, однако коллаген сохранял способность к окрашиванию. Эластические волокна частично повреждены, с локальными зонами прерывистости.

II группа (осмотический лизис + DNase I):

Отмечалось практически полное удаление ядерных структур с сохранением целостной архитектуры соединительной ткани. Коллагеновые волокна демонстрировали высокую структурную сохранность, с равномерным распределением окраски. Эластические элементы идентифицировались чётко, без

признаков деградации. Структурная организация перикарда в данной группе была наиболее сопоставима с таковой в нативных образцах.

III группа (TRICOL-протокол):

Гистологическая картина указывала на удовлетворительную степень децеллюляризации, однако в ряде срезов сохранялись остаточные фрагменты ядер. Волокнистые структуры матрикса сохранялись, однако имели менее плотную упаковку и признаки слабой отёчности. Эластические волокна частично дезорганизованы. Визуально отмечалась повышенная рыхлость ткани. Данный протокол демонстрировал промежуточную эффективность.

IV группа (низкодозный SDS + PIPES):

Степень удаления клеточных ядер варьировала, в 40–50 % образцов наблюдались единичные ядерные тени и участки неполной очистки. Коллагеновые волокна частично фрагментированы, ориентация волокон нарушена, эластические структуры малодифференцированы.

V группа (контроль, нативный перикард):

Выявлены многочисленные клетки с ядрами (включая мезотелиальные и соединительнотканные элементы). Коллагеновые и эластические волокна имели плотную упорядоченную архитектуру.

Результаты гистологической оценки децеллюляризации детально представлены в Таблице 7.

Для наглядной визуализации приведённые данные представлены в виде тепловой карты (Рисунок 16).

Таблица 7 – Результаты гистологической оценки децеллюляризации

Качественная оценка параметров				
Группа	Удаление ядер	Сохранность коллагена	Сохранность эластина	Архитектура ткани
I (SDS+EDTA+EtOH), (n=10)	+++	++	+	++
II (NaCl+DNase I), (n=10)	+++	+++	+++	+++
III (TRICOL), (n=10)	++	++	+	++

Продолжение Таблицы 7

IV (SDS+PIPES), (n=10)	+	+	±	+
V (контроль), (n=10)	–	+++	+++	+++
Количественная оценка параметров				
Группа	Остаточные клетки, кл./мм², M ± SD	Относительная площадь коллагеновых волокон, % от контроля, M ± SD	Относительная площадь эластических волокон, % от контроля, M ± SD	Архитектура, шкала 0–3, M ± SD
I (SDS+EDTA+EtOH), (n=10)	0,0 ± 0,1	79,5 ± 4,8	61,0 ± 5,2	2,1 ± 0,3
II (NaCl+DNase I), (n=10)	0,2 ± 0,2	94,5 ± 2,3	95,0 ± 1,8	2,9 ± 0,1
III (TRICOL), (n=10)	2,5 ± 0,7	84,8 ± 3,9	70,5 ± 5,0	2,0 ± 0,2
IV (SDS+PIPES), (n=10)	4,6 ± 1,1	69,8 ± 5,2	51,0 ± 6,0	1,1 ± 0,3
V (контроль), (n=10)	9,1 ± 1,3	100,0 (референс)	100,0 (референс)	3,0 ± 0,0

Примечание: SDS – додецилсульфат натрия; EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота; EtOH – этанол; DNase I – дезоксирибонуклеаза I; PIPES – пиперазин-N,N′-бис(2-этансульфоновая кислота); TRICOL – протокол децеллюляризации на основе Triton X-100, деоксихолата натрия и Benzonase.
Обозначения: +++ – высокая степень сохранности/эффективности; ++ – умеренная; + – низкая; ± – неоднородно; – – отсутствие эффекта.

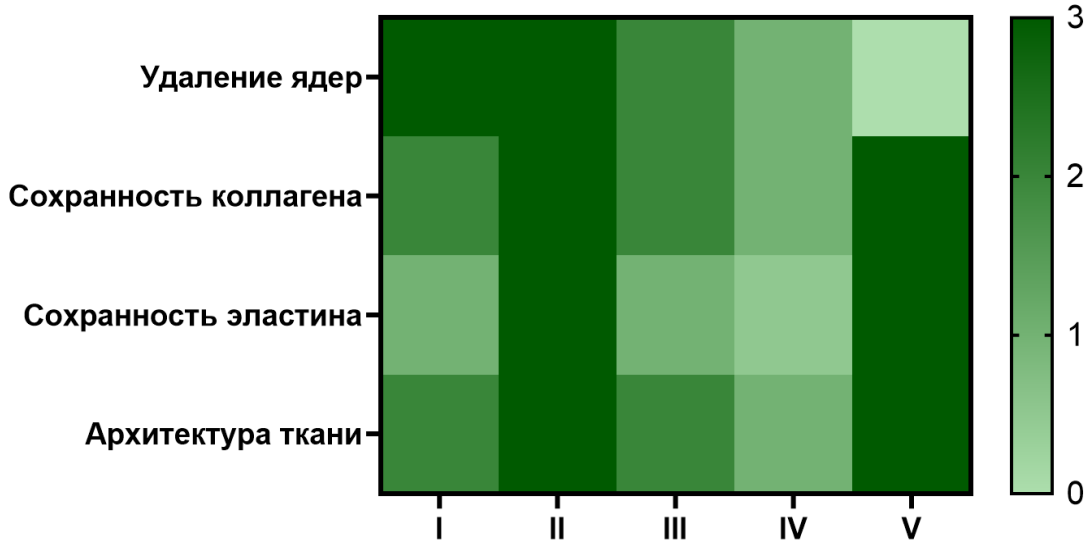


Рисунок 16 – Тепловая карта сравнительной гистологической оценки эффективности протоколов децеллюляризации перикарда

Наивысшую степень децеллюляризации без повреждения коллагена и эластина продемонстрировал протокол II (осмотический лизис + DNase I). Протокол III был умеренно эффективен. Наименьшую эффективность показал протокол IV.

Гистологические и микрофотографические изображения перикарда представлены на отдельных рисунках. Гистологические препараты гомологичного перикарда после децеллюляризации и контрольный образец окрашены гематоксилином и эозином представлены на Рисунке 17. Обработанный и необработанный перикард, окрашенные пикросириусом красным, орсеином и толуидиновым синим, показаны на Рисунке 18. Микрофотографии перикарда после различных методов обработки приведены на Рисунке 19.

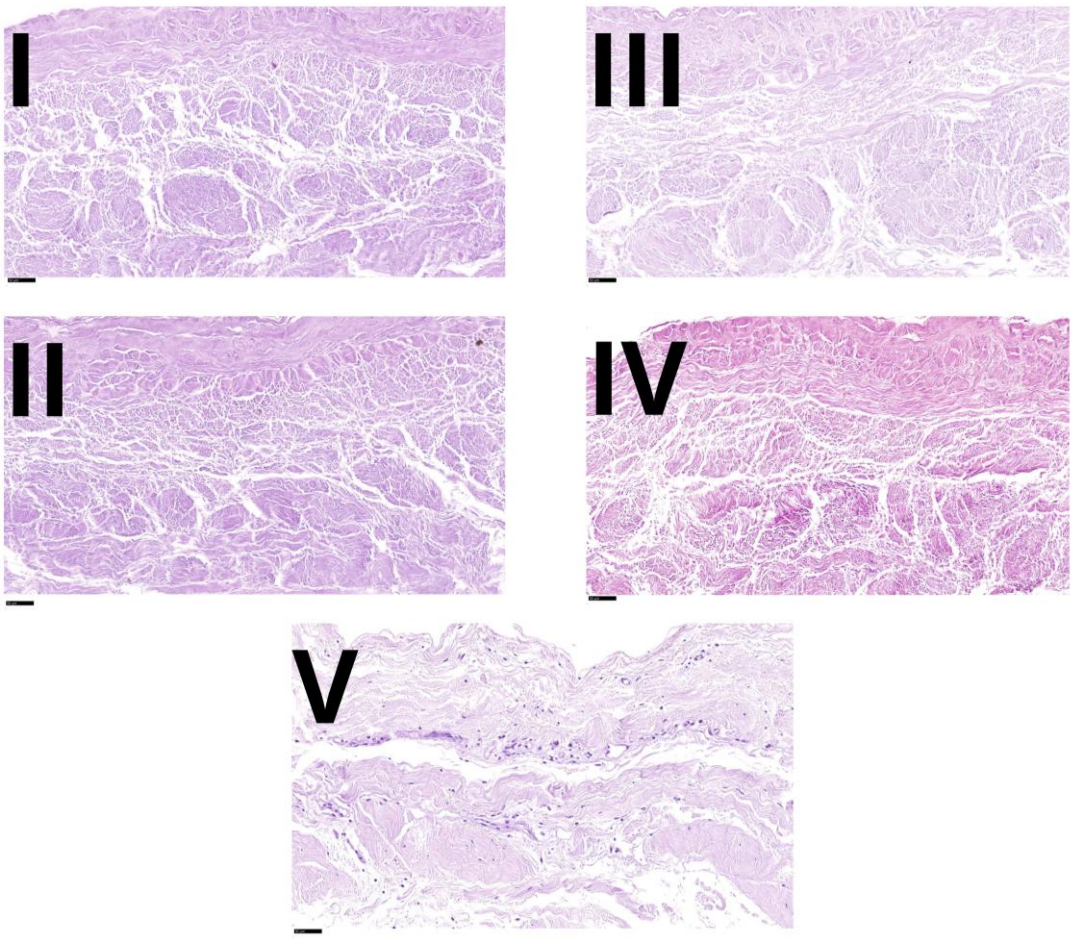


Рисунок 17 – Гистологические препараты гомологичного перикарда после децеллюляризации (образцы I–IV; V - контроль). I – SDS+EDTA+EtOH; II – NaCl+DNase I; III – TRICOL; IV – SDS+PIPES; V – контроль. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ×50. Масштабная линейка – 50 μm

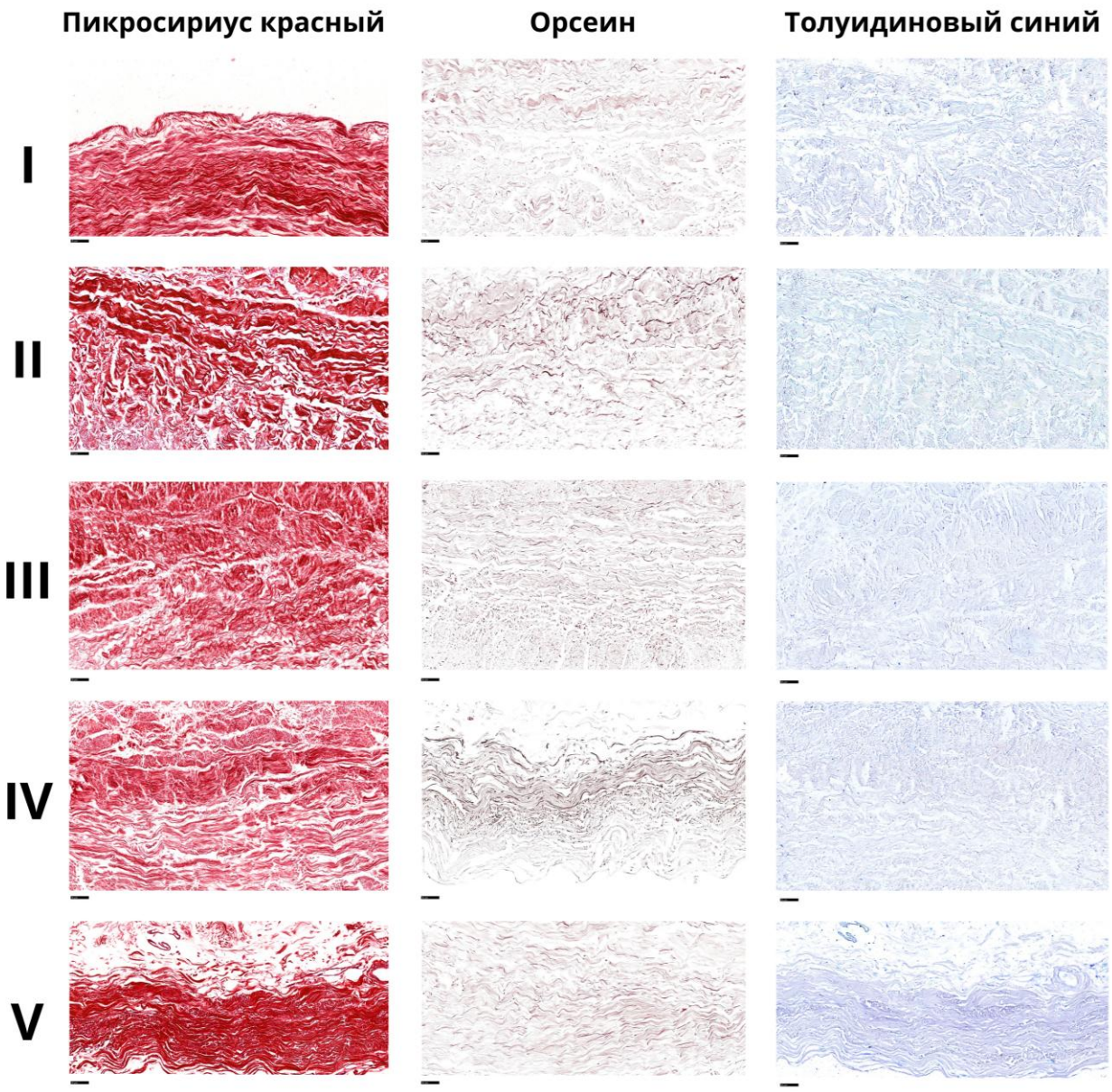


Рисунок 18 – Гистологические препараты обработанного и необработанного гомологичного перикарда (образцы I–V). I – SDS+EDTA+EtOH; II – NaCl+DNase I; III – TRICOL; IV – SDS+PIPES; V – контроль. Окраска: пикросириус красный, орсеин, толуидиновый синий. Увеличение ×50. Масштабная линейка – 50 μm

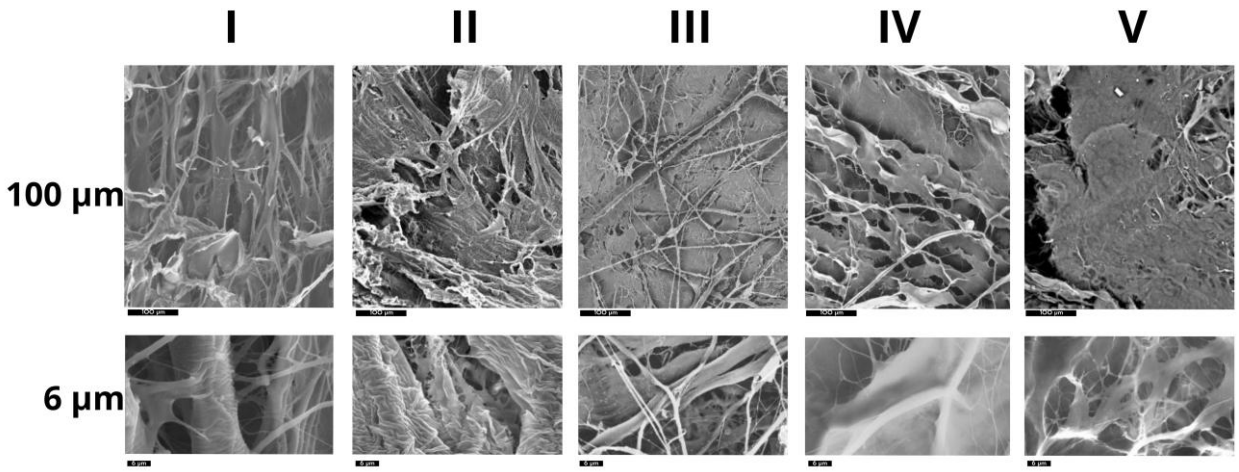


Рисунок 19 – Сканирующие электронные микрофотографии гомологичного перикарда после различных методов обработки (образцы I–V). I – SDS+EDTA+EtOH; II – NaCl+DNase I; III – TRICOL; IV – SDS+PIPES; V – контроль. Масштабная линейка: 100 µm (верхний ряд), 6 µm (нижний ряд)

3.1.2 Результаты количественной и качественной оценки остаточной ДНК

Флуоресцентное определение содержания ДНК с использованием красителя PreciseGreen показало значительное снижение количества остаточной ДНК во всех группах после децеллюляризации по сравнению с нативной тканью.

Результаты количественной и качественной оценки остаточной ДНК детально представлены в Таблице 8 и на Рисунке 20 в виде графика «Box-and-Whiskers».

Таблица 8 – Результаты количественной и качественной оценки остаточной ДНК

Группа	Среднее содержание ДНК, нг/мг, M ± SD	Статистическая значимость (p)
I (SDS+EDTA+EtOH), (n=10)	84,6 ± 17,4	I/V = < 0,01
II (NaCl+DNase I), (n=10)	38,1 ± 9,2	II/V= < 0,01
III (TRICOL), (n=10)	102,7 ± 21,3	III/V = < 0,01

Продолжение Таблицы 8

IV (SDS+PIPES), (n=10)	176,5 ± 35,1	IV/V = < 0,01
V (контроль), (n=10)	945,3 ± 112,7	
Примечание: SDS – додецилсульфат натрия; EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота; EtOH – этанол; DNase I – дезоксирибонуклеаза I; PIPES – пиперазин-N,N′-бис(2-этансульфоновая кислота); TRICOL – протокол децеллюляризации на основе Triton X-100, деоксихолата натрия и Benzonase		

Среднее содержание ДНК в необработанном (нативном) перикарде составило 945,3 ± 112,7 нг/мг сухой массы. В децеллюляризованных образцах наблюдалось статистически значимое снижение данного показателя ($p < 0,01$).

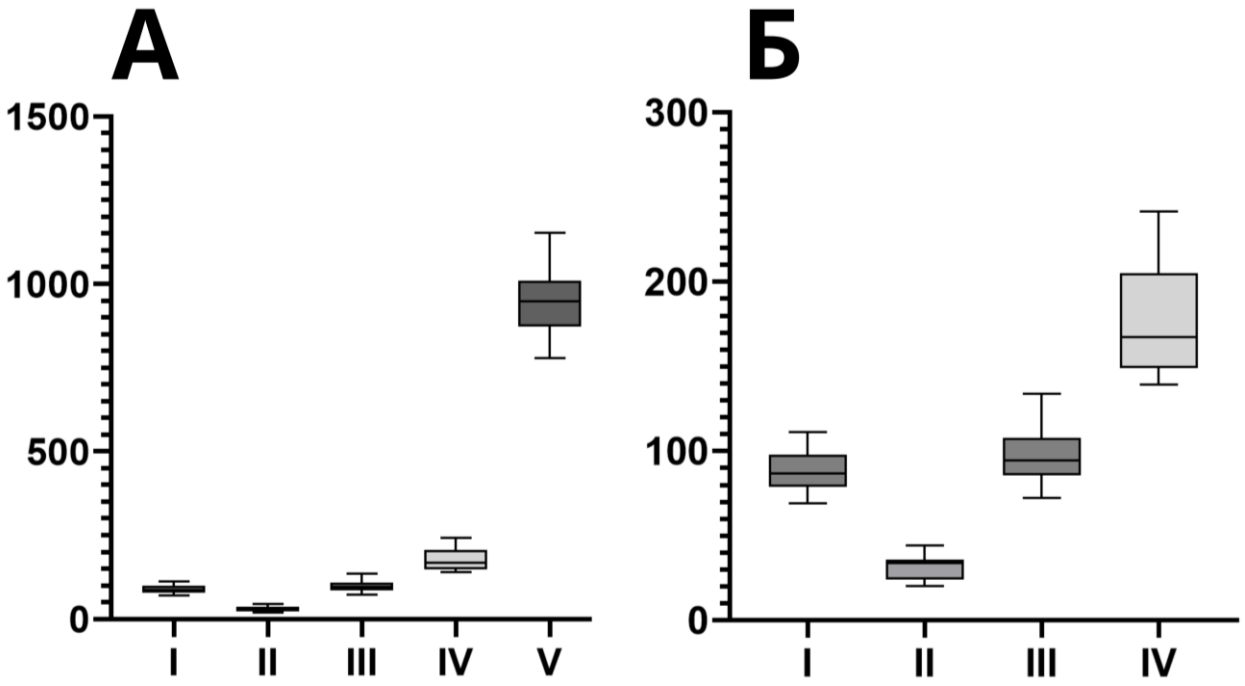


Рисунок 20 – Box-and-Whiskers распределения содержания остаточной ДНК. А – во всех перикардиальных образцах; Б – для четырёх протоколов децеллюляризации (группы I–IV), без контрольной (группа V) группы

Наименьшее среднее содержание остаточной ДНК зарегистрировано во II группе после осмотического лизиса и обработки DNase I – 38,1 ± 9,2 нг/мг сухой массы, что составляло около 4,0 % среднего содержания ДНК в нативной ткани.

Среднее значение было ниже порога 50 нг/мг сухой массы, предложенного в качестве одного из критериев оценки эффективности децеллюляризации.

Электрофорез в 0,8 % агарозном геле подтвердил эффективность удаления фрагментов геномной ДНК: в нативных образцах наблюдалась интенсивная полоска с высоким молекулярным весом, соответствующая интактной ДНК, тогда как в децеллюляризованных образцах регистрировались либо слабые фрагментированные полосы, либо их полное отсутствие (особенно выражено во II и I группах). Это свидетельствует о высоком качестве деструкции и удаления ядерного материала.

3.1.3 Результаты оценки цитотоксичности децеллюляризованных образцов

Оценка цитотоксического эффекта экстрактов децеллюляризованного перикарда, проведённая в соответствии с требованиями стандарта ISO 10993-5, показала, что большинство протоколов децеллюляризации не оказывали существенного негативного влияния на жизнеспособность фибробластов линии 3T3-J2.

Метаболическая активность клеток, оценённая с использованием WST-1 теста, выражалась в процентах относительно отрицательного контроля (клетки, культивируемые в стандартной среде без экстрактов).

Результаты оценки цитотоксичности децеллюляризованных образцов представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Результаты оценки цитотоксичности децеллюляризованных образцов

Группа	Метаболическая активность клеток, %, M ± SD	Статистическая значимость (p)
I (SDS+EDTA+EtOH), (n=10)	71,2 ± 5,8	I/V = <0,01
II (NaCl+DNase I), (n=10)	92,4 ± 4,1	II/V= <0,01

Продолжение Таблицы 9

III (TRICOL), (n=10)	78,7 ± 6,2	III/V = <0,01
IV (SDS+PIPES), (n=10)	65,3 ± 7,0	IV/V = 0,075
V (контроль), (n=10)	59,6 ± 6,5	
Примечание: SDS – додецилсульфат натрия; EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота; EtOH – этанол; DNase I – дезоксирибонуклеаза I; PIPES – пиперазин-N,N′-бис(2-этансульфоновая кислота); TRICOL – протокол децеллюляризации на основе Triton X-100, деоксихолата натрия и Benzonase		

В тесте WST-1 наибольшая метаболическая активность клеток относительно отрицательного клеточного контроля отмечена после воздействия экстракта перикарда группы II – 92,4 ± 4,1%. В группах I и III показатель составлял 71,2 ± 5,8 и 78,7 ± 6,2% соответственно, в группе IV – 65,3 ± 7,0%. После воздействия экстракта нативного перикарда (группа V) метаболическая активность составляла 59,6 ± 6,5%.

Низкая метаболическая активность в группах IV и V указывает на неблагоприятный результат теста экстрактов при использованных условиях. Причину снижения активности клеток данное исследование не устанавливает: остаточное содержание SDS, вымывание других компонентов и состав экстрактов отдельно не определяли.

3.1.4 Результаты количественного определения содержания коллагена

Количественный анализ содержания коллагена в образцах перикарда, выявил различия между группами.

Результаты количественного определения содержания коллагена представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Содержание коллагена, извлечённого кислотно-пепсиновой экстракцией, в образцах перикарда

Группа	Содержание экстрагированного коллагена, мкг/мг, M ± SD	Статистическая значимость (p)
I (SDS+EDTA+EtOH), (n=10)	224,1 ± 18,7	I/V = < 0,01

Продолжение Таблицы 10

II (NaCl+DNase I), (n=10)	268,3 ± 15,9	II/V= 0,140
III (TRICOL), (n=10)	237,6 ± 19,5	III/V = < 0,01
IV (SDS+PIPES), (n=10)	195,4 ± 21,2	IV/V = < 0,01
V (контроль), (n=10)	279,8 ± 17,4	
Примечание: SDS – додецилсульфат натрия; EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота; EtOH – этанол; DNase I – дезоксирибонуклеаза I; PIPES – пиперазин-N,N′-бис(2-этансульфоновая кислота); TRICOL – протокол децеллюляризации на основе Triton X-100, деоксихолата натрия и Benzonase		

Наибольшее содержание экстрагированного коллагена отмечено в контрольной группе V – 279,8 ± 17,4 мкг/мг. Во II группе показатель составлял 268,3 ± 15,9 мкг/мг и статистически значимо не отличался от контроля ($p = 0,140$). В группах I, III и IV содержание экстрагированного коллагена составляло 224,1 ± 18,7; 237,6 ± 19,5 и 195,4 ± 21,2 мкг/мг соответственно и было ниже контрольного значения ($p < 0,01$ для каждого сравнения с группой V). Эти различия характеризуют экстрагируемую фракцию и не позволяют отдельно оценить общее содержание коллагена в ткани.

Протокол децеллюляризации на основе осмотического лизиса с DNase I (группа II) продемонстрировал оптимальное соотношение между эффективностью удаления клеточного материала и сохранением ключевых структурных компонентов внеклеточного матрикса.

3.1.5 Механические свойства тканей после обработки

Механические характеристики обработанного гомоперикарда оценивали по прочности на разрыв, модулю упругости и относительному удлинению до разрыва.

Результаты испытаний представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты механических свойств ткани после обработки

Группа	Прочность на разрыв, МПа, M ± SD	Относительное удлинение, %, M ± SD	Модуль упругости, МПа, M ± SD
I (SDS+EDTA+EtOH), (n=5)	5,78 ± 0,28 I/V = < 0,01	36,31 ± 2,46 I/V = < 0,01	14,70 ± 1,38 I/V = 0,094
II (NaCl+DNase I), (n=5)	6,89 ± 0,20 II/V = 0,027	44,67 ± 2,63 II/V = 0,097	13,19 ± 0,60 II/V = 0,758
III (TRICOL), (n=5)	6,30 ± 0,58 III/V = 0,016	35,70 ± 2,73 III/V = < 0,01	13,76 ± 0,98 III/V = 0,350
IV (SDS+PIPES), (n=5)	4,81 ± 0,64 IV/V = < 0,01	33,54 ± 2,11 IV/V = < 0,01	17,44 ± 1,58 IV/V = < 0,01
V (контроль), (n=5)	7,27 ± 0,24	47,38 ± 1,77	12,95 ± 1,54
Примечание: SDS – додецилсульфат натрия; EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота; EtOH – этанол; DNase I – дезоксирибонуклеаза I; PIPES – пиперазин-N,N′-бис(2-этансульфоновая кислота); TRICOL – протокол децеллюляризации на основе Triton X-100, деоксихолата натрия и Benzonase			

В контрольной группе V зарегистрированы наибольшие средние значения прочности на разрыв и относительного удлинения до разрыва. Средний модуль упругости в этой группе был наименьшим.

После обработки по протоколам I и IV прочность на разрыв и относительное удлинение до разрыва были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе V (во всех указанных сравнениях $p < 0,01$). В группе IV модуль упругости был статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,01$), что указывает на повышение жёсткости ткани. В группе I статистически значимого различия по модулю упругости не выявлено ($p = 0,094$).

После обработки по протоколу III (TRICOL) прочность на разрыв была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе V: 6,30 ± 0,58 против 7,27 ± 0,24 МПа ($p = 0,016$). Относительное удлинение до разрыва также было статистически значимо ниже ($p < 0,01$). Статистически значимого различия по модулю упругости не выявлено ($p = 0,350$).

Среди обработанных образцов в группе II (NaCl + DNase I) отмечены наибольшие средние значения прочности на разрыв и относительного удлинения

до разрыва. По сравнению с контрольной группой прочность на разрыв была статистически значимо ниже (p = 0,027), тогда как различия по относительному удлинению (p = 0,097) и модулю упругости (p = 0,758) не достигли статистической значимости.

На Рисунке 21 представлено проведение механических испытаний образца перикарда из группы II (NaCl + DNase I).

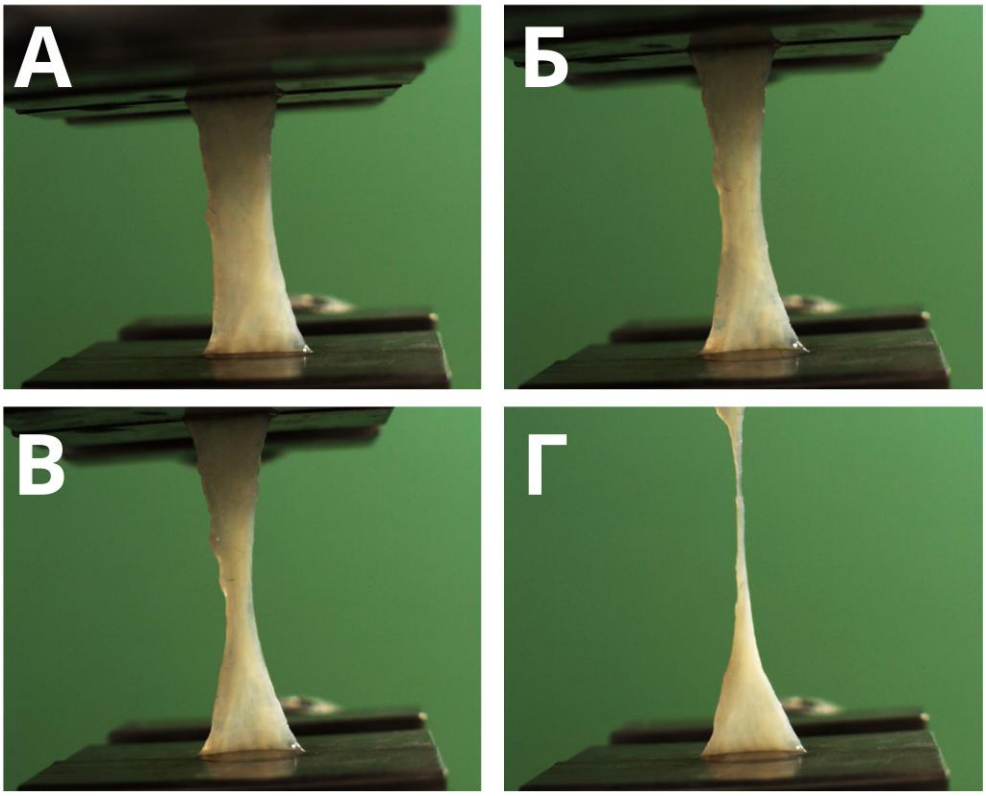


Рисунок 21 – Проведение испытаний на разрыв на примере обработанного перикарда из группы II (NaCl+DNase I). А – начальное состояние; Б – стадия растяжения; В – предельное удлинение; Г – момент разрыва

3.1.6 Гемодинамическая и энергетическая характеристика работы клапана при разных протоколах обработки гомологичного перикарда

В Таблице 12 приведены усреднённые значения гемодинамических и энергетических показателей, полученных при моделировании работы АК, сконструированного из гомоперикарда.

Таблица 12 – Результаты гемодинамической и энергетической характеристики работы клапана при разных протоколах обработки гомологичного перикарда

Показатель	Протокол I (SDS+EDTA+ EtOH) (n=3)	Протокол II (NaCl+ DNase I) (n=3)	Протокол III (TRICOL) (n=3)	Протокол IV (SDS+ PIPES) (n=3)	Протокол V (контроль) (n=3)
Средний трансаортальный градиент, мм рт. ст., M ± SD	3,15 ± 0,72 I/V = 0,316	2,68 ± 0,63 II/V = 0,780	2,94 ± 0,58 III/V = 0,443	2,57 ± 0,55 IV/V = 0,936	2,53 ± 0,60
Пиковый трансаортальный градиент, мм рт. ст., M ± SD	12,23 ± 1,89 I/V = 0,332	11,02 ± 1,45 II/V = 0,782	11,88 ± 1,52 III/V = 0,390	10,45 ± 1,27 IV/V = 0,874	10,65 ± 1,61
Объём регургитации при закрытии, мл, M ± SD	−5,12 ± 0,48 I/V = 0,014	−6,23 ± 0,51 II/V = 0,229	−5,75 ± 0,62 III/V = 0,082	−6,45 ± 0,54 IV/V = 0,437	−6,82 ± 0,51
Фракция регургитации, %, M ± SD	9,28 ± 1,35 I/V = 0,003	12,07 ± 1,28 II/V = 0,012	11,01 ± 1,42 III/V = 0,007	11,89 ± 1,31 IV/V = 0,011	17,18 ± 1,54
Эффективная площадь открытия, см², M ± SD	2,38 ± 0,32 I/V = 0,238	2,65 ± 0,24 II/V = 0,759	2,54 ± 0,27 III/V = 0,468	2,72 ± 0,21 IV/V = 1,000	2,72 ± 0,28
Энергия потерь при закрытии (f_2), мДж, M ± SD	7,48 ± 0,52 I/V = 0,172	6,47 ± 0,41 II/V = 0,315	6,98 ± 0,57 III/V = 0,763	6,32 ± 0,46 IV/V = 0,207	6,85 ± 0,40
Энергия потерь на утечке (f_3–f_4), мДж, M ± SD	45,12 ± 5,21 I/V = 0,236	53,14 ± 5,98 II/V = 0,763	49,03 ± 6,12 III/V = 0,639	52,37 ± 5,87 IV/V = 0,874	51,55 ± 6,06

Продолжение Таблицы 12

Суммарная энергия потерь, мДж, M ± SD	252,15 ± 9,47 I/V = 0,020	226,91 ± 8,16 II/V = 0,768	235,78 ± 9,02 III/V = 0,195	224,09 ± 8,34 IV/V = 0,923	224,79 ± 8,29
Относительная суммарная потеря, %, M ± SD	30,08 ± 1,12 I/V = 0,026	26,77 ± 1,05 II/V = 0,560	28,20 ± 1,18 III/V = 0,334	27,03 ± 1,08 IV/V = 0,779	27,27 ± 0,87
Коэффициент полезного действия клапана, %, M ± SD	80,16 ± 0,82 I/V = 0,001	84,63 ± 0,55 II/V = 0,024	83,83 ± 0,70 III/V = 0,010	86,30 ± 0,95 IV/V = 0,921	86,37 ± 0,65
Примечание: SDS – додецилсульфат натрия; EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота; EtOH – этанол; DNase I – дезоксирибонуклеаза I; PIPES – пиперазин-N,N′-бис(2-этансульфоновая кислота); TRICOL – протокол децеллюляризации на основе Triton X-100, деоксихолата натрия и Benzonase					

По данным Таблицы 12, обработка перикарда не сопровождалась статистически значимыми изменениями среднего и пикового трансаортальных градиентов, а также эффективной площади открытия клапана. В частности, средний градиент в группе I был численно выше контрольного значения (3,15 ± 0,72 против 2,53 ± 0,60 мм рт. ст.), однако различие не достигло статистической значимости ($p = 0,316$). Следовательно, на основании этих данных нельзя утверждать, что протокол I увеличивает сопротивление потоку.

Наиболее выраженные различия касались регургитации. В группе I объём обратного потока при закрытии был меньше по модулю, чем в контроле (−5,12 ± 0,48 против −6,82 ± 0,51 мл; $p = 0,014$). Фракция регургитации также была ниже: 9,28 ± 1,35 против 17,18 ± 1,54 % ($p = 0,003$). Снижение фракции регургитации отмечено и в группах II–IV ($p = 0,012$; $p = 0,007$ и $p = 0,011$ соответственно), хотя различия по объёму регургитации при закрытии в этих группах не были статистически значимыми.

Различий с контролем по энергии потерь при закрытии и на утечке не выявлено. Вместе с тем в группе I суммарная энергия потерь была выше (252,15 ± 9,47 против 224,79 ± 8,29 мДж; p = 0,020), как и её относительная величина (30,08 ± 1,12 против 27,27 ± 0,87 %; p = 0,026). Этому соответствовал наименьший КПД клапана – 80,16 ± 0,82 % против 86,37 ± 0,65 % в контроле (p = 0,001). КПД был ниже контрольного также в группах II и III (p = 0,024 и p = 0,010), тогда как в группе IV различий не выявлено (p = 0,921).

Стендовое исследование позволило оценить гемодинамические характеристики клапанов, изготовленных из обработанного гомологичного перикарда, в заданных условиях моделирования кровотока. Продолжительность испытания составляла не менее 1000 циклов для каждой биомодели. Полученные данные характеризуют кратковременную функцию конструкции и не позволяют оценить её устойчивость к длительной циклической нагрузке. Для определения долговечности необходимы отдельные ускоренные испытания и анализ структурных изменений створок после многократного нагружения. Клиническая функция и срок службы клапана, изготовленного по исследованному протоколу, в настоящей работе не изучались.

3.1.7 Моделирование кальцификации in vitro

После 4 и 8 недель инкубации в кальцифицирующей среде выявлены межгрупповые различия в содержании кальция и фосфора в образцах гомологичного перикарда. На каждом сроке исследовано по 10 отдельных фрагментов от 10 доноров в каждой группе. Для исследования на 4-й и 8-й неделях использовали разные фрагменты перикарда одних и тех же доноров.

Данные количественного анализа содержания кальция и фосфора представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Уровень кальция и фосфора в тканях перикарда после 4 и 8 недель инкубации в имитационном кальцификационном растворе

Группа	Содержание кальция, мг/г сухой массы, M ± SD		Содержание фосфора, мг/г сухой массы, M ± SD	
	4 недели	8 недель	4 недели	8 недель
I (SDS+EDTA+EtOH), (n=10)	1,63 ± 0,10 I/V = <0,01	2,51 ± 0,13 I/V = <0,01	1,12 ± 0,08 I/V = <0,01	1,84 ± 0,11 I/V = <0,01
II (NaCl+DNase I), (n=10)	0,98 ± 0,07 II/V = <0,01	1,34 ± 0,09 II/V = <0,01	0,68 ± 0,06 II/V = <0,01	1,02 ± 0,07 II/V = <0,01
III (TRICOL), (n=10)	1,14 ± 0,09 III/V = <0,01	1,47 ± 0,10 III/V = <0,01	0,80 ± 0,07 III/V = <0,01	1,09 ± 0,08 III/V = <0,01
IV (SDS+PIPES), (n=10)	1,46 ± 0,11 IV/V = <0,01	2,12 ± 0,14 IV/V = <0,01	0,97 ± 0,08 IV/V = <0,01	1,55 ± 0,09 IV/V = <0,01
V (контроль), (n=10)	1,94 ± 0,12	2,87 ± 0,18	1,31 ± 0,10	2,12 ± 0,12
Примечание: SDS – додецилсульфат натрия; EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота; EtOH – этанол; DNase I – дезоксирибонуклеаза I; PIPES – пиперазин-N,N′-бис(2-этансульфоновая кислота); TRICOL – протокол децеллюляризации на основе Triton X-100, деоксихолата натрия и Benzonase				

После 4 недель инкубации максимальные показатели содержания кальция зафиксированы в контрольной группе (1,94 ± 0,12 мг/г сухой массы), при этом все группы с децеллюляризацией демонстрировали статистически достоверно более низкие значения ($p < 0,05$). Через 8 недель содержание кальция в контрольной группе составляло 2,87 ± 0,18 мг/г сухой массы и было статистически значимо выше, чем во всех группах децеллюляризованных образцов ($p < 0,01$).

Содержание фосфора также изменялось аналогично, с максимальными значениями в контрольной V группе (контроль, нативный перикард) как через 4 недели (1,31 ± 0,10 мг/г сухой массы,), так и через 8 недель (2,12 ± 0,12 мг/г сухой массы,). В группах с децеллюляризацией содержание фосфора после инкубации было статистически ниже по сравнению с контрольной V группой (контроль, нативный перикард), особенно выражено в группе II (осмотический лизис + DNase I), где показатели были минимальны ($p < 0,05$).

Во всех группах децеллюляризованного перикарда содержание кальция и фосфора после 4 и 8 недель инкубации было статистически значимо ниже, чем в

нативном перикарде. Наименьшие значения обоих показателей отмечены во II группе. Эти результаты характеризуют содержание минеральных компонентов после воздействия кальцифицирующей среды; отсутствие исходных измерений не позволяет определить их чистый прирост за время инкубации.

3.2 Результаты клинической части исследования

3.2.1 Сравнительная оценка хирургических подходов к протезированию аортального клапана

Анализ полового состава продемонстрировал преимущественное участие мужчин во всех группах: от 84,0 % в IV группе до 92,5 % во II группе. Различия по половому признаку между группами не достигали статистической значимости ($p > 0,05$ по всем межгрупповым сравнениям).

Средний возраст пациентов в группах был сопоставим и варьировал от $49,5 \pm 14,0$ лет (III группа) до $53,0 \pm 16,4$ лет (I группа). Статистически значимых различий между группами по возрасту не отмечено.

ИМТ находился в пределах нормального или пограничного диапазона и статистически значимо не различался между группами. Наиболее высокое значение ИМТ зафиксировано в IV группе ($28,0 \pm 3,6$ кг/м²), наименьшее – в III группе ($25,4 \pm 3,8$ кг/м²), однако различия между группами оставались недостоверными.

ППТ также не отличалась статистически значимо между большинством групп. Наименьшее среднее значение ППТ отмечено в III группе ($1,91 \pm 0,16$ м²), тогда как в группах II и IV оно составляло $1,99 \pm 0,19$ м² и $1,99 \pm 0,18$ м² соответственно.

Исходные соматометрические параметры пациентов в зависимости от типа хирургического вмешательства представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Исходные соматометрические параметры пациентов в зависимости от типа хирургического вмешательства

Параметры		**I группа** Аортальный гомографт (n = 19)	**II группа** Операция Bentall (n = 67)	**III группа** Операция Ross (n = 24)	**IV группа** Русский кондуит (n = 25)
Пол	Мужской, n (%)	16 (84,2) I/II= 0,271 I/III= 0,757 I/IV=0,985	62 (92,5) II/I = 0,271 II/III=0,455 II/IV=0,220	21 (87,5) III/I = 0,757 III/II=0,455 III/IV=0,726	21 (84) IV/I=0,985 IV/II=0,220 IV/III=0,726
	Женский, n (%)	3 (15,8) I/II= 0,271 I/III= 0,757 I/IV=0,985	5 (7,5) II/I = 0,271 II/III=0,455 II/IV=0,220	3 (12,5) III/I = 0,757 III/II=0,455 III/IV=0,726	4 (16) IV/I=0,985 IV/II=0,220 IV/III=0,726
Возраст, лет, M ± SD		53,0 ± 16,4 I/II=0,731 I/III=0,750 I/IV=0,627	53,0 ± 14,0 II/I =0,731 II/III=0,330 II/IV=0,169	49,5 ± 14,0 III/I =0,750 III/II=0,330 III/IV=0,471	51,0 ± 14,4 IV/I=0,627 IV/II=0,169 IV/III=0,471
ИМТ, кг/м^2, M ± SD		26,2 ± 4,5 I/II=0,771 I/III=0,883 I/IV=0,166	26,1 ± 5,3 II/I =0,771 II/III=0,759 II/IV=0,085	25,4 ± 3,8 III/I =0,883 III/II=0,759 III/IV=0,101	28,0 ± 3,6 IV/I=0,166 IV/II=0,085 IV/III=0,101
ППТ, м^2, M ± SD		1,96 ± 0,20 I/II=0,154 I/III=0,807 I/IV=0,110	1,99 ± 0,19 II/I =0,154 II/III=0,056 II/IV=0,565	1,91 ± 0,16 III/I =0,807 III/II=0,056 III/IV=**0,023**	1,99 ± 0,18 IV/I=0,110 IV/II=0,565 IV/III=0,023
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела					

В Таблице 15 и на Рисунке 22 представлены предоперационные клинико-анамнестические данные пациентов, включённых в исследование.

ИБС выявлена в 15,8 % пациентов I группы, что превышает частоту в группах II (7,5 %), III (4,2 %) и IV (8,0 %), однако различия между группами не достигли статистической значимости.

Наличие гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов (АСБ > 50 %) было сопоставимо во всех группах: от 12,0 % во II группе до 16,0 % в IV группе ($p > 0,05$).

АГ преобладала во II группе (52,2 %) и встречалась несколько реже в других группах (от 36,9 % до 41,7 %), однако различия статистически незначимы.

Признаки соединительнотканной дисплазии были достоверно чаще зарегистрированы в I группе (26,3 %) по сравнению с группами II (9,0 %; p I/II = 0,047), III (4,2 %; p I/III = 0,040) и IV (0 %; p I/IV = 0,007).

Наибольшая частота двустворчатого АК отмечена в IV группе (56,0 %), далее – в III (50,0 %), I (42,1 %) и II (20,9 %) группах. Частота двустворчатого АК была статистически значимо выше в группах III и IV по сравнению с группой II (p = 0,007 и p = 0,001 соответственно).

Предшествующие операции на сердце наблюдались преимущественно в I группе (36,9 %), значительно чаще, чем во II (10,5 %; p = 0,006), III (8,3 %; p = 0,024) и IV (0 %; p = 0,001).

Нарушения сердечного ритма и проводимости регистрировались у 8,3 % пациентов III группы и у 32,0 % в IV группе. Несмотря на тенденцию к более высокой частоте аритмий в IV группе, достоверные различия зафиксированы только между III и IV группами (p = 0,035).

Наличие ОНМК в анамнезе выявлено в 10,5 % пациентов I группы, что превышает аналогичный показатель в других группах, однако статистическая значимость не достигнута (p > 0,05).

ХБП отмечена чаще в III и IV группах (12,5 % и 12,0 % соответственно), тогда как в I группе – 5,3 %, в II – 7,5 %. Различия не достигли уровня статистической значимости.

СД 2 типа чаще диагностирован в I группе (15,8 %), реже – в III и IV (по 8,3 % и 8,0 %). Значимых различий не выявлено. Хронические заболевания лёгких (ХОБЛ, БА) с наибольшей частотой встречались в I и III группах (26,3 % и 25,0 %), в IV группе – 16,0 %, во II – 13,4 % (p > 0,05).

Патология ЖКТ выявлена с высокой частотой во всех группах – от 41,7 % (III группа) до 48,0 % (IV группа); статистических различий не зафиксировано. Онкологические заболевания в анамнезе регистрировались в 15,8 % случаев в I группе, что выше, чем в других (от 8,3 % до 12,0 %), но достоверность различий

отсутствует. Курение преобладало в I группе (36,9 %) по сравнению с остальными (от 24,0 % до 29,2 %). Различия статистически незначимы.

ИЭ в анамнезе достоверно чаще наблюдался в I группе (36,9 %) по сравнению со II (7,5 %; p = 0,001), III (4,2 %; p = 0,007) и IV (0 %; p = 0,001), что отражает специфику показаний к имплантации гомографтов.

Таблица 15 – Предоперационные клинико-анамнестические данные пациентов, включённых в исследование

Параметры	**I группа** Аортальный гомографт (n = 19)	**II группа** Операция Bentall (n = 67)	**III группа** Операция Ross (n = 24)	**IV группа** Русский кондуит (n = 25)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	3 (15,8) I/II=0,273 I/III=0,198 I/IV=0,425	5 (7,5) II/I =0,273 II/III=0,579 II/IV=0,931	1 (4,2) III/I =0,198 III/II=0,579 III/IV=0,580	2 (8,0) IV/I=0,425 IV/II=0,931 IV/III=0,580
Наличие АСБ более 50 % в любом сосудистом бассейне, n (%)	3 (15,8) I/II=0,659 I/III=0,760 I/IV=0,985	8 (12,0) II/I =0,659 II/III=0,943 II/IV=0,609	3 (12,5) III/I =0,760 III/II=0,943 III/IV=0,729	4 (16,0) IV/I=0,985 IV/II=0,609 IV/III=0,729
Артериальная гипертензия, n (%)	7 (36,9) I/II=0,239 I/III=0,751 I/IV=0,833	35 (52,2) II/I =0,239 II/III=0,377 II/IV=0,299	10 (41,7) III/I =0,751 III/II=0,377 III/IV=0,907	10 (40,0) IV/I=0,833 IV/II=0,299 IV/III=0,907
Соединительнотканная дисплазия, n (%)	5 (26,3) I/II=0,047 I/III=0,040 I/IV=0,007	6 (9,0) II/I =0,047 II/III=0,453 II/IV=0,124	1 (4,2) III/I =0,040 III/II=0,453 III/IV=0,307	0 IV/I=0,007 IV/II=0,124 IV/III=0,307
Двустворчатый аортальный клапан, n (%)	8 (42,1) I/II=0,063 I/III=0,610 I/IV=0,367	14 (20,9) II/I =0,063 II/III=0,007 II/IV=0,001	12 (50,0) III/I =0,610 III/II=0,007 III/IV=0,677	14 (56,0) IV/I=0,367 IV/II=0,001 IV/III=0,677

Продолжение Таблицы 15

Предшествующая операция на сердце, n (%)	7 (36,9) I/II=0,006 I/III=0,024 I/IV=0,001	7 (10,5) II/I =0,006 II/III=0,767 II/IV=0,101	2 (8,3) III/I =0,024 III/II=0,767 III/IV=0,153	0 IV/I=0,001 IV/II=0,101 IV/III=0,153
Наличие нарушения ритма сердца, n (%)	4 (21,1) I/II=0,610 I/III=0,237 I/IV=0,378	18 (26,9) II/I =0,610 II/III=0,061 II/IV=0,550	2 (8,3) III/I =0,237 III/II=0,061 III/IV=0,035	8 (32,0) IV/I=0,378 IV/II=0,550 IV/III=0,035
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (10,5) I/II=0,171 I/III=0,422 I/IV=0,400	2 (3,0) II/I = 0,171 II/III=0,782 II/IV=0,808	1 (4,2) III/I =0,422 III/II=0,782 III/IV=0,977	1 (4,0) IV/I=0,400 IV/II=0,808 IV/III=0,977
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (5,3) I/II=0,741 I/III=0,423 I/IV=0,447	5 (7,5) II/I =0,741 II/III=0,457 II/IV=0,494	3 (12,5) III/I =0,423 III/II=0,457 III/IV=0,958	3 (12,0) IV/I=0,447 IV/II=0,494 IV/III=0,958
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	3 (15,8) I/II=0,393 I/III=0,454 I/IV=0,425	6 (9,0) II/I =0,393 II/III=0,927 II/IV=0,886	2 (8,3) III/I =0,454 III/II=0,927 III/IV=0,966	2 (8,0) IV/I=0,425 IV/II=0,886 IV/III=0,966
Заболевания легких (ХОБЛ, БА), n (%)	5 (26,3) I/II=0,182 I/III=0,923 I/IV=0,406	9 (13,4) II/I =0,182 II/III=0,192 II/IV=0,754	6 (25,0) III/I =0,923 III/II=0,192 III/IV=0,439	4 (16,0) IV/I=0,406 IV/II=0,754 IV/III=0,439
Заболевания желудочно-кишечного-тракта, n (%)	8 (42,1) I/II=0,749 I/III=0,977 I/IV=0,701	31 (46,3) II/I =0,749 II/III=0,699 II/IV=0,883	10 (41,7) III/I =0,977 III/II=0,699 III/IV=0,659	12 (48,0) IV/I=0,701 IV/II=0,883 IV/III=0,659
Онкологические заболевания в анамнезе, n (%)	3 (15,8) I/II=0,393 I/III=0,454 I/IV=0,720	6 (9,0) II/I =0,393 II/III=0,927 II/IV=0,664	2 (8,3) III/I =0,454 III/II=0,927 III/IV=0,675	3 (12,0) IV/I=0,720 IV/II=0,664 IV/III=0,675

Продолжение Таблицы 15

Курение, n (%)	7 (36,9) I/II=0,328 I/III=0,598 I/IV=0,361	17 (25,4) II/I =0,328 II/III=0,719 II/IV=0,893	7 (29,2) III/I =0,598 III/II=0,719 III/IV=0,685	6 (24,0) IV/I=0,361 IV/II=0,893 IV/III=0,685
Инфекционный эндокардит, n (%)	7 (36,9) I/II=0,001 I/III=0,007 I/IV=0,001	5 (7,5) II/I =0,001 II/III=0,579 II/IV=0,162	1 (4,2) III/I =0,007 III/II=0,579 III/IV=0,307	0 IV/I=0,001 IV/II=0,162 IV/III=0,307
Примечание: АСБ – атеросклеротическая бляшка; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; БА – бронхиальная астма				

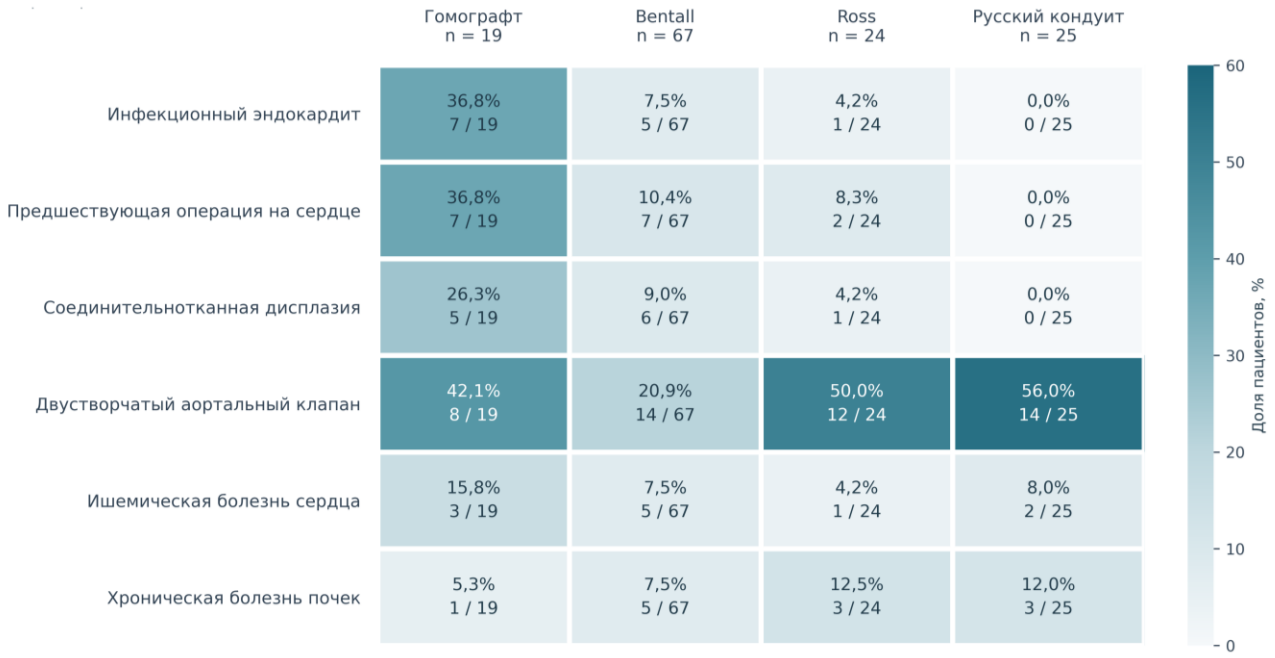


Рисунок 22 – Исходные клинико-анамнестические характеристики пациентов в группах хирургического лечения патологии корня аорты

В Таблице 16 представлены показатели ЭхоКГ пациентов 4 исследуемых групп до хирургического вмешательства

КДР левого желудочка в I группе составил $5,4 \pm 0,5$ см и был статистически достоверно меньше, чем в группах II и IV ($6,0 \pm 1,0$ см и $6,0 \pm 0,5$ см соответственно; $p = 0,020$ и $p < 0,001$), без различий с III группой ($p = 0,415$). Однако показатель КДР, нормализованный на площадь поверхности тела

(КДР/ППТ), в I группе составил 2,8 ± 0,4 см/м², что не отличалось от других групп статистически значимо (p > 0,05 во всех сравнениях), но отмечалась тенденция к меньшим значениям по сравнению с IV группой (3,0 ± 0,3 см/м²; p = 0,063).

КДО и КДО/ППТ также не имели статистически значимых различий между группами: в I группе КДО составил 161 ± 41 мл, а КДО/ППТ – 82 ± 21 мл/м².

Толщина МЖП была наименьшей в I группе (1,16 ± 0,29 см), однако различия с другими группами были незначимыми. Толщина ЗСЛЖ и ММЛЖ показали, что пациенты II группы имели значительно большую гипертрофию (ММЛЖ: 306 ± 113 г против 242 ± 72 г в I группе; p = 0,004). Нормализованное значение ММЛЖ/ППТ также было достоверно выше во II группе (153 ± 54 г/м² против 125 ± 40 г/м²; p = 0,012).

Средняя ФВ ЛЖ составляла 59,2 ± 4,6 % в группе I, 56,2 ± 5,4 % в группе III и 56,8 ± 7,6 % в группе IV. Статистически значимых межгрупповых различий не выявлено; при сравнении групп I и III p = 0,065.

Размер ФК АК не различался достоверно между группами, находясь в пределах от 2,67 ± 0,40 см (I группа) до 2,75 ± 0,31 см (IV группа). Диаметр синусов Вальсальвы был статистически значимо наибольшим во II группе (5,02 ± 0,97 см), что достоверно превышало значения в остальных группах (p < 0,001 при сравнении с I, III и IV группами). Диаметр восходящей аорты также был достоверно увеличен во II группе (5,49 ± 1,08 см), по сравнению с остальными группами (p < 0,001 при всех попарных сравнениях).

По максимальной скорости кровотока и пиковому трансаортальному градиенту статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. По среднему трансаортальному градиенту выявлено различие между группами III и IV (p = 0,036).

Частота поражений АК (≥ II степени): изолированный АС встречался с частотой от 12,0 % (IV группа) до 15,8 % (I группа), различия статистически незначимы; изолированная ≥ II степени чаще наблюдалась во II группе (16,4 %), однако статистической значимости при межгрупповом сравнении также не достигнуто; комбинированные поражения (стеноз + недостаточность ≥ II ст.) чаще

всего фиксировались в группах III (83,3 %) и IV (80,0 %), тогда как во II группе – 68,7 % и в I группе – 73,7 %, статистических различий не установлено ($p > 0,05$).

Признаки лёгочной гипертензии (по данным эхокардиографии) до операции выявлены у 52,6 % пациентов I группы, 41,8 % – II группы, 50,0 % – III группы, 44,0 % – IV группы; различия между группами не были статистически значимыми ($p > 0,05$ во всех сравнениях).

Таблица 16 – Эхокардиографические показатели пациентов до хирургического вмешательства

Параметры	**I группа** Аортальный гомографт (n = 19)	**II группа** Операция Bentall (n = 67)	**III группа** Операция Ross (n = 24)	**IV группа** Русский кондуит (n = 25)
КДР, см, M ± SD	5,4 ± 0,5 I/II=0,020 I/III=0,415 I/IV=<0,001	6,0 ± 1,0 II/I =0,020 II/III=0,273 II/IV=0,923	5,8 ± 1,0 III/I =0,415 III/II=0,273 III/IV=0,117	6,0 ± 0,5 IV/I=<0,001 IV/II=0,923 IV/III=0,117
КДР/ППТ, см/м^2, M ± SD	2,8 ± 0,4 I/II=0,079 I/III=0,533 I/IV=0,063	3,0 ± 0,5 II/I =0,079 II/III=0,335 II/IV=0,722	2,9 ± 0,5 III/I =0,533 III/II=0,335 III/IV=0,193	3,0 ± 0,3 IV/I=0,063 IV/II=0,722 IV/III=0,193
КДО, мл, M ± SD	161 ± 41 I/II=0,370 I/III=0,854 I/IV=0,325	181 ± 73 II/I =0,370 II/III=0,317 II/IV=0,941	163 ± 69 III/I =0,854 III/II=0,317 III/IV=0,337	177 ± 55 IV/I=0,325 IV/II=0,941 IV/III=0,337
КДО/ППТ, мл/м^2, M ± SD	82 ± 21 I/II=0,486 I/III=0,705 I/IV=0,767	91 ± 37 II/I =0,486 II/III=0,354 II/IV=0,658	83 ± 34 III/I =0,705 III/II=0,354 III/IV=0,631	87 ± 28 IV/I=0,767 IV/II=0,658 IV/III=0,631
МЖП, см, M ± SD	1,16 ± 0,29 I/II=0,108 I/III=0,347 I/IV=0,466	1,23 ± 0,25 II/I =0,108 II/III=0,669 II/IV=0,519	1,16 ± 0,25 III/I =0,347 III/II=0,669 III/IV=0,443	1,22 ± 0,25 IV/I=0,466 IV/II=0,519 IV/III=0,443

Продолжение Таблицы 16

ЗСЛЖ, см, M ± SD	1,05 ± 0,2 I/II=0,831 I/III=0,201 I/IV=0,287	1,03 ± 0,15 II/I =0,831 II/III=0,068 II/IV=0,115	0,97 ± 0,12 III/I =0,201 III/II=0,068 III/IV=0,648	1,01 ± 0,15 IV/I=0,287 IV/II=0,115 IV/III=0,648
ММЛЖ, г, M ± SD	242 ± 72 I/II=0,004 I/III=0,760 I/IV=0,013	306 ± 113 II/I =0,004 II/III=0,111 II/IV=0,906	267 ± 111 III/I =0,760 III/II=0,111 III/IV=0,219	288 ± 65 IV/I=0,013 IV/II=0,906 IV/III=0,219
ММЛЖ/ППТ, г/м^2, M ± SD	125 ± 40 I/II=0,012 I/III=0,922 I/IV=0,070	153 ± 54 II/I =0,012 II/III=0,121 II/IV=0,577	136 ± 55 III/I =0,922 III/II=0,121 III/IV=0,238	141 ± 29 IV/I=0,070 IV/II=0,577 IV/III=0,238
ФВ, %, M ± SD	59,2 ± 4,6 I/II=0,675 I/III=0,065 I/IV=0,351	57,3 ± 8,5 II/I =0,675 II/III=0,159 II/IV=0,584	56,2 ± 5,4 III/I =0,065 III/II=0,159 III/IV=0,521	56,8 ± 7,6 IV/I=0,351 IV/II=0,584 IV/III=0,521
Фиброзное кольцо АК, см, M ± SD	2,67 ± 0,40 I/II=0,896 I/III=0,657 I/IV=0,289	2,69 ± 0,48 II/I =0,896 II/III=0,447 II/IV=0,114	2,68 ± 0,37 III/I =0,657 III/II=0,447 III/IV=0,467	2,75 ± 0,31 IV/I=0,289 IV/II=0,114 IV/III=0,467
Синусы Вальсальвы, см, M ± SD	3,89 ± 0,59 I/II=<0,001 I/III=0,188 I/IV=0,028	5,02 ± 0,97 II/I =<0,001 II/III=<0,001 II/IV=<0,001	4,03 ± 0,59 III/I =0,188 III/II=<0,001 III/IV=0,375	4,24 ± 0,57 IV/I=0,028 IV/II=<0,001 IV/III=0,375
Восходящая аорта, см, M ± SD	4,21 ± 0,77 I/II=<0,001 I/III=0,990 I/IV=0,180	5,49 ± 1,08 II/I =<0,001 II/III=<0,001 II/IV=<0,001	4,19 ± 0,76 III/I =0,990 III/II=<0,001 III/IV=0,105	4,53 ± 0,61 IV/I=0,180 IV/II=<0,001 IV/III=0,105
Максимальная скорость на АК, см/с, M ± SD	250 ± 106 I/II=0,390 I/III=0,826 I/IV=0,107	264 ± 108 II/I =0,390 II/III=0,271 II/IV=0,250	236 ± 84 III/I =0,826 III/II=0,271 III/IV=0,085	275 ± 81 IV/I=0,107 IV/II=0,250 IV/III=0,085

Продолжение Таблицы 16

Пиковый градиент на АК, мм рт.ст., M ± SD	36,9 ± 34,1 I/II=0,790 I/III=0,990 I/IV=0,220	35,8 ± 28,3 II/I =0,790 II/III=0,704 II/IV=0,218	34,9 ± 31,1 III/I =0,990 III/II=0,704 III/IV=0,122	34,3 ± 16,3 IV/I=0,220 IV/II=0,218 IV/III=0,122
Средний градиент на АК, мм рт.ст., M ± SD	21,7 ± 24,1 I/II=0,706 I/III=0,824 I/IV=0,050	20,6 ± 18,9 II/I =0,706 II/III=0,913 II/IV=0,070	20,6 ± 21,6 III/I =0,824 III/II=0,913 III/IV=0,036	18,9 ± 9,1 IV/I=0,050 IV/II=0,070 IV/III=0,036
Аортальный стеноз ≥ 2 степени, n (%)	3 (15,8) I/II=0,926 I/III=0,760 I/IV=0,720	10 (14,9) II/I =0,926 II/III=0,772 II/IV=0,722	3 (12,5) III/I =0,760 III/II=0,772 III/IV=0,958	3 (12) IV/I=0,720 IV/II=0,722 IV/III=0,958
Аортальная недостаточность ≥ 2 степени, n (%)	2 (10,5) I/II=0,529 I/III=0,422 I/IV=0,775	11 (16,4) II/I =0,529 II/III=0,130 II/IV=0,305	1 (4,2) III/I =0,422 III/II=0,130 III/IV=0,580	2 (8) IV/I=0,775 IV/II=0,305 IV/III=0,580
Аортальный стеноз и недостаточность ≥ 2 степени, n (%)	14 (73,7) I/II=0,675 I/III=0,445 I/IV=0,624	46 (68,7) II/I =0,675 II/III=0,169 II/IV=0,285	20 (83,3) III/I =0,445 III/II=0,169 III/IV=0,766	20 (80) IV/I=0,624 IV/II=0,285 IV/III=0,766
Лёгочная гипертензия, n (%)	10 (52,6) I/II=0,404 I/III=0,865 I/IV=0,575	28 (41,8) II/I =0,404 II/III=0,489 II/IV=0,850	12 (50) III/I =0,865 III/II=0,489 III/IV=0,677	11 (44) IV/I=0,575 IV/II=0,850 IV/III=0,677

Примечание: КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; ППТ – площадь поверхности тела; КДО – конечный диастолический объём; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса; АК – аортальный клапан

В Таблице 17 представлены интраоперационные и послеоперационные временные параметры в четырех группах пациентов, прооперированных различными методами реконструкции восходящей аорты и клапанного аппарата.

Время ИК было наименьшим в группе IV и составило 117,9 ± 34,3 мин. Это значение статистически значимо отличалось от всех остальных групп ($p < 0,001$

по сравнению с I и III группами, p = 0,020 по сравнению со II группой). Максимальное значение ИК зарегистрировано в I группе – 167,1 ± 52,0 мин.

Минимальное среднее время ишемии миокарда отмечено во II группе (операция Bentall) – 100,7 ± 33,4 мин. В IV группе оно составляло 108,9 ± 33,4 мин; различие между группами II и IV не достигло статистической значимости (p = 0,074). Время ишемии миокарда в IV группе было статистически значимо меньше, чем в группах I и III (p < 0,001 в обоих сравнениях). Между группами I и III статистически значимого различия не выявлено (p = 0,750).Общее время операции было максимальным в I группе (401,5 ± 74,7 мин), минимальным – во II (302,5 ± 100,4 мин), разница между ними статистически значима (p < 0,001). Также статистически значимые отличия выявлены между группами II и III (p < 0,001), а также III и IV (p < 0,001). Минимальное среднее время операции среди всех групп зарегистрировано при применении техники Bentall.

Интраоперационная кровопотеря статистически значимо отличалась между III и II (p = 0,028), а также III и IV (p = 0,015) группами, при этом наименьшие значения зафиксированы в группе III (657,9 ± 180,0 мл). Различия между остальными группами статистически незначимы.

Продолжительность пребывания в ОРиИТ была сопоставимой между всеми группами. Статистически значимых различий между группами не установлено (p > 0,05 во всех межгрупповых сравнениях).

Средняя продолжительность госпитализации была наименьшей в группе IV – 17,5 ± 7,6 сут. Она была статистически значимо меньше, чем в группах I и III (p < 0,001 в обоих сравнениях) и группе II (p = 0,012). Максимальная длительность пребывания зарегистрирована в III группе (28,9 ± 9,5 сут), различия между III и II группами также достоверны (p = 0,003). Сравнение II и IV групп показало значимую разницу (p = 0,012).

Таблица 17 – Сравнение продолжительности ключевых этапов операции и послеоперационного пребывания в зависимости от метода хирургического лечения

Параметры	**I группа** Аортальный гомографт (n = 19)	**II группа** Операция Bentall (n = 67)	**III группа** Операция Ross (n = 24)	**IV группа** Русский кондуит (n = 25)
Время ИК, мин, M ± SD	167,1 ± 52,0 I/II=0,003 I/III=0,974 I/IV=<0,001	140,4 ± 53,5 II/I =0,003 II/III=<0,001 II/IV=0,020	166,7 ± 26,7 III/I =0,974 III/II=<0,001 III/IV=<0,001	117,9 ± 34,3 IV/I=<0,001 IV/II=0,020 IV/III=<0,001
Время ИМ, мин, M ± SD	130,0 ± 22,6 I/II=<0,001 I/III=0,750 I/IV=<0,001	100,7 ± 33,4 II/I =<0,001 II/III=<0,001 II/IV=0,074	134,0 ± 24,5 III/I =0,750 III/II=<0,001 III/IV=<0,001	108,9 ± 33,4 IV/I=<0,001 IV/II=0,074 IV/III=<0,001
Время операции, мин, M ± SD	401,5 ± 74,7 I/II=<0,001 I/III=0,071 I/IV=<0,001	302,5 ± 100,4 II/I =<0,001 II/III=<0,001 II/IV=0,085	370,9 ± 27,8 III/I =0,071 III/II=<0,001 III/IV=<0,001	329,8 ± 83,0 IV/I=<0,001 IV/II=0,085 IV/III=<0,001
Кровопотеря, мл, M ± SD	835,8 ± 538,2 I/II=0,921 I/III=0,103 I/IV=0,482	806,9 ± 416,2 II/I =0,921 II/III=0,028 II/IV=0,328	657,9 ± 180,0 III/I =0,103 III/II=0,028 III/IV=0,015	778,4 ± 167,3 IV/I=0,482 IV/II=0,328 IV/III=0,015
Время в ОРиИТ дней, M ± SD	2,3 ± 2,1 I/II=0,073 I/III=0,077 I/IV=0,449	1,5 ± 1,4 II/I =0,073 II/III=0,860 II/IV=0,292	1,3 ± 0,4 III/I =0,077 III/II=0,860 III/IV=0,261	1,6 ± 1,3 IV/I=0,449 IV/II=0,292 IV/III=0,261
Время в стационаре, дней, M ± SD	28,3 ± 9,0 I/II=0,010 I/III=0,824 I/IV=<0,001	21,3 ± 7,7 II/I =0,010 II/III=0,003 II/IV=0,012	28,9 ± 9,5 III/I =0,824 III/II=0,003 III/IV=<0,001	17,5 ± 7,6 IV/I=<0,001 IV/II=0,012 IV/III=<0,001

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; ИМ – ишемия миокарда; ОРиИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Для наглядного представления распределения времени ИК и ИМ представлены box plots на Рисунке 23.

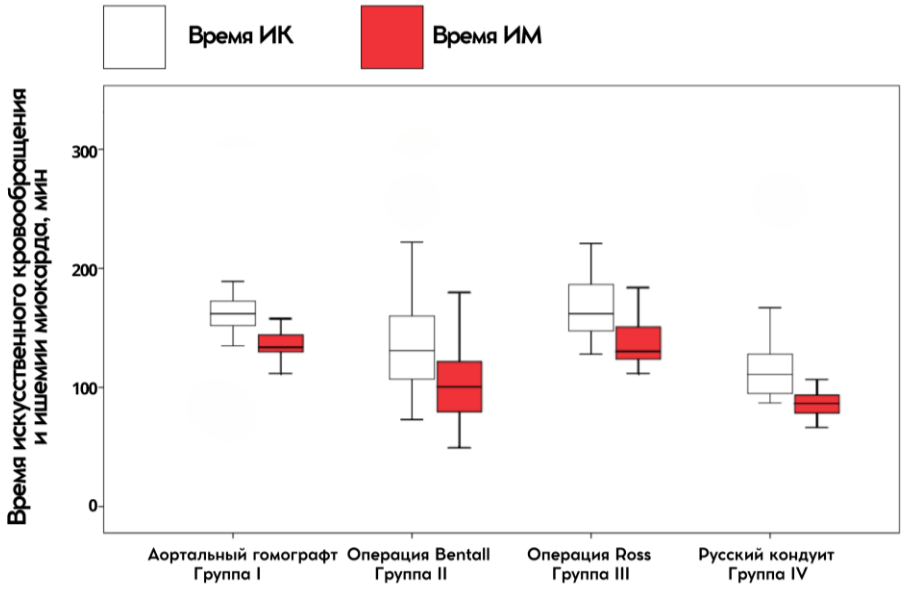


Рисунок 23 – Распределение времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда (box plots)

В ходе анализа частоты послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших различные виды вмешательств на АК и корне аорты, выявлены различия в структуре и частоте встречаемости осложнений в зависимости от вида оперативного вмешательства.

Так, нарушения ритма сердца были зафиксированы у 26,3 % пациентов I группы, 16,4 % во II группе, 25,0 % в III группе и 16,0 % в IV группе. Наиболее часто встречались ФП (I группа – 21,1 %, II – 11,9 %, III – 12,5 %, IV – 16,0 %) и трепетание предсердий (только у 2 пациентов во II группе). Желудочковая тахикардия встречалась исключительно в I и II группах (по 1 случаю), тогда как в III и IV группах не наблюдалась. АВ-блокада регистрировалась у 15,8 % пациентов I группы, в то время как во II и IV группах частота была существенно ниже – 4,5 % и 8,0 % соответственно. Блокада ножек пучка Гиса наблюдалась в единичных случаях во всех группах, за исключением III, где зарегистрирован лишь 1 случай. Имплантация постоянного ЭКС потребовалась по 2 случаям в I, II и III группах и не потребовалась ни одному пациенту IV группы.

Плевральный выпот объёмом более 300 мл был наиболее часто регистрируемым осложнением в данной категории: в I группе – у 47,4 %

пациентов, во II – у 22,4 %, в III – у 37,5 %, и в IV – у 24,0 %. Плевральный выпот, потребовавший выполнения пункции, был зафиксирован у 36,8 % пациентов I группы, 16,4 % во II, 25,0 % в III и 16,0 % в IV группах. В ряде случаев (до 3 и более пункций) наибольшая нагрузка по инвазивному лечению выпотов пришлась на I и II группы. Наличие гемоперикарда отмечено в 5,3 % случаев I группы, 3,0 % – во II, 4,2 % – в III, и не зарегистрировано ни в одном случае IV группы.

Острая сердечная недостаточность встречалась у 10,5 % пациентов I группы, 6,0 % – во II, 4,2 % – в III и 8,0 % – в IV группе. Частота острой почечной недостаточности варьировала от 0 % (IV группа) до 10,5 % (I группа). Острая дыхательная недостаточность чаще встречалась в I (15,8 %) и II (7,5 %) группах. ОНМК и ИМ регистрировались в единичных случаях во всех группах. В частности, ИМ наблюдался у 5,3 % пациентов I группы, у 6,0 % – во II, отсутствовал в III и 4,0 % – в IV.

Панкреатит и полиорганная недостаточность встречались преимущественно в I и II группах (от 7,5 % до 10,5 %), реже в III и IV. Частота раневых осложнений была сопоставима между группами: от 7,5 % до 10,5 %.

Более детально данные представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительная частота послеоперационных осложнений у пациентов в зависимости от метода хирургического вмешательства

Параметры	**I группа** Аортальный гомографт (n = 19)	**II группа** Операция Bentall (n = 67)	**III группа** Операция Ross (n = 24)	**IV группа** Русский кондуит (n = 25)
Рестернотомия, n (%)	2 (10,5) I/II=0,668 I/III=0,108 I/IV=0,101	5 (7,5) II/I =0,668 II/III=0,171 II/IV=0,162	0 III/I =0,108 III/II=0,171 III/IV=1,0	0 IV/I=0,101 IV/II=0,162 IV/III=1,0
Нарушения ритма сердца, n (%)	5 (26,3) I/II=0,331 I/III=0,923 I/IV=0,406	11 (16,4) II/I =0,331 II/III=0,357 II/IV=0,962	6 (25) III/I =0,923 III/II=0,357 III/IV=0,439	4 (16) IV/I=0,406 IV/II=0,962 IV/III=0,439

Продолжение Таблицы 18

Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (21,1) I/II=0,314 I/III=0,456 I/IV=0,670	8 (11,9) II/I =0,314 II/III=0,943 II/IV=0,609	3 (12,5) III/I =0,456 III/II=0,943 III/IV=0,729	4 (16) IV/I=0,670 IV/II=0,609 IV/III=0,729
Трепетание предсердий, n (%)	0 I/II=0,449 I/III=1,0 I/IV=1,0	2 (3) II/I =0,449 II/III=0,395 II/IV=0,385	0 III/I =1,0 III/II=0,395 III/IV=1,0	0 IV/I=1,0 IV/II=0,385 IV/III=1,0
Желудочковая тахикардия, n (%)	1 (5,3) I/II=1,0 I/III=1,0 I/IV=1,0	1 (1,5) II/I =1,0 II/III=1,0 II/IV=1,0	0 III/I =1,0 III/II=1,0 III/IV=1,0	0 IV/I=1,0 IV/II=1,0 IV/III=1,0
Атриовентрикулярная блокада, n (%)	3 (15,8) I/II=0,089 I/III=0,046 I/IV=0,425	3 (4,5) II/I =0,089 II/III=0,294 II/IV=0,510	0 III/I =0,046 III/II=0,294 III/IV=0,161	2 (8) IV/I=0,425 IV/II=0,510 IV/III=0,161
Блокада ножек пучка Гиса, n (%)	1 (5,3) I/II=0,532 I/III=0,867 I/IV=0,844	2 (3) II/I =0,532 II/III=0,095 II/IV=0,102	1 (4,2) III/I =0,867 III/II=0,095 III/IV=0,977	1 (4) IV/I=0,844 IV/II=0,102 IV/III=0,977
Имплантация постоянного электрокардио-стимулятора, n (%)	2 (10,5) I/II=0,171 I/III=0,808 I/IV=0,101	2 (3) II/I =0,171 II/III=0,275 II/IV=0,385	2 (8,3) III/I =0,808 III/II=0,275 III/IV=0,145	0 IV/I=0,101 IV/II=0,385 IV/III=0,145
Наличие гемоперикарда, n (%)	1 (5,3) I/II=0,532 I/III=0,867 I/IV=0,251	2 (3) II/I =0,532 II/III=0,782 II/IV=0,385	1 (4,2) III/I =0,867 III/II=0,782 III/IV=0,307	0 IV/I=0,251 IV/II=0,385 IV/III=0,307

Продолжение Таблицы 18

Плевральный выпот более 300 мл, n (%)		9 (47,4) I/II =0,033 I/III=0,520 I/IV=0,109	15 (22,4) II/I =0,033 II/III=0,152 II/IV=0,871	9 (37,5) III/I =0,520 III/II=0,152 III/IV=0,310	6 (24) IV/I=0,109 IV/II=0,871 IV/III=0,310
Плевральный выпот, потребовавший пункции, n (%)		7 (36,8) I/II=0,055 I/III=0,407 I/IV=0,118	11 (16,4) II/I =0,055 II/III=0,357 II/IV=0,962	6 (25) III/I =0,407 III/II=0,357 III/IV=0,439	4 (16) IV/I=0,118 IV/II=0,962 IV/III=0,439
Количество пункций, при необходимости, n	1	3	7	2	2
	2	3	3	4	2
	≥3	1	1	0	0
Панкреатит, n (%)		2 (10,5) I/II=0,668 I/III=0,108 I/IV=0,400	5 (7,5) II/I =0,668 II/III=0,171 II/IV=0,552	0 III/I =0,108 III/II=0,171 III/IV=0,327	1 (4) IV/I=0,400 IV/II=0,552 IV/III=0,327
Острая сердечная недостаточность, n (%)		2 (10,5) I/II=0,494 I/III=0,422 I/IV=0,775	4 (6) II/I =0,494 II/III=0,741 II/IV=0,727	1 (4,2) III/I =0,422 III/II=0,741 III/IV=0,580	2 (8) IV/I=0,775 IV/II=0,727 IV/III=0,580
Острая почечная недостаточность, n (%)		2 (10,5) I/II=0,668 I/III=0,422 I/IV=0,101	5 (7,5) II/I =0,668 II/III=0,579 II/IV=0,162	1 (4,2) III/I =0,422 III/II=0,579 III/IV=0,307	0 IV/I=0,101 IV/II=0,162 IV/III=0,307
Острая дыхательная недостаточность, n (%)		3 (15,8) I/II=0,273 I/III=0,046 I/IV=0,183	5 (7,5) II/I =0,273 II/III=0,171 II/IV=0,552	0 III/I =0,046 III/II=0,171 III/IV=0,327	1 (4) IV/I=0,183 IV/II=0,552 IV/III=0,327

Продолжение Таблицы 18

Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	1 (5,3) I/II=0,635 I/III=0,867 I/IV=0,251	2 (3) II/I =0,635 II/III=0,782 II/IV=0,385	1 (4,2) III/I =0,867 III/II=0,782 III/IV=0,307	0 IV/I=0,251 IV/II=0,385 IV/III=0,307
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (5,3) I/II=0,908 I/III=0,261 I/IV=0,844	4 (6) II/I =0,908 II/III=0,223 II/IV=0,712	0 III/I =0,261 III/II=0,223 III/IV=0,327	1 (4) IV/I=0,844 IV/II=0,712 IV/III=0,327
Раневые осложнения, n (%)	2 (10,5) I/II=0,668 I/III=0,808 I/IV=0,775	5 (7,5) II/I =0,668 II/III=0,891 II/IV=0,931	2 (8,3) III/I =0,808 III/II=0,891 III/IV=0,966	2 (8) IV/I=0,775 IV/II=0,931 IV/III=0,966
Полиорганная недостаточность, n (%)	2 (10,5) I/II=0,668 I/III=0,422 I/IV=0,400	5 (7,5) II/I =0,668 II/III=0,579 II/IV=0,552	1 (4,2) III/I =0,422 III/II=0,579 III/IV=0,977	1 (4) IV/I=0,400 IV/II=0,552 IV/III=0,977

Интраоперационная летальность в исследуемых группах отсутствовала. В госпитальном периоде зарегистрировано 6 летальных исходов: 4 случая в группе II (6,0 %) и 2 случая в группе I (10,5 %). В группах III и IV летальных исходов не наблюдалось.

В группе II непосредственной причиной смерти являлось прогрессирование синдрома полиорганной недостаточности, развившегося на фоне тяжёлой сердечной недостаточности. Все пациенты данной группы находились на ЭКМО в послеоперационном периоде.

В группе I причиной смерти было прогрессирование сердечной недостаточности. Оба пациента этой группы были оперированы по поводу ИЭ. У одного больного диагностирован ИЭ с вовлечением фиброзных тел и всего корня аорты; у другого – ИЭ протезированного биологического клапана в сочетании с аортокоронарным шунтированием в анамнезе.

Сравнение частоты госпитальной летальности в исследуемых группах представлено в Таблице 19. Достоверных различий между группами по данному показателю не выявлено ($p > 0,05$), хотя летальные исходы отмечались исключительно в группах I и II, тогда как в группах III и IV летальные случаи не были представлены.

Таблица 19 – Частота госпитальной летальности у пациентов в зависимости от метода хирургического вмешательства

Параметры	**I группа** Аортальный гомографт (n = 19)	**II группа** Операция Bentall (n = 67)	**III группа** Операция Ross (n = 24)	**IV группа** Русский кондуит (n = 25)
Госпитальная летальность, n (%)	2 (10,5) I/II=0,494 I/III=0,108 I/IV=0,101	4 (6) II/I =0,494 II/III=0,223 II/IV=0,214	0 III/I =0,108 III/II=0,223 III/IV=1,0	0 IV/I=0,101 IV/II=0,214 IV/III=1,0

Эхокардиографические показатели перед выпиской из стационара продемонстрировали значительные различия между группами.

Анализ максимальной скорости кровотока через АК показал, что в I группе максимальная скорость составила 118 ± 10 см/с, что было существенно ниже, чем в II группе (224 ± 37 см/с, $p < 0,001$) и IV группе (180 ± 52 см/с, $p < 0,001$). Показатели III группы (141 ± 18 см/с) также были значительно выше, чем в I группе ($p < 0,001$), но не отличались от IV группы ($p = 0,401$).

Пиковый градиент через АК в I группе (7,9 ± 3,3 мм рт. ст.) был ниже, чем в II группе (20,6 ± 7,2 мм рт. ст., $p < 0,001$) и IV группе (15,6 ± 2,2 мм рт.ст., $p < 0,001$), но не отличался от показателей III группы (8,1 ± 2,0 мм рт.ст., $p = 0,536$).

Аналогичная закономерность наблюдалась и для среднего градиента: I группа – 4,1 ± 1,8 мм рт.ст., III группа – 4,7 ± 1,2 мм рт.ст., различие статистически незначимо ($p = 0,084$), в то время как II группа (11,3 ± 4,2 мм рт.ст.) и IV группа (8,5 ± 4,3 мм рт.ст.) демонстрировали достоверно более высокие значения ($p \leq 0,001$).

После операции Bentall и имплантации русского кондуита пиковый и средний трансаортальные градиенты были статистически значимо выше, чем после имплантации АГ. При сравнении АГ с операцией Ross различий по градиентам не выявлено. Максимальная скорость кровотока после имплантации русского кондуита и операции Ross статистически значимо не различалась (p = 0,401).

Детальные показатели ЭхоКГ пациентов перед выпиской из стационара приведены в Таблице 20.

Таблица 20 – Показатели эхокардиографических параметров пациентов перед выпиской из стационара в зависимости от метода хирургического вмешательства

Параметры	**I группа** Аортальный гомографт (n = 17)	**II группа** Операция Bentall (n = 63)	**III группа** Операция Ross (n = 24)	**IV группа** Русский кондуит (n = 25)
Максимальная скорость на АК, см/с, M ± SD	118 ± 10 I/II=<0,001 I/III=<0,001 I/IV=<0,001	224 ± 37 II/I=<0,001 II/III=<0,001 II/IV=<0,001	141 ± 18 III/I=<0,001 III/II=<0,001 III/IV=0,401	180 ± 52 IV/I=<0,001 IV/II=<0,001 IV/III=0,401
Пиковый градиент на АК, мм рт.ст., M ± SD	7,9 ± 3,3 I/II=<0,001 I/III=0,536 I/IV=<0,001	20,6 ± 7,2 II/I=<0,001 II/III=<0,001 II/IV=0,001	8,1 ± 2,0 III/I =0,536 III/II=<0,001 III/IV=<0,001	15,6 ± 2,2 IV/I=<0,001 IV/II=0,001 IV/III=<0,001
Средний градиент на АК, мм рт.ст., M ± SD	4,1 ± 1,8 I/II=<0,001 I/III=0,084 I/IV=<0,001	11,3 ± 4,2 II/I=<0,001 II/III=<0,001 II/IV=0,001	4,7 ± 1,2 III/I =0,084 III/II=<0,001 III/IV=<0,001	8,5 ± 4,3 IV/I=<0,001 IV/II=0,001 IV/III=<0,001
Примечание: АК – аортальный клапан				

В анализ включены показатели максимальной скорости кровотока через АК, пикового и среднего градиентов, так как они объективно отражают гемодинамическую эффективность аортального протеза.

Другие параметры ЭхоКГ не представлены, поскольку их значения в раннем послеоперационном периоде подвержены влиянию множества факторов и не являются прямым критерием оценки функции протеза. Приведённые показатели обеспечивают сравнимую и количественно достоверную оценку работы АК между группами.

Средняя продолжительность наблюдения в группе I (n = 17) составила 58,2 ± 13,9 месяцев (диапазон 48 – 83 мес.). В группе II (n = 63) наблюдался наибольший срок наблюдения – 77,8 ± 18,0 месяцев (36 – 119 мес.), что достоверно превышало показатель группы I (p < 0,001). В группе III (n = 24) средняя длительность наблюдения составила 74,9 ± 11,3 месяцев (52 – 110 мес.), достоверно превышая показатели группы I (p = 0,002) и не отличаясь статистически от группы II (p = 0,104). В группе IV (n = 25) средний период наблюдения составил 62,3 ± 14,3 месяцев (37 – 84 мес.), статистически не отличаясь от группы I (p = 0,355), но значительно уступая группе II (p<0,001) и группе III (p = 0,010).

Детально сроки наблюдения отражены в Таблице 21.

Таблица 21 – Период наблюдения пациентов в зависимости от метода хирургического вмешательства

Период наблюдения	**I группа** Аортальный гомографт (n = 17)	**II группа** Операция Bentall (n = 63)	**III группа** Операция Ross (n = 24)	**IV группа** Русский кондуит (n = 25)
Кол.-во месяцев, M ± SD (min-max)	58,2 ± 13,9 (48-83) I/II=<0,001 I/III=0,002 I/IV=0,355	77,8 ± 18,0 (36-119) II/I =<0,001 II/III=0,104 II/IV=<0,001	74,9 ± 11,3 (52-110) III/I =0,002 III/II=0,104 III/IV=0,010	62,3 ± 14,3 (37-84) IV/I=0,355 IV/II=<0,001 IV/III=0,010

За весь период наблюдения в группе I зарегистрировано 2 госпитальных летальных исхода, в группе II – 4 госпитальных и 4 отдалённых, в группе III – 2 отдалённых, в группе IV – 1 отдалённый летальный исход. Доля пациентов без зарегистрированного летального исхода составила соответственно 89,5 %, 88,1 %,

91,7 % и 96,0 %. Всего зарегистрировано 13 летальных исходов среди 135 пациентов; доля пациентов без зарегистрированного летального исхода составила 90,4 %.

Общая выживаемость пациентов в четырёх исследуемых группах представлена в виде кривых Каплана–Мейера с учётом цензурированных наблюдений (Рисунок 24). Для сопоставления результатов использовали контрольные сроки 12, 36 и 60 месяцев после операции; дополнительно приводили последнюю доступную оценку для каждой группы.

Выживаемость после имплантации АГ составила 89,5 % на 12-м, 36-м и 60-м месяцах и сохранялась на этом уровне до максимального срока наблюдения 83 месяцев. После операции Bentall выживаемость на указанных контрольных сроках составила 94,0 %; к максимальному сроку наблюдения (119 месяцев) она снизилась до 82,3 %.

После операции Ross выживаемость на 12-м, 36-м и 60-м месяцах составила соответственно 100 %, 100 % и 95,7 %; к максимальному сроку наблюдения (110 месяцев) снизилась до 90,0 %. После имплантации «Русского кондуита» соответствующие показатели составили 100 %, 100 % и 95,2 %; на максимальном сроке наблюдения (84 месяца) выживаемость сохранялась на уровне 95,2 %.

Дополнительно проводили отдельное сравнение трёх методов замещения корня аорты с использованием биологических материалов: имплантации АГ, операции Ross и имплантации «Русского кондуита». Группу Bentall в это сравнение не включали. По результатам исходного статистического анализа различия между тремя указанными группами не достигли статистической значимости (log-rank: $\chi^2 = 1{,}363$; $df = 2$; $p = 0{,}506$).

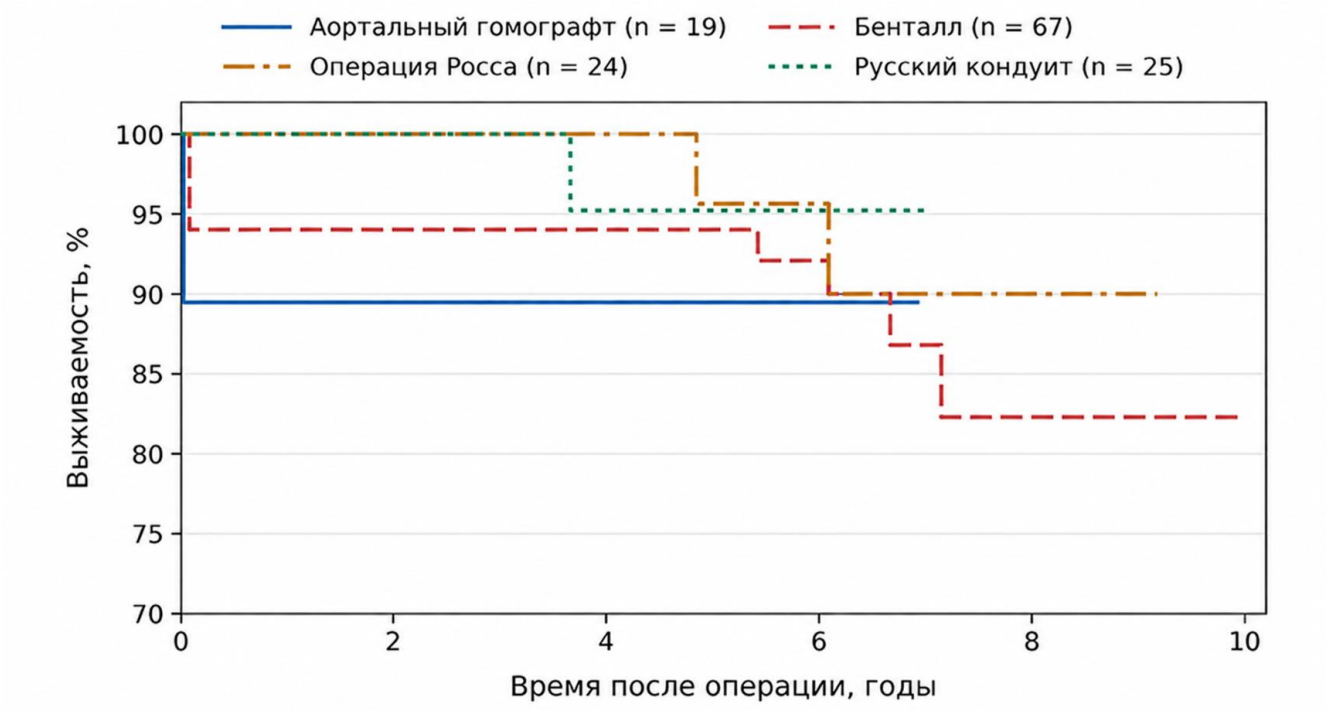


Рисунок 24 – Кривые выживаемости пациентов во всех группах (метод Каплана–Майера)

В группе I повторных операций не зарегистрировано. В группе II выполнены два повторных вмешательства: на 85-м месяце по поводу инфекционного эндокардита, на 109-м месяце по поводу тромбоза протезированного клапана. В группе III также выполнены два повторных вмешательства: на 80-м месяце по поводу дисфункции лёгочного гомографта, на 93-м месяце по поводу прогрессирующей недостаточности лёгочного аутографта. В группе IV повторные операции проведены на 3-м и 8-м месяцах по поводу прогрессирующей АН и на 13-м месяце по поводу стеноза, обусловленного выраженным фиброзом створок.

В трёх группах с применением биологических материалов дополнительно оценивали свободу от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, АН более II степени и повторных операций. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события зарегистрированы у 2 пациентов (10,5 %) после имплантации АГ, у 5 пациентов (20,8 %) после операции Ross и у 4 пациентов (16,0 %) после имплантации «Русского кондуита». В группе Ross одним из зарегистрированных событий являлся госпитальный инсульт.

Свобода от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после имплантации АГ составила 89,5 % на 12-м, 36-м и 60-м месяцах и сохранялась на этом уровне до максимального срока наблюдения 83 месяцев. После операции Ross соответствующий показатель составил 95,8 % на каждом из указанных контрольных сроков; к максимальному сроку наблюдения (110 месяца) он снизился до 61 %. После имплантации «Русского кондуита» свобода от событий на 12-м, 36-м и 60-м месяцах составила соответственно 92,0 %, 88,0 % и 84,0 %; на максимальном сроке наблюдения (84 месяца) она сохранялась на уровне 84,0 %.

По результатам исходного статистического анализа различия между тремя группами не достигли статистической значимости (log-rank: p = 0,933). Кривые свободы от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий представлены на Рисунке 25.

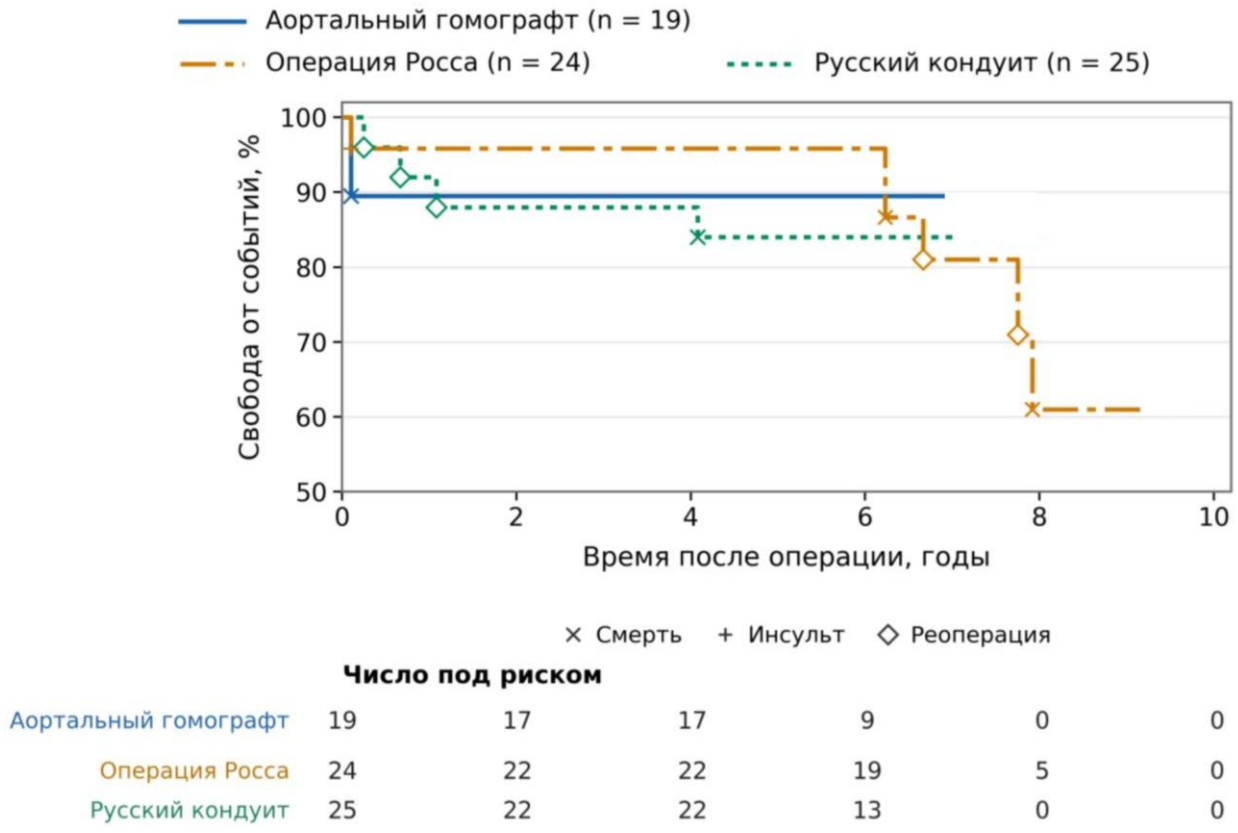
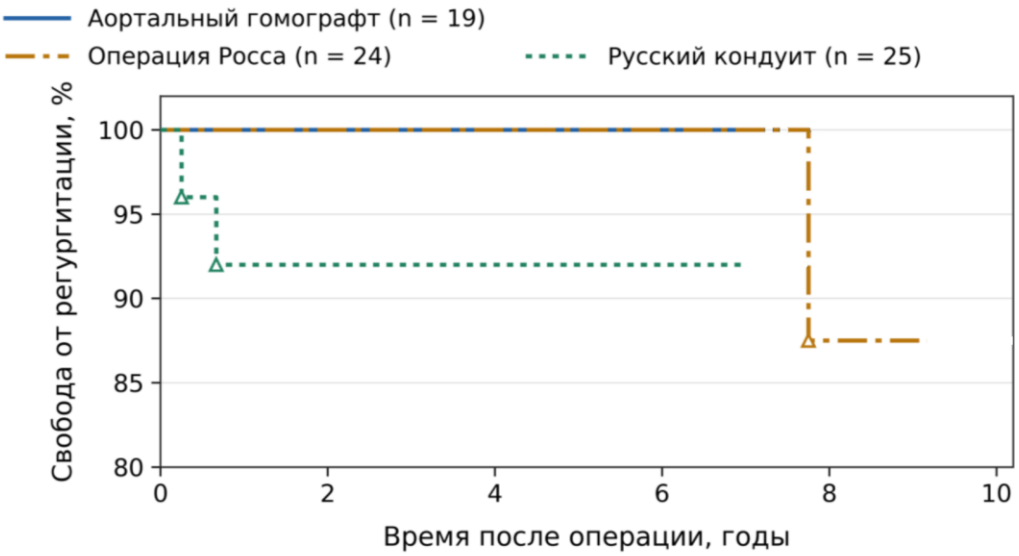


Рисунок 25 – Кривые свободы от сердечно-сосудистых событий в исследуемых группах (метод Каплана–Майера)

АН более II степени после имплантации АГ не зарегистрирована. После операции Ross она выявлена у 1 пациента (4,2 %), после имплантации «Русского кондуита» у 2 пациентов (8,0 %).

Свобода от АН более II степени после имплантации АГ составила 100 % на 12-м, 36-м и 60-м месяцах и сохранялась на этом уровне до максимального срока наблюдения (83 месяца). После операции Ross соответствующий показатель также составил 100 % на каждом из указанных контрольных сроков; в конце периода наблюдения, максимальная продолжительность которого составила 110 месяцев, он снизился до 87,5 %. После имплантации «Русского кондуита» свобода от АН более II степени составила 92,0 % на 12-м, 36-м и 60-м месяцах и сохранялась на этом уровне до максимального срока наблюдения (84 месяца).

По результатам исходного статистического анализа различия между тремя группами не достигли статистической значимости (log-rank: p = 0,309). Кривые свободы от АН более II степени представлены на Рисунке 26.



Число под риском

Аортальный гомографт	19	17	17	9	0	0
Операция Росса	24	24	24	21	5	0
Русский кондуит	25	23	23	13	0	0

Рисунок 26 – Кривые свободы от аортальной недостаточности в исследуемых группах (метод Каплана–Майера)

После имплантации АГ повторных операций не зарегистрировано. Доля пациентов исходной группы без зарегистрированной реоперации составила 100 % на 12-м, 36-м и 60-м месяцах и сохранялась на этом уровне до максимального срока наблюдения (83 месяца).

После операции Bentall выполнены 2 повторных вмешательства: на 85-м месяце по поводу инфекционного эндокардита, на 109-м месяце по поводу тромбоза протезированного клапана. Доля пациентов исходной группы без зарегистрированной реоперации составила 100 % на 12-м, 36-м и 60-м месяцах; к максимальному сроку наблюдения (119 месяцев) она составила 97,0 %.

После операции Ross выполнены 2 повторных вмешательства: на 80-м месяце по поводу дисфункции лёгочного гомографта, на 93-м месяце по поводу прогрессирующей недостаточности лёгочного аутографта. Доля пациентов исходной группы без зарегистрированной реоперации составила 100 % на 12-м, 36-м и 60-м месяцах; к максимальному сроку наблюдения (110 месяцев) она составила 91,7 %.

После имплантации «Русского кондуита» выполнены 3 повторные операции: на 3-м и 8-м месяцах по поводу прогрессирующей АН, на 13-м месяце по поводу стеноза, обусловленного выраженным фиброзом створок. Доля пациентов исходной группы без зарегистрированной реоперации составила 92,0 % на 12-м месяце и 88,0 % на 36-м и 60-м месяцах; на максимальном сроке наблюдения (84 месяца) она сохранялась на уровне 88,0 %.

В отдельном исходном анализе методом Каплана–Мейера сравнивали свободу от повторных операций после имплантации АГ, операции Ross и имплантации «Русского кондуита». Статистически значимых различий между тремя группами не выявлено (log-rank: $p = 0,257$). При попарном сравнении различия между группами «Русского кондуита» и АГ ($p = 0,060$), АГ и Ross ($p = 0,103$), Ross и «Русского кондуита» ($p = 0,323$) также не достигли статистической значимости.

Доли пациентов без зарегистрированной реоперации представлены на Рисунке 27.

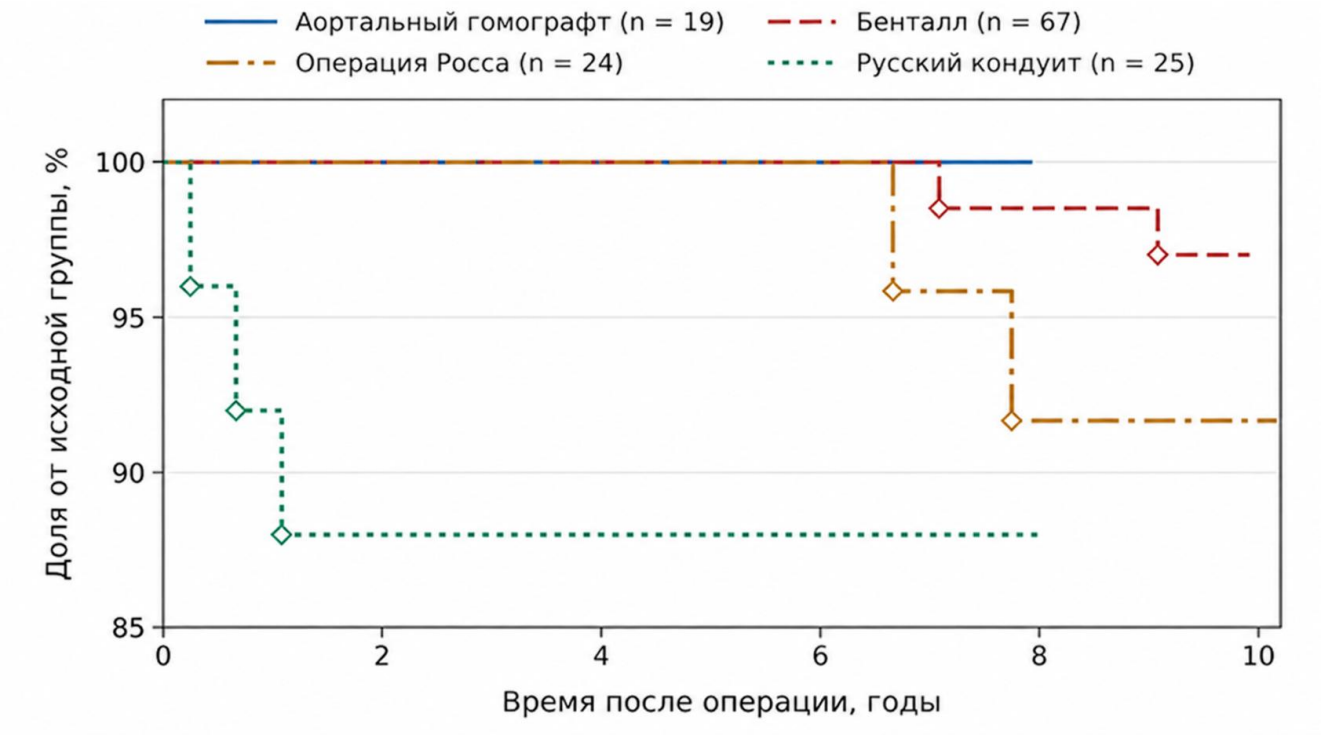


Рисунок 27 – Доля пациентов без зарегистрированных повторных операций в исходных исследуемых группах

В настоящем исследовании проведён анализ ЭхоКГ параметров АК у пациентов 4 групп в отдалённом периоде после хирургического вмешательства. Получены показатели максимальной скорости, пикового и среднего градиентов у пациентов после имплантации АГ (I группа), операции Bentall (II группа), операции Ross (III группа) и Русского кондуита (IV группа). Снижение числа пациентов в отдельных группах связано с зарегистрированными летальными исходами и исключением пациентов из исследования в связи с повторными вмешательствами. После реоперации оценку функции исходной коррекции порока прекращали. Повторное вмешательство учитывали как событие при анализе свободы от реопераций. Наблюдение пациента для оценки общей выживаемости продолжали.

В I группе максимальная скорость на АК увеличилась с 118 ± 10 см/с перед выпиской до 126 ± 11 см/с в отдалённом периоде (p = 0,006), пиковый градиент – с 7,9 ± 3,3 мм рт.ст. до 8,8 ± 3,3 мм рт.ст. (p = 0,277), средний градиент – с 4,1 ± 1,8 мм рт.ст. до 4,6 ± 1,9 мм рт.ст. (p = 0,282).

Во II группе максимальная скорость составила 224 ± 37 см/с перед выпиской и 228 ± 38 см/с в отдалённом периоде (p = 0,424), пиковый градиент – 20,6 ± 7,2 мм рт.ст. и 21,3 ± 7,4 мм рт.ст. (p = 0,472), средний градиент – 11,3 ± 4,2 мм рт.ст. и 11,7 ± 4,4 мм рт.ст. (p = 0,486) соответственно.

В III группе максимальная скорость увеличилась с 141 ± 18 см/с до 146 ± 19 см/с (p = 0,242), пиковый градиент – с 8,1 ± 2,0 мм рт.ст. до 8,8 ± 2,1 мм рт.ст. (p = 0,144), средний градиент – с 4,7 ± 1,2 мм рт.ст. до 5,2 ± 1,3 мм рт.ст. (p = 0,090).

В IV группе максимальная скорость составила 180 ± 52 см/с перед выпиской и 185 ± 52 см/с в отдалённом периоде (p = 0,664), пиковый градиент – 15,6 ± 2,2 мм рт.ст. 16,5 ± 2,1 мм рт.ст. (p = 0,070), средний градиент – 8,5 ± 4,3 мм рт.ст. 9,0 ± 4,4 мм рт.ст. (p = 0,604).

Несмотря на статистически значимое увеличение максимальной скорости у пациентов I группы, клинически значимых изменений гемодинамики АК в отдалённом периоде не наблюдалось. Незначительное уплотнение створок, отмеченное преимущественно в IV группе, не сопровождалось признаками выраженного нарушения функции клапанных конструкций у обследованных пациентов.

Показатели представлены для всех пациентов, обследованных на соответствующем этапе, число наблюдений различается вследствие уменьшения доступной выборки в отдалённом периоде. Динамику ЭхоКГ параметров оценивали путём парного сопоставления результатов обследования одних и тех же пациентов перед выпиской и в отдалённом периоде. В анализ включали только пациентов с измерениями в обеих временных точках. Число полных пар составило 17 в группе I, 57 – в группе II, 20 – в группе III и 21 – в группе IV. Описательные показатели в Таблице 22 приведены для всех доступных наблюдений на соответствующем сроке. Значения p относятся к парным сравнениям.

Таблица 22 – Эхокардиографические параметры аортального клапана перед выпиской и в отдалённом периоде у пациентов после различных типов хирургической коррекции

Параметры	**I группа** Аортальный гомографт		**II группа** Операция Bentall		**III группа** Операция Ross		**IV группа** Русский кондуит	
	Перед выпиской, n = 17	Отдалённый период, n = 17	Перед выпиской, n = 63	Отдалённый период, n = 57	Перед выпиской, n = 24	Отдалённый период, n = 20	Перед выпиской, n = 25	Отдалённый период, n = 21
Максимальная скорость на АК, см/с, M ± SD	118 ± 10	126 ± 11	224 ± 37	228 ± 38	141 ± 18	146 ± 19	180 ± 52	185 ± 52
	p = 0,006		p = 0,424		p = 0,242		p = 0,664	
Пиковый градиент на АК, мм рт.ст., M ± SD	7,9 ± 3,3	8,8 ± 3,3	20,6 ± 7,2	21,3 ± 7,4	8,1 ± 2,0	8,8 ± 2,1	15,6 ± 2,2	16,5 ± 2,1
	p = 0,277		p = 0,472		p = 0,144		p = 0,070	
Средний градиент на АК, мм рт.ст., M ± SD	4,1 ± 1,8	4,6 ± 1,9	11,3 ± 4,2	11,7 ± 4,4	4,7 ± 1,2	5,2 ± 1,3	8,5 ± 4,3	9,0 ± 4,4
	p = 0,282		p = 0,486		p = 0,090		p = 0,604	

Примечание: АК – аортальный клапан

Для оценки ремоделирования ЛЖ после хирургической коррекции патологии корня аорты изучали динамику его КДО. Снижение КДО ЛЖ рассматривали как один из показателей обратного ремоделирования. Дооперационные и послеоперационные значения сопоставляли в четырёх исследуемых группах.

На Рисунке 28 представлена динамика изменения КДО ЛЖ до и после хирургического вмешательства в отдалённом периоде в четырёх исследуемых группах. Представленные сводные значения КДО ЛЖ снизились с 161 до 125 мл в группе АГ, со 181 до 145 мл в группе Bentall, со 163 до 125 мл в группе Ross и со 177 до 140 мл в группе «Русского кондуита». Во всех четырёх группах визуально преобладали траектории снижения КДО ЛЖ, при этом направление и величина изменений отдельных пар различались.

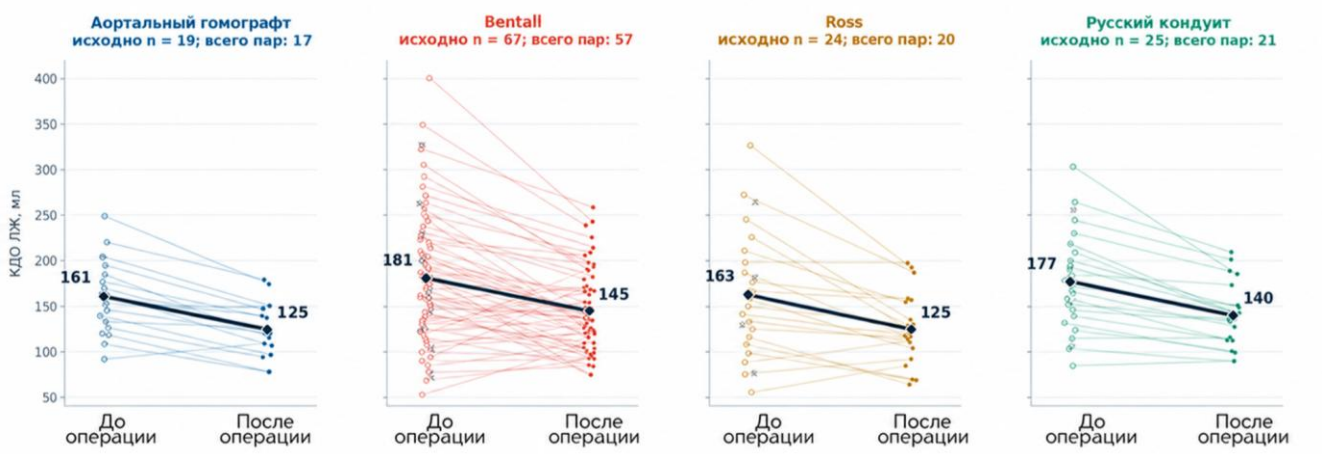


Рисунок 28 – Динамика изменения КДО ЛЖ до и после хирургического вмешательства в отдалённом периоде в четырёх исследуемых группах

В литературе часто отмечается, что АГ функционируют аналогично нативным клапанам, однако механистическое представление об этом остаётся недостаточно чётким. В настоящей работе мы представляем сравнение АГ с клапаном сердца здорового добровольца. Аналогичное сравнительное исследование будет представлено в соответствующих разделах: для митрального клапана – с МГ в митральной позиции, а также для трикуспидального клапана – с МГ, установленным в трикуспидальную позицию.

Сравнение параметров АГ с показателями здоровых добровольцев показало, что статистически значимая разница наблюдалась только по степени регургитации АК (0,58 ± 0,4 против 0,25 ± 0,4; p = 0,005). При этом максимальная скорость кровотока через клапан (126 ± 11см/с против 128 ± 37 см/с; p = 0,703), пиковый градиент (8,8 ± 3,3 мм рт.ст. против 7,7 ± 4,6 мм рт.ст.; p = 0,268) и средний градиент (4,6 ± 1,9 мм рт.ст. против 3,8 ± 2,3 мм рт.ст.; p = 0,148) статистически не различались между группами.

Несмотря на статистическую значимость, клиническая значимость увеличенной регургитации остаётся минимальной, так как абсолютные величины регургитации остаются низкими и не сопровождаются гемодинамически значимыми изменениями. Детально параметры представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Сравнение гемодинамических параметров аортальных гомографтов в отдалённом периоде с показателями здоровых добровольцев

Параметры	**I группа** Аортальный гомографт (n = 17)	Здоровые добровольцы (n = 68)	Статистическая значимость (p)
АК степень регургитации, M ± SD	0,58 ± 0,4	0,25 ± 0,4	0,005
АК максимальная скорость, см\с, M ± SD	126 ± 11	128 ± 37	0,703
АК пиковый градиент, мм рт.ст., M ± SD	8,8 ± 3,3	7,7 ± 4,6	0,268
АК средний градиент, мм рт.ст., M ± SD	4,6 ± 1,9	3,8 ± 2,3	0,148
Примечание: АК – аортальный клапан			

При анализе корреляционной матрицы после применения поправки Бенджамини–Хохберга статистически значимые взаимосвязи установлены в семи из 36 попарных сопоставлений. Все приведённые далее значения p скорректированы на множественные сравнения. Наибольший по абсолютной величине коэффициент корреляции выявлен между продолжительностью ИК и ИМ: связь имела положительное направление и характеризовалась высокой выраженностью ($\rho = 0{,}87$; $p < 0{,}001$).

Среди исходных ЭхоКГ показателей КДО ЛЖ отрицательно коррелировал с ФВ ЛЖ ($\rho = -0{,}38$; $p = 0{,}038$) и диаметром восходящей аорты ($\rho = -0{,}32$; $p = 0{,}038$). Кроме того, установлена отрицательная корреляция исходного КДО ЛЖ с продолжительностью ИК ($\rho = -0{,}34$; $p = 0{,}038$). Его взаимосвязь с продолжительностью ИМ статистической значимости не достигала ($\rho = -0{,}20$; $p = 0{,}304$).

Средний трансклапанный градиент давления после операции отрицательно коррелировал с продолжительностью ИК ($\rho = -0{,}40$; $p = 0{,}038$), ИМ ($\rho = -0{,}52$; $p = 0{,}002$) и длительностью пребывания в стационаре ($\rho = -0{,}46$; $p = 0{,}005$). Среди связей послеоперационного градиента с исследуемыми показателями наиболее выраженной являлась корреляция с продолжительностью ИМ. Статистически значимых взаимосвязей послеоперационного среднего градиента с исходным КДО ЛЖ ($\rho = 0{,}10$; $p = 0{,}827$), ФВ ЛЖ ($\rho = -0{,}23$; $p = 0{,}432$) и диаметром восходящей аорты ($\rho = 0{,}23$; $p = 0{,}295$) не установлено.

Положительные корреляции длительности пребывания в стационаре с продолжительностью ИК ($\rho = 0{,}26$; $p = 0{,}068$) и ИМ ($\rho = 0{,}23$; $p = 0{,}106$) после коррекции на множественные сравнения статистической значимости не достигали. Статистически значимых корреляций возраста и индекса массы тела с другими анализируемыми показателями также не выявлено.

Выявленные корреляции отражают статистические взаимосвязи между исследуемыми показателями, однако не позволяют установить причинно-следственные отношения. Их клиническое значение, а также независимая

прогностическая роль этих параметров в отношении послеоперационных осложнений и отдалённых исходов требуют дальнейшего изучения.

На Рисунке 29 представлена матрица ранговых корреляций между клиническими, эхокардиографическими и периоперационными показателями пациентов с патологией корня аорты.

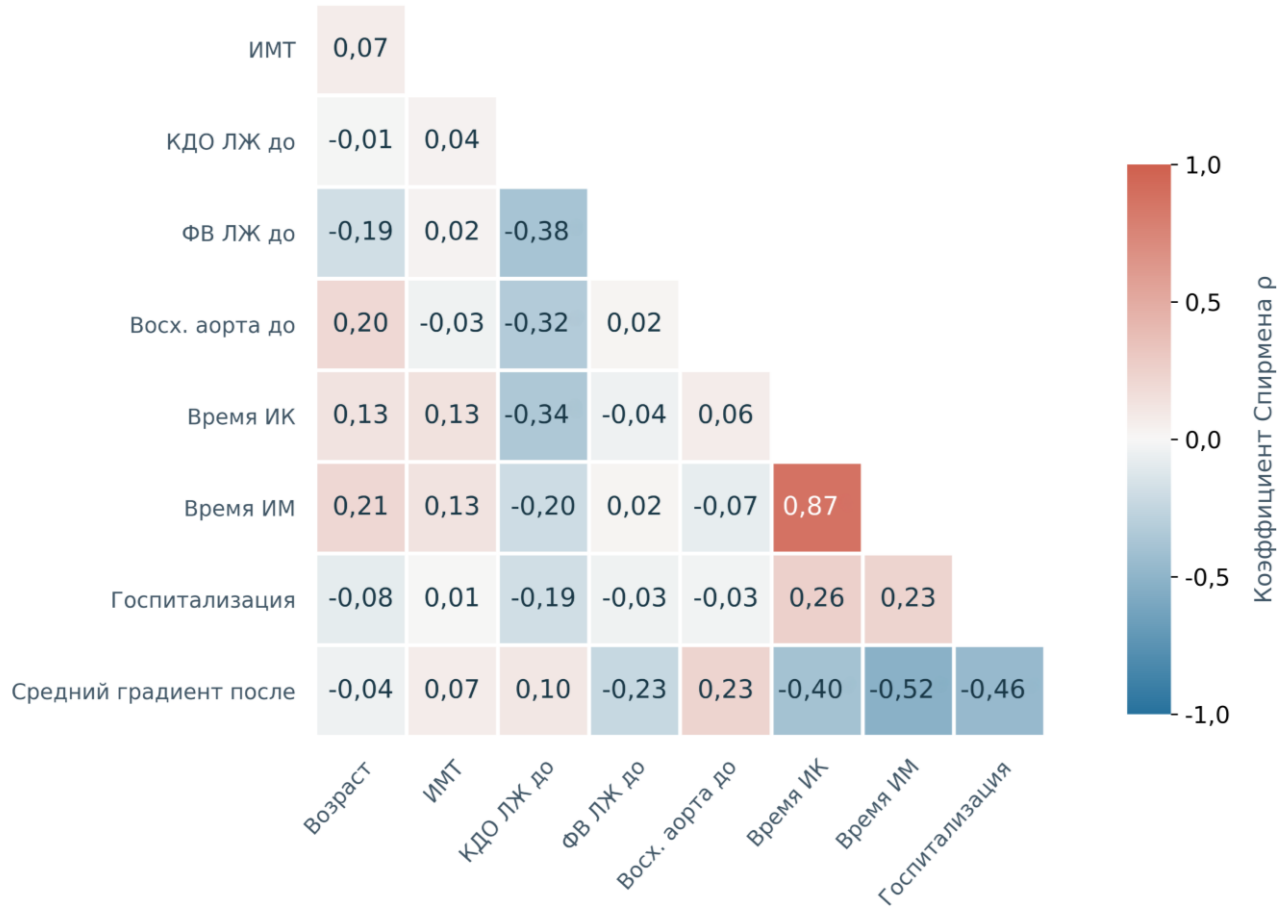


Рисунок 29 –Матрица ранговых корреляций между клиническими, эхокардиографическими и периоперационными показателями пациентов с патологией корня аорты (коэффициент Спирмена, ρ)

В данном исследовании была предпринята попытка определить, какой из методов хирургического лечения и в каких клинических ситуациях обеспечивает преимущество. Анализ проводился только в отношении пациентов I группы и III группы, поскольку показания к операции Bentall хорошо изучены, тогда как

операция «Русский кондуит» является относительно новым методом и требует накопления и анализа отдалённых результатов.

С целью оценки вклада различных клинических факторов в риск развития и прогрессирования дисфункции трансплантата был проведён регрессионный анализ.

Пациенты первой группы, которым были выполнены имплантации АГ, были разделены на две подгруппы в зависимости от динамики функции трансплантата: «Без прогрессирования» (n = 9) – пациенты с сохранением нормальной функции АГ на протяжении периода наблюдения; и «С прогрессированием» (n = 8) – пациенты, у которых отмечалось прогрессирование дисфункции трансплантата.

Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия между подгруппами по ряду клинических и операционных параметров, которые, хотя и не вошли в итоговый регрессионный анализ, могут оказывать влияние на исход операции и быть важными при индивидуальном выборе хирургической тактики.

Так, ни один пациент без прогрессирования дисфункции не имел ИБС, в то время как в подгруппе с прогрессированием этот диагноз был установлен у 3 пациентов (37,5 %; p = 0,050). Аналогичная тенденция наблюдалась по степени атеросклеротического поражения сосудов (АСБ ≥ 50 % в любом сосудистом бассейне) – 0 % против 37,5 % в подгруппе с прогрессированием (p = 0,050). Кроме того, у пациентов с прогрессированием дисфункции наблюдалось более длительное время ИК (190 ± 63 мин против 141 ± 30 мин; p = 0,016) и ИМ (142 ± 11 мин против 114 ± 25 мин; p = 0,007) по сравнению с подгруппой без прогрессирования.

Более детально данные представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Характеристики пациентов с аортальными гомографтами и прогрессированием дисфункции, не вошедшие в регрессионный анализ

Параметры	**I группа**		Статистическая значимость (p)
	Без прогрессирования (n = 9)	С прогрессированием (n = 8)	
Возраст, лет, M ± SD	58,2 ± 13,2	43,5 ± 13,7	0,043
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	0	3 (37,5)	0,050
Наличие АСБ более 50 % в любом сосудистом бассейне, n (%)	0	3 (37,5)	0,050
Время ИК, мин, M ± SD	141 ± 30	190 ± 63	0,016
Время ИМ, мин, M ± SD	114 ± 25	142 ± 11	0,007
Примечание: АСБ – атеросклеротическая бляшка; ИК – искусственное кровообращение; ИМ – ишемия миокарда			

В связи с тем, что нашей задачей являлось именно разработать алгоритм и определить предикторы дисфункции до операции, а не после, каковыми являются параметры время ИК и ИМ, в дальнейший анализ вошёл только количественный параметр «возраст». В то же самое время следует отметить, что более длительные параметры операции свидетельствуют о том, что либо была повторная операция, либо санация структур, что могло повлечь за собой нарушение ориентации гомографта и привести в дальнейшем к его дисфункции.

В подгруппе пациентов с АГ возраст оказался значимым предиктором прогрессирования дисфункции. Согласно результатам ROC-анализа, интегральная

прогностическая ценность составила AUC = 0,795 (95 % ДИ: 0,576 – 1,000; p = 0,032). Установлено, что более молодой возраст ассоциирован с повышенной вероятностью развития дисфункции. Оптимальным пороговым значением оказался возраст 61,5 лет и младше, при котором чувствительность составила 62,5 %, а специфичность – 88,9 %.

ROC-кривая представлена на Рисунке 30.

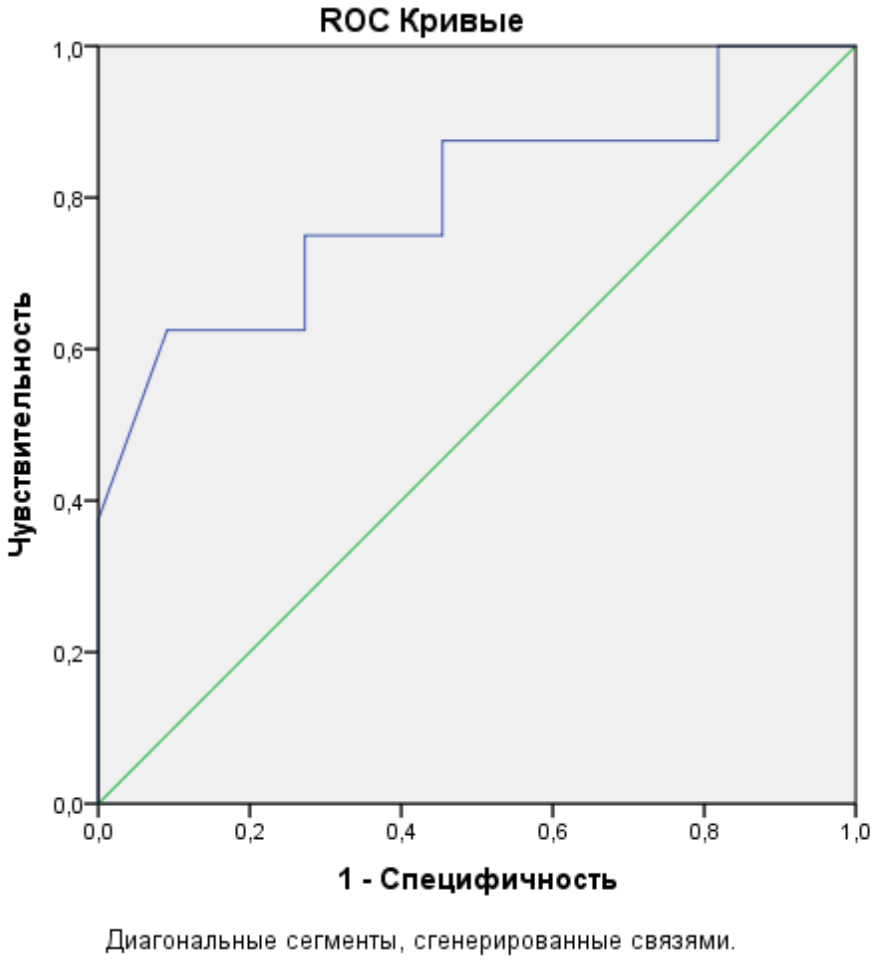


Рисунок 30 – ROC-кривая прогностической значимости возраста в отношении риска дисфункции аортальных гомографтов (AUC = 0,795)

Результаты пошагового регрессионного анализа для АГ представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Результаты пошагового регрессионного анализа для аортального гомографта

Шаг	Переменная	ОШ	95% ДИ	Статистическая значимость (p)
1	Возраст	1,249	1,062 – 2,641	<0,001
	Константа	0,012		<0,001
Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал				

Результаты анализа связи возраста с прогрессированием дисфункции представлены раздельно для АГ и лёгочных аутографтов, имплантированных в аортальную позицию при операции Ross.

Аналогично выполнялось исследование у пациентов после операции Ross (Таблица 26). Пациенты III группы, которым были выполнены имплантации лёгочных аутографтов, были разделены на две подгруппы в зависимости от динамики функции трансплантата: «Без прогрессирования» (n = 14) – пациенты с сохранением нормальной функции аутографта на протяжении периода наблюдения; «С прогрессированием» (n = 6) – пациенты, у которых наблюдалось прогрессирование дисфункции аутографта.

Так, у пациентов с прогрессированием дисфункции аутографта чаще наблюдались ХБП (0 % против 33,3 %; p = 0,026), трикуспидальная недостаточность ≥2 степени (21,4 % против 83,3 %; p = 0,044), наличие АСБ ≥ 50 % в любом сосудистом бассейне (0 % против 33,3 %; p = 0,026) и предшествующие операции на сердце (0 % против 33,3 %; p = 0,026).

Кроме того, пациенты с прогрессированием дисфункции отличались меньшей массой тела (71,5 ± 4,9 кг против 83,8 ± 14,2 кг; p = 0,013) и ППТ (1,85 ± 0,03 м² против 2,02 ± 0,17 м²; p = 0,005).

Таблица 26 – Характеристики пациентов с лёгочными аутографтами и прогрессированием дисфункции, не вошедшие в регрессионный анализ

Параметры	**III группа**		Статистическая значимость (p)
	Без прогрессирования (n = 14)	С прогрессированием (n = 6)	
Возраст, лет, M ± SD	40,5 ± 9,8	61,2 ± 8,3	0,001
Хроническая болезнь почек, n (%)	0	2 (33,3)	0,026
ТН ≥ 2 степени, n (%)	3 (21,4)	5 (83,3)	0,044
Наличие АСБ более 50 % в любом сосудистом бассейне, n (%)	0	2 (33,3)	0,026
Предшествующая операция на сердце, n (%)	0	2 (33,3)	0,026
Примечание: АСБ – атеросклеротическая бляшка; ТН – трикуспидальная недостаточность			

В подгруппе пациентов после операции Ross возраст оказался значимым предиктором прогрессирования дисфункции лёгочного аутографта. Согласно результатам ROC-анализа, интегральная прогностическая ценность составила AUC = 0,976 (95 % ДИ: 0,920 – 1,000; p = 0,001). Установлено, что пациенты старше 49,5 лет имеют повышенный риск развития дисфункции, тогда как более молодой возраст ассоциирован с благоприятным исходом. Оптимальным

пороговым значением возраста является 49,5 лет (чувствительность 100 %; специфичность 85,7 %).

ROC-кривая представлена на Рисунке 31.

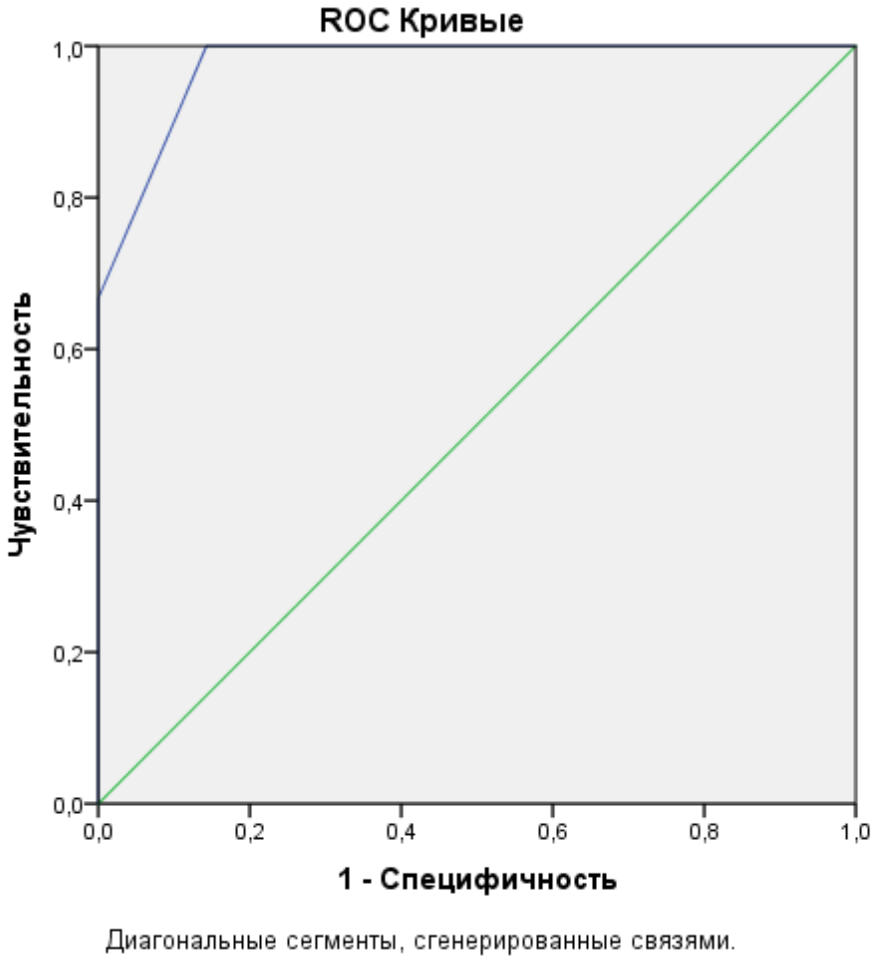


Рисунок 31 – ROC-кривая прогностической значимости возраста в отношении риска дисфункции лёгочных аутографтов (AUC = 0,976)

В ходе логистического регрессионного анализа влияние возраста на изучаемый исход не достигло статистической значимости (p = 0,998). Полученные значения коэффициента характеризовались крайне высокой стандартной ошибкой, что привело к нестабильной оценке отношения шансов и невозможности корректной интерпретации доверительного интервала. Вероятной причиной является малая выборка и/или эффект полной сепарации.

На основе этих данных нами разработан алгоритм выбора метода хирургической коррекции аортальной патологии при необходимости выбора между лёгочным аутографтом и АГ, несмотря на то, что регрессионный анализ у

пациентов группы Ross не выявил статистически значимых независимых предикторов. АГ предпочтительны у пациентов старшего возраста, без значимых сопутствующих заболеваний сердца и сосудов, с нормальной ММЛЖ и допустимыми показателями времени ИМ. Операция Ross показана у более молодых пациентов, при отсутствии тяжёлых почечных и ТЭО, а также при удовлетворительных антропометрических показателях.

Более детально алгоритм представлен на Рисунке 32.

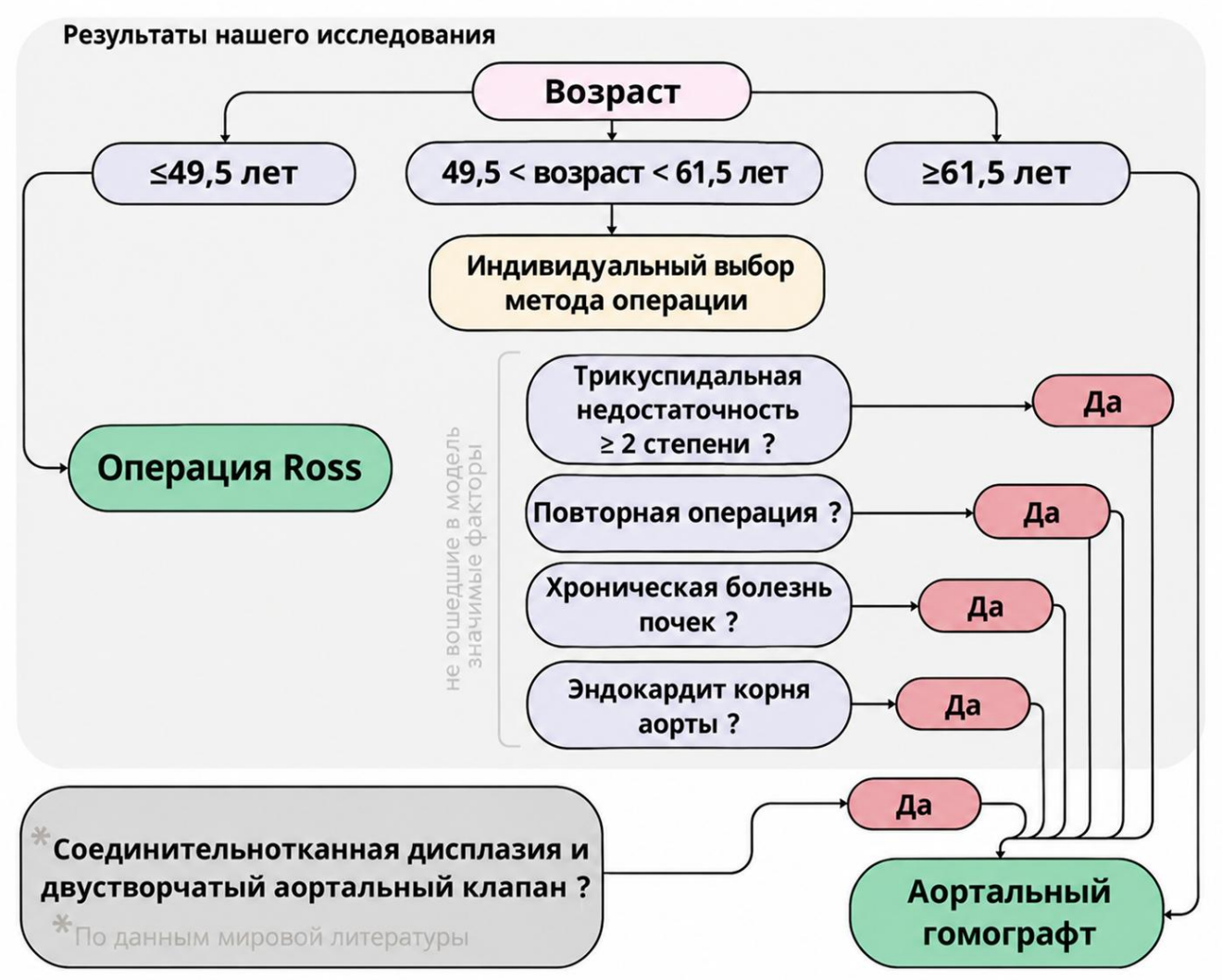


Рисунок 32 – Клинический алгоритм выбора между операцией Росса и аортальным гомографтом

3.2.2 Результаты хирургического лечения с использованием гомографтов в митральной, трикуспидальной и при нестандартных анатомических реконструкциях

Исследование 1. Митральная позиция

В исследование включено 4 пациентов, которым был имплантирован митральный гомографт. Оценивались особенности функционирования протеза, гемодинамика, отдалённые результаты и осложнения.

Средний возраст пациентов (n = 4) составил 47,5 ± 11,6 лет. Гендерное распределение в общей группе: мужской пол 2 пациента, женский –2 пациента. Усреднённый индекс массы тела пациентов – 25,5 ± 1,8 кг/м²; ППТ – 1,95 ± 0,13 м². Состояние 2 пациентов соответствовало II функциональному классу по NYHA, 2 – III функциональному классу по NYHA. Пациентов с IV функциональным классом по NYHA в исследуемой выборке не зарегистрировано.

В исследуемую группу вошли преимущественно молодые пациенты. В связи с возрастными особенностями у них не было зарегистрировано случаев ИБС. Сопутствующая патология в целом была выражена незначительно: АГ – у 2, сахарный диабет 2 типа – у 1, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 2, патология лёгких (ХОБЛ или бронхиальная астма) – у 1, соединительнотканная дисплазия – у 3 пациентов. У 2 имелся инфекционный эндокардит, также у 3 фиксировался факт курения.

Следует отметить, что у 3 пациентов выявлялись нарушения ритма сердца, преимущественно в виде ФП, что связано с выраженным увеличением объёма ЛП вследствие митральной патологии.

До хирургической коррекции у пациентов с митральным пороком сердца по данным эхокардиографии средний КДР составил 5,2 ± 0,86 см, КСР – 3,6 ± 0,45 см, индексированный показатель КДР/ППТ – 2,6 ± 0,42 см/м². Конечный диастолический объём (КДО) определялся на уровне 139 ± 54 мл, индексированный КДО/ППТ – 71 ± 26 мл/м²; конечный систолический объём (КСО) – 54 ± 21 мл, индексированный КСО/ППТ – 28 ± 10 мл/м². Толщина

межжелудочковой перегородки составила 1,1 ± 0,2 см, задней стенки левого желудочка – 0,9 ± 0,1 см. ММЛЖ достигала 199 ± 66 г, индексированная – 102 ± 33 г/м². Фракция выброса составила 59,4 ± 5,1 %.

Диаметр синусов Вальсальвы равнялся 3,5 ± 0,5 см, восходящей аорты – 3,2 ± 0,5 см. Объём левого предсердия составил 104 ± 48 мл, правого предсердия – 54 ± 13 мл; конечно-систолический размер левого предсердия – 4,3 ± 0,5 см. Диаметр фиброзного кольца митрального клапана определялся на уровне 3,9 ± 0,4 см. Максимальная скорость трансмитрального кровотока достигала 132 ± 45 см/с, пиковый и средний градиенты давления составили 7,0 ± 5,1 и 3,4 ± 3,1 мм рт. ст. соответственно.

Митральный стеноз ≥ II степени имелся у 2 пациентов, митральная недостаточность ≥ II степени – у 1, сочетанный порок (стеноз и недостаточность ≥ II степени) – у 1. Площадь проксимальной изоскоростной поверхности (PISA) составила 2,1 ± 1,9 см², ширина vena contracta – 6,3 ± 0,5 мм.

Диастолическая функция левого желудочка характеризовалась скоростью раннего наполнения (E) – 92,0 ± 38,5 см/с, скоростью предсердного наполнения (A) – 59,0 ± 13,3 см/с; соотношение E/A составило 1,5 ± 0,9. Среднее давление в лёгочной артерии достигало 45,5 ± 12,9 мм рт. ст., что соответствовало наличию лёгочной гипертензии.

Данные эхокардиографического исследования пациентов до операции представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Показатели эхокардиографии у пациентов с митральным пороком сердца до имплантации митрального гомографта

Параметры	**Пациенты в исследовании (n = 4)**
КДР, см, M ± SD	5,2 ± 0,86
КСР, см, M ± SD	3,6 ± 0,45
КДР/ППТ, см/м^2, M ± SD	2,6 ± 0,42
КДО, мл, M ± SD	139 ± 54

Продолжение Таблицы 27

КДО/ППТ, мл/м^2, M ± SD	71 ± 26
КСО, мл, M ± SD	54 ± 21
КСО/ППТ, мл/м^2, M ± SD	28 ± 10
МЖП, см, M ± SD	1,1 ± 0,2
ЗСЛЖ, см, M ± SD	0,9 ± 0,1
ММЛЖ, г, M ± SD	199 ± 66
ММЛЖ/ППТ, г/м^2, M ± SD	102 ± 33
ФВ, %, M ± SD	59,4 ± 5,1
Синусы Вальсальвы, см, M ± SD	3,5 ± 0,5
Восходящая аорта, см, M ± SD	3,2 ± 0,5
Объём левого предсердия, мл, M ± SD	104 ± 48
Объём правого предсердия, мл, M ± SD	54 ± 13
КСР левого предсердия, см, M ± SD	4,3 ± 0,5
Фиброзное кольцо МК, см, M ± SD	3,9 ± 0,4
Максимальная скорость на МК, см/с, M ± SD	132 ± 45
Пиковый градиент на МК, мм рт.ст., M ± SD	7,0 ± 5,1
Средний градиент на МК, мм рт.ст., M ± SD	3,4 ± 3,1
Митральный стеноз ≥ 2 степени, n (%)	2 (50)
Митральная недостаточность ≥ 2 степени, n (%)	1 (25)
Митральный стеноз и недостаточность ≥ 2 степени, n (%)	1 (25)
Vena contracta, мм, M ± SD	6,3 ± 0,5
Диастолическая функция левого желудочка, E, см/с, M ± SD	92,0 ± 38,5
Диастолическая функция левого желудочка, A, см/с, M ± SD	59,0 ± 13,3

Продолжение Таблицы 27

E/A, M ± SD	1,5 ± 0,9
Лёгочная гипертензия, мм рт.ст., M ± SD	45,5 ± 12,9
Примечание: КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР – конечный систолический размер левого желудочка; ППТ – площадь поверхности тела; КДО – конечный диастолический объём; КСО – конечный систолический объём; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса; МК – митральный клапан; vena contracta – ширина вены контракты струи регургитации; E – скорость раннего диастолического наполнения; A – скорость позднего диастолического наполнения; E/A – отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения	

Интраоперационные и послеоперационные параметры пациентов представлены в Таблице 28.

Средняя продолжительность ИК составила 131,9 ± 26,4 мин, время ИМ – 102,3 ± 28,8 мин, а общая продолжительность хирургического вмешательства – 285,0 ± 76,4 мин. Средний объём интраоперационной кровопотери достигал 591,1 ± 170,1 мл.

В послеоперационном периоде пациенты проводили в ОРиИТ в среднем 1,4 ± 0,5 суток, что соответствует 1–2 дням наблюдения. Средняя длительность госпитализации составила 25,5 ± 13,6 суток, что было обусловлено не только характером оперативного вмешательства и особенностями послеоперационного ведения, но и наличием у большинства пациентов выраженной коморбидной патологии, а также признаков застойных явлений в малом круге кровообращения на фоне декомпенсации порока.

Таблица 28 – Интраоперационные и послеоперационные параметры пациентов после имплантации митрального гомографта в митральную позицию

Параметры	**Пациенты в исследовании (n = 4)**
Время ИК, мин, M ± SD	131,9 ± 26,4
Время ИМ, мин, M ± SD	102,3 ± 28,8
Время операции, мин, M ± SD	285,0 ± 76,4
Кровопотеря, мл, M ± SD	591,1 ± 170,1

Продолжение Таблицы 28

Время в ОРиИТ дней, M ± SD	1,4 ± 0,5
Время в стационаре, дней, M ± SD	25,5 ± 13,6
Примечание: ИК – искусственное кровообращение; ИМ – ишемия миокарда; ОРиИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии	

Наиболее частыми нарушениями были сердечные аритмии, выявленные у 3 пациентов, заключающихся в пароксизмах фибрилляции предсердий. Плевральный выпот более 300 мл отмечен у 3 пациентов, при этом в одном случае потребовалось выполнение плевральной пункции.

Средняя длительность периода наблюдения составила 50,8 ± 24,4 месяца.

В отдалённом периоде у пациентов (n = 4) отмечено уменьшение средних объёмов левых отделов сердца. Средний КДО уменьшился с 139 ± 54 мл до 99 ± 26 мл (−40 мл; −28,8 %), при этом КДО/ППТ снизился с 71 ± 26 мл/м² до 52 ± 14 мл/м² (−19 мл/м²; −26,8 %). КСО уменьшился с 54 ± 21 мл до 40 ± 10 мл (−14 мл; −25,9 %), а КСО/ППТ, снизился с 28 ± 10 мл/м² до 21 ± 5 мл/м² (−7 мл/м²; −25 %).

Средний объём левого предсердия уменьшился с 104 ± 48 до 67 ± 19 мл (−37 мл; –35,6 %). Объём правого предсердия снизился умеренно – с 54 ± 13 мл до 50 ± 13 мл (−4 мл; −7,4 %).

Более детально данные представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Отдалённые эхокардиографические параметры пациентов после имплантации митрального гомографта в митральную позицию

Параметры	**Пациенты в исследовании (n = 4)**
КДО, мл, M ± SD	99 ± 26
КДО/ППТ, мл/м^2, M ± SD	52 ± 14
КСО, мл, M ± SD	40 ± 10
КСО/ППТ, мл/м^2, M ± SD	21 ± 5
ФВ, %, M ± SD	58,6 ± 3,0

Продолжение Таблицы 29

Объём левого предсердия, мл, M ± SD	67 ± 19
Объём правого предсердия, мл, M ± SD	50 ± 13
Лёгочная гипертензия, мм рт.ст., M ± SD	34,3 ± 10,2
Примечание: КДО – конечный диастолический объём; ППТ – площадь поверхности тела; КСО – конечный систолический объём; ФВ – фракция выброса	

Было выполнено сравнение градиентов давления на митральном клапане перед выпиской и в отдалённом периоде наблюдения. Перед выпиской среднее значение пикового градиента давления на митральном клапане составило 5,3±1,45 мм рт.ст., в отдалённые сроки наблюдения – 6,1±1,9 мм рт. ст. Различия между показателями статистически недостоверны (p = 0,74). Средний градиент на митральном клапане составил 2,6±0,8 мм рт. ст. перед выпиской и 2,8±0,9 мм рт. ст. в отдалённые сроки; статистически значимых различий также не выявлено (p = 0,87).

В отдалённом периоде у пациентов (n = 4) средняя степень митральной регургитации составила 1,22 ± 0,45 степени, что соответствует лёгкой регургитации.

В отдалённом периоде фракция выброса левого желудочка составляла 58,6 ± 3,0 %.

Пиковый и средний градиенты на митральном клапане перед выпиской и в отдалённом периоде после имплантации МГ представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Пиковый и средний градиенты на митральном клапане перед выпиской и в отдалённом периоде после имплантации митрального гомографта

Параметры	**Пациенты в исследовании**	
	Перед выпиской (n = 4)	**Отдалённый период (n = 4)**
Пиковый градиент на МК, мм рт.ст., M ± SD	5,3 ± 1,4	6,1 ± 1,9

Продолжение Таблицы 30

Средний градиент на МК, мм рт.ст., M ± SD	2,6 ± 0,8	2,8 ± 0,9
Примечание: МК – митральный клапан		

Имплантация МГ в митральную позицию у исследуемой группы пациентов характеризовалась удовлетворительными непосредственными и отдалёнными результатами. В отдалённом периоде средние значения КДО, КСО и объёма левого предсердия были ниже дооперационных. Градиенты на митральном клапане оставались стабильными и не имели статистически значимой динамики. Степень митральной регургитации у большинства пациентов сохранялась на уровне лёгкой и не сопровождалась ухудшением систолической функции левого желудочка.

Сравнение параметров МГ с показателями здоровых добровольцев показало, что статистически значимая разница наблюдается по пиковому и среднему градиенту на митральном клапане (6,1 ± 1,9 мм рт.ст. против 2,4 ± 0,8 мм рт.ст., p = 0,029; 2,8 ± 0,9 мм рт.ст. против 1,1 ± 0,5 мм рт.ст., p = 0,031). При этом степень регургитации МК была выше у пациентов с гомографтом (1,2 ± 0,45 против 0,9 ± 0,5), однако эта разница не достигла статистической значимости (p = 0,091).

Несмотря на статистические различия по градиентам, клиническая значимость этих изменений остаётся умеренной, так как абсолютные значения градиентов находятся в пределах, допустимых для нормального гемодинамического функционирования клапана. Уровень регургитации также остаётся относительно низким, что подтверждает эффективность МГ в поддержании адекватной функции клапана.

Более детально данные указаны в Таблице 31.

Таблица 31 – Сравнение гемодинамических параметров митрального гомографта в митральной позиции в отдалённом периоде с показателями здоровых добровольцев

Параметры	Митральный гомографт (n = 4)	Здоровые добровольцы (n = 68)	Статистическая значимость (p)
МК степень регургитации, M ± SD	1,2 ± 0,45	0,9 ± 0,5	0,091
Пиковый градиент на МК, мм рт.ст., M ± SD	6,1 ± 1,9	2,4 ± 0,8	0,029
Средний градиент на МК, мм рт.ст., M ± SD	2,8 ± 0,9	1,1 ± 0,5	0,031
Примечание: МК – митральный клапан			

В финале данного подраздела считаем целесообразным продемонстрировать МРТ-картину МГ после имплантации в митральную позицию в различных плоскостях (Рисунок 33).

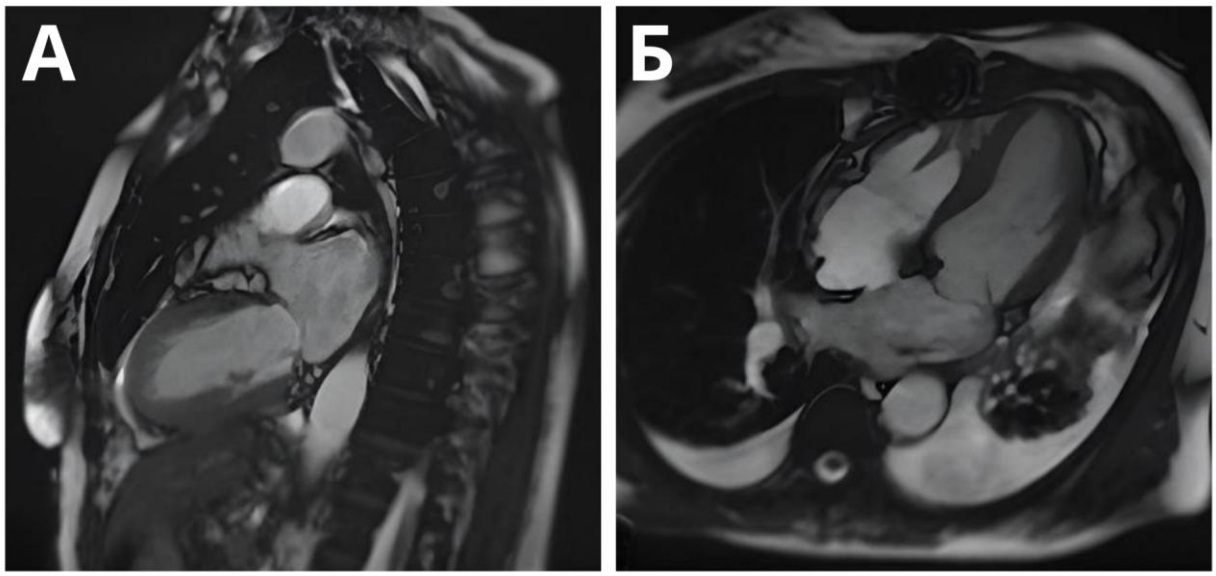


Рисунок 33 – МРТ-визуализация у пациента после имплантации митрального гомографта в митральную позицию. А – сагиттальный вид митрального клапана; Б – вид митрального клапана в аксиальной проекции

Исследование 2. Трикуспидальная позиция

Включены 10 пациентов с трикуспидальной патологией, которым гомографт митрального клапана был имплантирован в трикуспидальную позицию. Изучались показатели регургитации, функциональность клапана и клинические исходы.

Средний возраст включенных в исследование пациентов (n = 10) составил 44,3 ± 15,3 года. Гендерное распределение: мужской пол – 6 пациентов, женский – 4 пациента. Усреднённый ИМТ составил 25,9 ± 3,0 кг/м², ППТ – 1,85 ± 0,15 м². Согласно классификации NYHA, состояние 6 пациентов соответствовало II функциональному классу, 4 – III функциональному классу.

В группе пациентов с имплантацией МГ в трикуспидальную позицию (n = 10) сопутствующие заболевания распределялись следующим образом. ИБС с атеросклеротическим стенозом более 50 % (менее 70%) в одном из сосудистых бассейнов выявлена у 1 пациента. АГ – у 5, соединительнотканная дисплазия – у 5.

Предшествующие вмешательства на сердце имели место у 2 пациентов: в одном случае выполнена повторная пластика ТК после аннулопластики по De Vega и протезирования МК, в другом – рецидивирующий ИЭ на протезе ТК.

Нарушения ритма диагностированы у 1 пациента, хроническая болезнь почек – у 1. ОНМК в анамнезе и сахарный диабет 2 типа отсутствовали. Заболевания органов дыхания выявлены у 3, патология желудочно-кишечного тракта – у 2. Курение установлено у 5.

Инфекционный эндокардит являлся показанием к вмешательству у 5 пациентов, у всех из них выявлены признаки соединительнотканной дисплазии, у 2 пациентов дополнительно диагностирован вирусный гепатит С.

Детально предоперационные эхокардиографические параметры пациентов группы с имплантацией митрального гомографта в трикуспидальную позицию представлены в Таблице 32.

Средний диастолический и систолический размеры ЛЖ составили 4,8 ± 0,47 см и 3,4 ± 0,47 см соответственно; индекс диастолического размера ЛЖ на ППТ –

2,7 ± 0,28 см/м², индекс систолического размера ЛЖ на ППТ – 1,8 ± 0,17 см/м². Диастолический и систолический объёмы ЛЖ составили 97 ± 20 мл и 40 ± 10 мл, индексированные на ППТ – 54 ± 11 мл/м² и 22 ± 6 мл/м². ММЛЖ – 148 ± 50 г, индексированная масса – 79 ± 22 г/м², ФВ – 59,4 ± 2,9 %. Толщина МЖП и ЗСЛЖ составила 0,95 ± 0,1 см и 0,8 ± 0,2 см.

Объём левого предсердия составил 49 ± 17 мл, индексированный объём – 27 ± 8 мл/м²; объём правого предсердия – 82 ± 16 мл, индексированный – 45 ± 8 мл/м². Диаметры синусов Вальсальвы и восходящей аорты – 3,0 ± 0,2 см и 3,0 ± 0,5 см.

Пиковый градиент на ТК – 12,4 ± 5,0 мм рт. ст., средний – 7,0 ± 2,4 мм рт. ст. Лёгочная гипертензия – 37,2 ± 5,0 мм рт. ст.

Регургитация ТК составила: 3-й степени – у 3 пациентов, 2–3-й степени – у 3 пациентов, 1-2-й степени – у 4 пациентов. У 6 из 10 пациентов нижняя полая вена не колабирует на вдохе.

Все остальные показатели, включая размеры ЛЖ, массу миокарда, фракцию выброса и диаметр восходящей аорты, находились в пределах нормы. Основное отклонение отмечено по объёму правого предсердия и степени регургитации ТК.

Таблица 32 – Предоперационные эхокардиографические параметры пациентов группы с имплантацией митрального гомографта в трикуспидальную позицию

Параметры	**Пациенты в исследовании (n = 10)**
КДР, см, M ± SD	4,8 ± 0,47
КДР/ППТ, см/м^2, M ± SD	2,7 ± 0,28
КСР, см, M ± SD	3,4 ± 0,47
КСР/ППТ, см/м^2, M ± SD	1,8 ± 0,17
КДО, мл, M ± SD	97 ± 20
КДО/ППТ, мл/м^2, M ± SD	54 ± 11
КСО, мл, M ± SD	40 ± 10
КСО/ППТ, мл/м^2, M ± SD	22 ± 6

Продолжение Таблицы 32

МЖП, см, M ± SD	0,95 ± 0,1
ЗСЛЖ, см, M ± SD	0,8 ± 0,2
ММЛЖ, г, M ± SD	148 ± 50
ММЛЖ/ППТ, г/м^2, M ± SD	79 ± 22
ФВ, %, M ± SD	59,4 ± 2,9
Синусы Вальсальвы, см, M ± SD	3,0 ± 0,2
Восходящая аорта, см, M ± SD	3,0 ± 0,5
Объём левого предсердия, мл, M ± SD	49 ± 17
Объём ЛП/ППТ, мл/м^2, M ± SD	27 ± 8
Объём правого предсердия, мл, M ± SD	82 ± 16
Объём ПП/ППТ, мл/м^2, M ± SD	45 ± 8
Пиковый градиент на ТК, мм рт.ст., M ± SD	12,4 ± 5,0
Средний градиент на ТК, мм рт.ст., M ± SD	7,0 ± 2,4
Лёгочная гипертензия, мм рт.ст., M ± SD	37,2 ± 5,0
Примечание: КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР – конечный систолический размер левого желудочка; ППТ – площадь поверхности тела; КДО – конечный диастолический объём; КСО – конечный систолический объём; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ТК – трикуспидальный клапан	

Среднее время ИК составило 141 ± 23 мин, среднее время ИМ – 114 ± 18 мин. Общая продолжительность операции составила 442 ± 60 мин. Кровопотеря в ходе вмешательства составила 850 ± 322 мл. Среднее время пребывания в отделении анестезиологии и интенсивной терапии (ОРиИТ) – 3,4 ± 2,8 дня, общая длительность госпитализации – 23,8 ± 7,7 дней.

Время ИК и ИМ выше, чем при имплантации МГ в митральную позицию, что связано с трудностями позиционирования гомографта и его фиксацией, а также необходимостью безопасного удаления повреждённых тканей в области атриовентрикулярного соединения у большого числа пациентов с эндокардитом.

Одному пациенту после операции потребовалась поддержка на ЭКМО 7 дней.

Послеоперационные осложнения у пациентов группы с имплантацией МГ в трикуспидальную позицию (n = 10) представлены следующим образом. Нарушения ритма сердца наблюдались у 7 пациентов, из них фибрилляция предсердий – у 6 пациентов. Атриовентрикулярная блокада встречалась у 4 пациентов, что отражает достаточно частое осложнение, связанное с анатомически близким расположением атриовентрикулярного узла к зоне вмешательства. Блокада ножек пучка Гиса зарегистрирована у 1 пациента. Имплантация постоянного электрокардиостимулятора потребовалась в 2 случаях.

Плевральный выпот объёмом более 300 мл наблюдался у 5 пациентов (50 %), при этом во всех случаях выполнялась пункция плевральной полости. Количество выполненных пункций варьировало: одна – у 2 пациентов, две – у 2 пациентов, три и более – у 1 пациента.

Острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность и острая дыхательная недостаточность отмечены у 1 пациента, находившегося на поддержке ЭКМО. Этот же пациент стал причиной единственного летального случая на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности. Пневмония наблюдалась у 1 пациента, раневые осложнения также отмечены у 1 пациента.

В отдалённом периоде у 1 пациента через 21 месяц после первичной операции была выполнена повторная операция из-за рецидивирующей инфекции в области тазобедренного сустава, которая в свою очередь привела к повторному ИЭ. Отдалённые показатели ЭхоКГ у пациентов после имплантации МГ в трикуспидальную позицию (n = 8) демонстрируют стабильную гемодинамику. КДО левого желудочка составил 99 ± 20 мл, индексированный КДО – 53 ± 15 мл/м²; конечный систолический объём – 43 ± 11 мл, индексированный КСО – 23 ± 8 мл/м². Фракция выброса ЛЖ составила 55,2 ± 4,3 %. Объём левого предсердия составил 61 ± 11 мл, индексированный объём ЛП – 33 ± 10 мл/м², что свидетельствует о нормальном предсердном объёме и отсутствии выраженного давления наполнения. Объём правого предсердия составил 55 ± 4 мл,

индексированный объём ПП – 29 ± 3 мл/м². Лёгочная гипертензия сохранялась умеренной – 32,6 ± 4,9 мм рт. ст.

Отдалённые эхокардиографические параметры пациентов после имплантации МГ в трикуспидальную позицию оценены у 8 пациентов и представлены в Таблице 33.

Таблица 33 – Отдалённые эхокардиографические параметры пациентов после имплантации митрального гомографта в трикуспидальную позицию

Параметры	**Пациенты в исследовании (n = 8)**
КДО, мл, M ± SD	99 ± 20
КДО/ППТ, мл/м^2, M ± SD	53 ± 15
КСО, мл, M ± SD	43 ± 11
КСО/ППТ, мл/м^2, M ± SD	23 ± 8
ФВ, %, M ± SD	55,2 ± 4,3
Объём левого предсердия, мл, M ± SD	61 ± 11
Объём ЛП/ППТ, мл/м^2, M ± SD	33 ± 10
Объём правого предсердия, мл, M ± SD	55 ± 4
Объём ПП/ППТ, мл/м^2, M ± SD	29 ± 3
Лёгочная гипертензия, мм рт.ст., M ± SD	32,6 ± 4,9
Примечание: КДО – конечный диастолический объём; КСО – конечный систолический объём; ППТ – площадь поверхности тела; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие	

Средняя длительность периода наблюдения составила 41,4 ± 25,8 месяца (диапазон: от 8 до 72 месяцев).

Для оценки гемодинамики ТК были проанализированы пиковый и средний градиенты как перед выпиской, так и в отдалённом периоде.

Перед выпиской средний пиковый градиент составил 5,6 ± 1,1 мм рт. ст., средний градиент – 2,8 ± 0,8 мм рт. ст. В отдалённом периоде (n = 8) наблюдалось

незначительное увеличение пикового градиента до 6,4 ± 1,2 мм рт. ст. и среднего градиента до 3,2 ± 0,4 мм рт. ст.

Данные изменения, хотя и отмечают незначительное различие в пиковом и среднем градиентах, являются клинически незначимыми и свидетельствуют о стабильной проходимости ТК после имплантации гомографта, отсутствии значимого стеноза и сохранении адекватной гемодинамики правых отделов сердца в раннем и отдалённом периодах.

У пяти пациентов группы с имплантацией МГ в трикуспидальную позицию регургитация ТК перед выпиской варьировала от 1,0 до 1,25-1,5 степени. В частности, 2 пациента имели регургитацию 1,5-2 степени, 1 пациент – 2 степень регургитации. В отдалённом периоде регургитация оставалась стабильной или незначительно изменялась: у 1 пациента она увеличилась с 1,25 до 1,5 степени, у 1 – с 1 до 1,25 степени.

Пиковый и средний градиенты перед выпиской и в отдалённом периоде после имплантации МГ в трикуспидальную позицию представлены в Таблице 34.

Таблица 34 – Пиковый и средний градиенты перед выпиской и в отдалённом периоде после имплантации митрального гомографта в трикуспидальную позицию

Параметры	**Пациенты в исследовании**	
	Перед выпиской (n = 9)	**Отдалённый период (n = 8)**
Пиковый градиент на ТК, мм рт.ст., M ± SD	5,6 ± 1,1	6,4 ± 1,2
Средний градиент на ТК, мм рт.ст., M ± SD	2,8 ± 0,8	3,2 ± 0,4
Примечание: ТК – трикуспидальный клапан		

Отдалённые эхокардиографические показатели демонстрируют стабильную гемодинамику правых и левых отделов сердца, минимальную регургитацию и умеренную лёгочную гипертензию. Пиковый и средний градиенты на ТК

изменились незначительно, что не имело клинического значения. За среднюю длительность наблюдения в 41,4 ± 25,8 месяца зарегистрирован один летальный исход (в госпитальном периоде) и одна повторная операция. Полученные данные подтверждают эффективность имплантации гомографта и стабильность его функции в отдалённом периоде.

Сравнение гемодинамических параметров МГ, имплантированного в трикуспидальную позицию, с показателями здоровых добровольцев показало следующие результаты. Статистически значимая разница была обнаружена по пиковому и среднему градиенту на трикуспидальном клапане (6,4 ± 1,2 мм рт.ст. против 3,2 ± 1,1 мм рт.ст., p = 0,003; 3,2 ± 0,4 мм рт.ст. против 1,2 ± 0,5 мм рт.ст., p < 0,001 соответственно).

Степень регургитации ТК была выше у пациентов с гомографтом (1,2 ± 0,45 против 0,8 ± 0,5), однако разница не достигла статистической значимости (p = 0,118).

Несмотря на статистические различия по градиентам, клиническая значимость этих изменений остаётся умеренной, поскольку абсолютные значения градиентов остаются относительно низкими и не вызывают значимых гемодинамических нарушений. Эти данные подтверждают возможность функционального использования МГ в трикуспидальной позиции при сохранении удовлетворительной гемодинамики.

Более детально данные представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Сравнение гемодинамических параметров митрального гомографта в трикуспидальной позиции в отдалённом периоде с показателями здоровых добровольцев

Параметры	Митральный гомографт (n = 8)	Здоровые добровольцы (n = 68)	Статистическая значимость (p)
ТК степень регургитации, M ± SD	1,2 ± 0,45	0,8 ± 0,5	0,118

Продолжение Таблицы 35

Пиковый градиент на ТК, мм рт.ст., M ± SD	6,4 ± 1,2	3,2 ± 1,1	0,003
Средний градиент на ТК, мм рт.ст., M ± SD	3,2 ± 0,4	1,2 ± 0,5	< 0,001
Примечание: ТК – трикуспидальный клапан			

Исследование 3. Сосудистые гомографты

В период с 2015 по 2025 гг. на базе клиники сердечно-сосудистой хирургии УКБ №1 Сеченовского университета выполнено 6 реконструктивных вмешательств с применением сосудистых гомографтов у пациентов с осложнениями ранее выполненного аортобедренного бифуркационного протезирования или эндоваскулярных вмешательств на аорто-подвздошном сегменте, а также одному пациенту была выполнена имплантация гомографта после имплантации стент-графта в нисходящую аорту (в связи с инфицированием).

Средний возраст пациентов составил 62,5 ± 5 лет (от 55 до 68 лет). Все пациенты для коррекции аорто-бедренного сегмента были мужского пола (100 %, n = 6).

Клиническая картина характеризовалась наличием системных и местных проявлений инфекции. Боль в области живота и поясницы регистрировалась у всех пациентов (100 %). Локальные признаки воспаления (покраснение, болезненность в области паховой складки) отмечены у 4 пациентов (66,7 %). У всех пациентов отмечались системные проявления инфекции, включая лихорадку, озноб, общую слабость, увеличение количества лейкоцитов.

Показания к операциям включали: парааортальную гематому и дуоденально-парапротезную фистулу (n = 1); окклюзию бранши протеза и аневризму дистального анастомоза (n = 1) (Рисунок 35); парапротезный абсцесс в сочетании с тромбоэмболией подколенной артерии (n = 1); инфицирование бифуркационного стент-графта брюшной аорты (n = 1) (Рисунок 36); инфицирование протеза после подвздошно-бедренного шунтирования (n = 1) (Рисунок 34, Рисунок 37); повторную окклюзию и инфекцию после АББП (n = 1).

Во всех случаях выполнено полное удаление инфицированных или тромбированных синтетических протезов/стент-графтов с последующей реконструкцией аорто-бедренного или аорто-глубокобедренного сегментов с использованием криоконсервированных сосудистых гомографтов.

Интраоперационно подтверждено наличие парапротезных инфекционных изменений различной выраженности: от ограниченных абсцессов (n = 4) до распространенного инфильтрата с вовлечением соседних органов (n = 2). При микробиологическом исследовании операционного материала рост патогенной флоры был выявлен у всех пациентов (100 %). Наиболее часто определялись коагулазопозитивные и коагулазонегативные стафилококки: Staphylococcus aureus – в 2 случаях (33,3 %), Staphylococcus epidermidis – в 2 случаях (33,3 %). Реже выявлялись Enterococcus faecalis – в одном случае (16,7 %), Pseudomonas aeruginosa – в одном случае (16,7 %) и анаэробная флора (Prevotella melaninogenica) – в одном случае (16,7 %). В ряде наблюдений отмечался рост смешанной микробной флоры.

Более детально характеристика пациентов отображена в Таблице 36.

Таблица 36 – Клинические характеристики пациентов, подвергнутых реконструкции аорто-бедренного сегмента с применением сосудистых гомографтов

№	Возраст, пол	Исходная патология	Возбудители	Вид реконструкции	Исход	Результат
1	55, м	Дуоденально-парапротезная фистула, парааортальная гематома	S. epidermidis + Prevotella melaninogenica	Удаление протеза, АББП-гомографт	Жив	Проходимость сохранена 8 лет
2	58, м	Окклюзия бранши протеза, аневризма дистального анастомоза	S. aureus	Реконструкция АББП гомографтом	Жив	Проходимость сохранена 7 лет
3	63, м	Парапротезный абсцесс, тромбоэмболия подколенной артерии	Enterococcus faecalis	Удаление протеза, АББП-гомографт	Жив	Проходимость сохранена 6 лет
4	65, м	Инфицированный аорто-бедренный стент-графт	Pseudomonas aeruginosa	Полная замена стент-графта	Летальный исход	-
5	66, м	Инфицирование подвздошно-бедренного шунта	S. aureus	Реконструкция АББП гомографтом	Жив	Проходимость сохранена 5 лет
6	68, м	Повторная окклюзия и инфицирование после АББП	S. epidermidis	Удаление протеза, АББП-гомографт	Жив	Проходимость сохранена 4 года

Примечание: АББП – аорто-бедренное бифуркационное протезирование

Хирургическое вмешательство включало полное удаление инфицированного протеза, санацию абсцессов и реконструкцию аорто-бедренного сегмента с использованием гомографта. Проксимальные анастомозы формировались к аорте ниже почечных артерий, дистальные – к общей или глубокой бедренной артерии. Гомографт проводился под паховой связкой. При необходимости выполнялось ушивание кишечных фистул.

Дополнительные меры включали антисептическую обработку операционного поля раствором Lavasept, что соответствовало международной практике профилактики послеоперационных инфекций. У 1 пациента потребовалась повторная ревизия по причине частичного расхождения швов проксимального анастомоза; анастомоз был укреплён синтетическим латком.

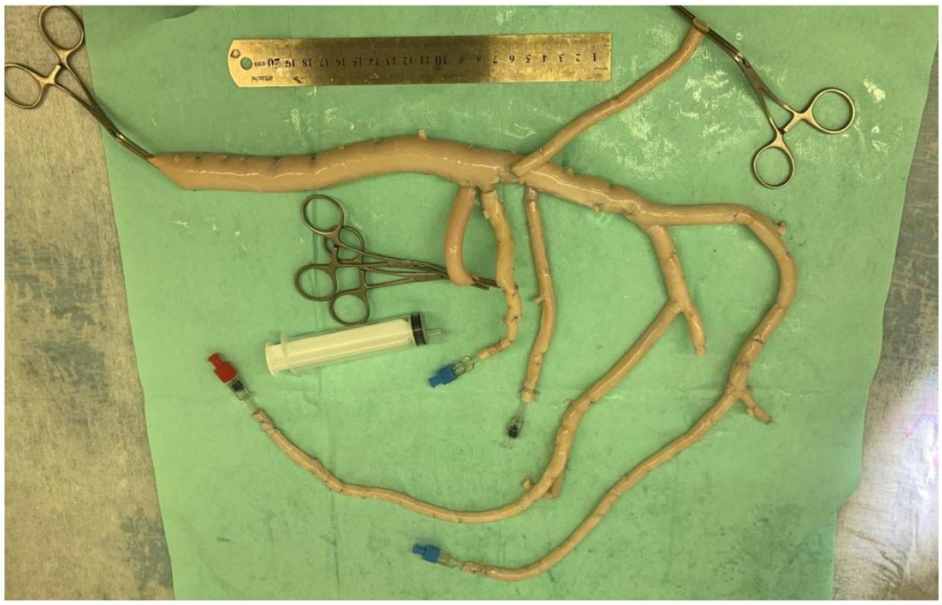


Рисунок 34 – Комбинированный гомографт для выполнения ре-аортобедренного бифуркационного протезирования

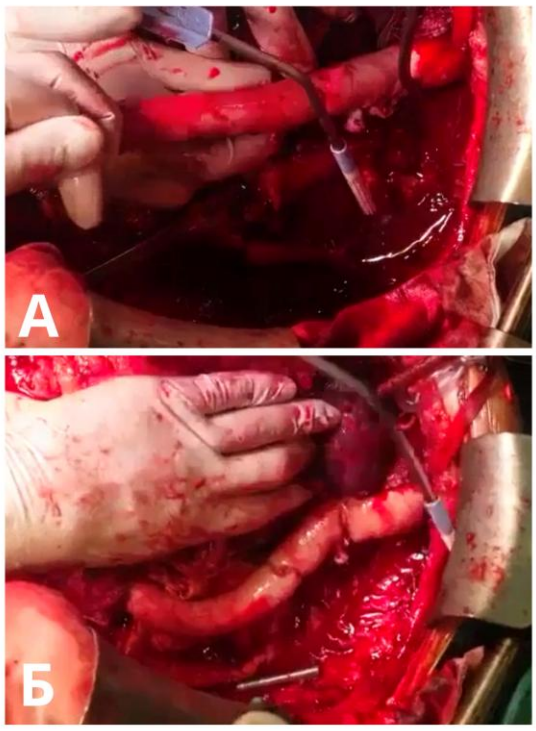


Рисунок 35 – Аорто-глубокобедренное протезирование гомографтом. А и Б – вид гомографта интраоперационно

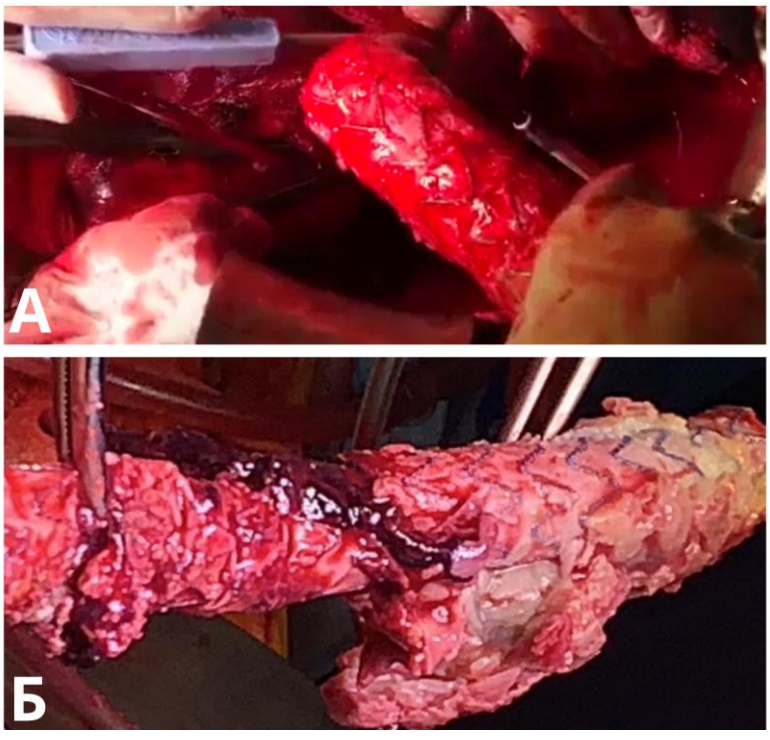


Рисунок 36 – Удаление бифуркационного стент-графта брюшной аорты. А и Б – инфицированный стент-графт



Рисунок 37 – Интраоперационно результат операции после имплантации гомографта в результате ре-аорто-бедренное бифуркационное протезирование гомографтом после ранее выполненного аортобедренного бифуркационного протезирования

Госпитальные осложнения зарегистрированы у 2 пациентов (33,3 %): кровотечение в области проксимального анастомоза, устраненное повторным вмешательством (n = 1); развитие сепсиса и полиорганной недостаточности, приведшее к летальному исходу на 6-е сутки после операции (n = 1).

Госпитальная летальность составила 16,7 % (1/6). В отдалённом периоде (от 4 до 8 лет) у 5 пациентов по данным УЗДГ и КТ-ангиографии отмечалась стабильная гемодинамика реконструированных сегментов. Признаки повторной инфекции или окклюзии отсутствовали. В одном случае (парапротезный абсцесс, тромбоэмболия подколенной артерии) сохранялась длительная потребность в антибактериальной терапии.

Полученный опыт применения криоконсервированных сосудистых гомографтов при инфицировании аорто-бедренного сегмента показал их высокую эффективность в отдалённые сроки. Следует отметить, что использование гомографтов актуально не только при инфекциях периферических сосудистых протезов, но и у пациентов после имплантации стент-графтов в нисходящую грудную аорту. При этом выбор метода реконструкции определяется выраженностью инфекционного процесса и состоянием окружающих тканей.

Допустимо применение синтетических протезов, однако при распространённой инфекции предпочтение отдаётся гомографтам.

Целесообразно также привести опыт хирургической коррекции осложнений после имплантации стент-графта в нисходящую грудную аорту, включая инфицирование стент-графта.

У пациента Х., 61 года, ранее перенёсшего эндопротезирование дуги и нисходящей аорты стент-графтом Valiant thoracic, через 3 мес. после вмешательства диагностирована инфекция протеза с формированием парааортального абсцесса (по данным МСКТ – жидкостное образование размером 10 × 18 × 43 мм с наличием газа и капсулы до 6 мм).

Выполнено удаление инфицированного стент-графта и протезирование нисходящей аорты криоконсервированным гомографтом. Длительность ИК составила 124 мин, ИМ – 60 мин. Кровопотеря – 850 мл. Посев стент-графта выявил Staphylococcus aureus.

В раннем послеоперационном периоде отмечена олигоанурия, потребовавшая проведения пролонгированной вено-венозной ультрагемодиафильтрации с последующей нормализацией функции почек. Зарегистрированы скопления жидкости в плевральной полости (650 и 470 мл), потребовавшие двукратной пункции. Других осложнений не зафиксировано. Раны зажили первичным натяжением. Пациент выписан на 23-е сутки после вмешательства в удовлетворительном состоянии. Через 4 года после операции состояние пациента оставалось удовлетворительным; признаков рецидива инфекции не выявлено.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность применения криоконсервированного гомографта при хирургическом лечении инфекционных осложнений эндопротезирования аорты.

Исследование 4. Уникальные клинические случаи

Гомографты находят широкое применение в кардиохирургии благодаря своей биосовместимости и прочности, однако особенно интересны их

возможности в качестве «спасательных» имплантатов в сложных клинических ситуациях. В этом разделе мы хотим сосредоточиться на ряде таких вмешательств и начнем с применения аорто-митрального гомографта при двуклапанном эндокардите.

В отделении клиники сердечно-сосудистой хирургии УКБ №1 Сеченовского университета выполнены две операции аортомитрального протезирования с применением криоконсервированных аорто-митральных гомографтов у пациентов с инфекционным эндокардитом [215].

Оба пациента (мужчины, 23 года (Пациент Р.) и 64 года (Пациент Н.)) были госпитализированы с признаками активного инфекционного эндокардита и тяжелого поражения аортального и митрального клапанов. Дооперационно отмечались лихорадка до + 39 ^{o}C, сердечные шумы, признаки системной воспалительной реакции (лейкоцитоз до 32×10^{9}/л, повышение СРБ и СОЭ), а также одышка и утомляемость. У одного пациента (Пациент Р.) заболевание развилось после стоматологического вмешательства.

Операции проводились в условиях ИК, умеренной гипотермии и фармакохолодовой кардиоплегии, через срединную стернотомию.

Антропометрические данные (рост, масса тела, индекс массы тела, площадь поверхности тела), эхокардиографические показатели и временные параметры операции представлены в Таблице 37.

Таблица 37 – Клинические характеристики и временные параметры операции у пациентов, которым имплантирован аорто-митральный гомографт

Параметры	Пациент Р.	Пациент Н.
Возраст, лет	23	64
ИМТ, кг/м^2	24,5	26,2
ППТ, м^2	1,9	1,84
NYHA, степень	3	2
КДО, мл	155	140
ФВ, %	60	60

Продолжение Таблицы 37

Диаметр ФК АК, см	2,3	2,2
Синусы Вальсальвы, см	3,0	3,7
Восходящая аорта, см	3,2	4,1
Объём левого предсердия, мл	69	180
Регургитация на АК	2	2
Регургитация на МК	1	3
Давление в лёгочной артерии, мм рт.ст.	50	60
Время операции, мин	465	450
Время ИК, мин	235	228
Время ИМ, мин	210	202
Объём кровопотери, мл	730	780
Пребывание в ОРиИТ, дней	2	2
Пребывание в стационаре, дней	20	17
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела; NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; КДО – конечный диастолический объём; ФВ – фракция выброса; АК – аортальный клапан; МК – митральный клапан; ФК АК – фиброзное кольцо аортального клапана; ИК – искусственное кровообращение; ОРиИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии		

Поскольку данные операции являются редкими не только в России (общий задокументированный опыт составляет менее пяти вмешательств), представляется целесообразным подробно описать технику имплантации данного гомографта.

Последовательные этапы выполнения хирургического вмешательства подробно иллюстрированы на Рисунке 38.

Операции проводились в условиях ИК с канюляцией аорты и полых вен, под умеренной гипотермией и с применением фармакохолодовой кардиоплегии через срединную стернотомию. Аорта пересекалась поперечно. При ревизии АК выявлялась деструкция створок с наличием вегетаций, что требовало иссечения клапана (Рисунок 38, А, Б). Выполнялась глубокая мобилизация корня аорты, иссекались синусы Вальсальвы, устья коронарных артерий аккуратно выделялись на площадках для последующей реимплантации. Разрез начинался с середины

некоронарного синуса с продолжением вниз на переднюю створку митрального клапана и вскрытием крыши левого предсердия. Для обеспечения оптимальной экспозиции митрального клапана разрез левого предсердия расширялся путем рассечения межпредсердной перегородки и правого предсердия.

После иссечения митрального клапана (Рисунок 38, А, Б) аорто-митральный гомографт фиксировался в митральной позиции на двух ориентирующих держалках (на уровне 3 и 9 часов условного циферблата при взгляде на операционный стол со стороны хирурга), последовательно пришивался сначала по задней, затем по передней полуокружности (Рисунок 38, В, Г). В зоне аортомитрального соединения накладывался шов с захватом ткани аортального ФК с целью его герметизации. Папиллярные мышцы гомографта анастомозировались бок-в-бок с собственными папиллярными мышцами пациента при помощи четырёх п-образных швов нитью Ethibond 3-0. Аортальная часть гомографта инвертировалась в полость левого желудочка и имплантировалась в аортальную позицию (Рисунок 38, Д). После выворачивания гомографта из левого желудочка выполнялась реимплантация устьев коронарных артерий в гомографт (Рисунок 38, Е). Далее аортальная часть гомографта анастомозировалась с аортой пациента с соблюдением герметичности и анатомической коррекции. Завершающим этапом операции служила пластика заднего полукольца митральной части аорто-митрального гомографта с применением мягкого опорного полукольца, изготовленного из синтетического протеза Polythese 30 мм (POLYTHESE IC/ICT, Франция).

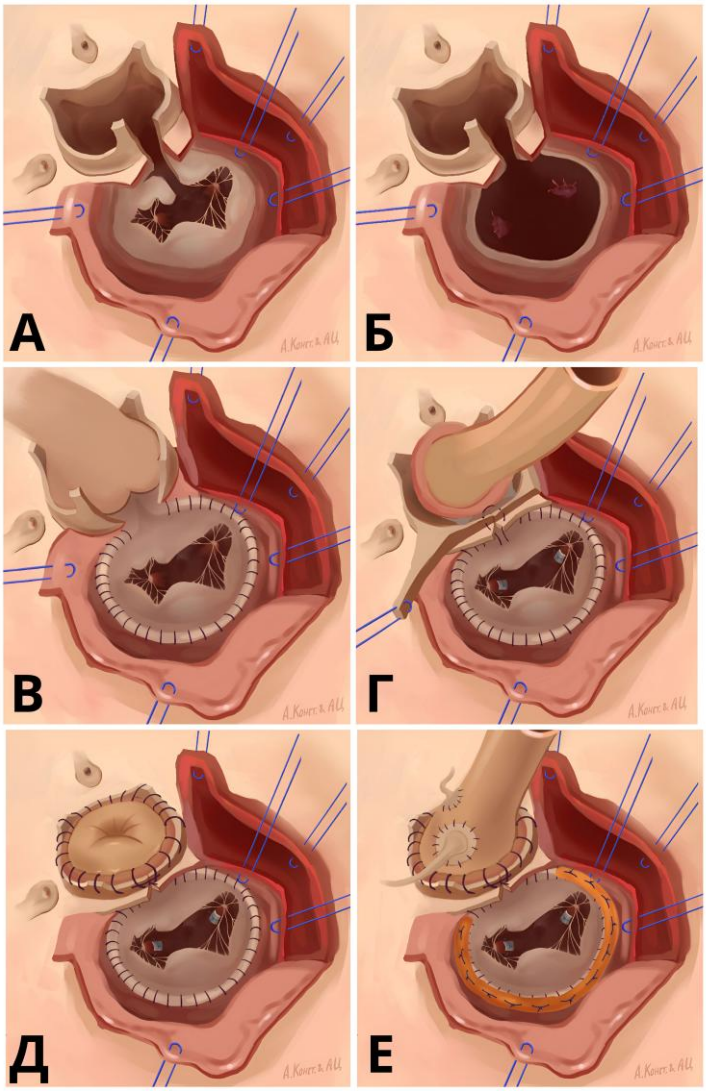


Рисунок 38 – Последовательные этапы имплантации аорто-митрального гомографта. А – иссечение аортального и митрального клапанов; Б – ревизия и санация левых отделов сердца; В – наложение швов на переднюю полуокружность кольца; Г – имплантация митральной части гомографта; Д – имплантация аортальной части гомографта; Е – имплантация устьев коронарных артерий

Через 48 и 60 месяцев после хирургического вмешательства пациенты сохраняют I функциональный класс по классификации NYHA, жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы отсутствуют.

У пациента Р. выполнена КТ сердца, по результатам которой признаков ИЭ не выявлено (Рисунок 39).



Рисунок 39 – Компьютерная томография сердца пациента Р.

Также гомографты представляют оптимальный вариант при онкологических заболеваниях, поскольку позволяют добиться адекватного замещения тканей, подвергшихся удалению, с минимизацией риска несостоятельности реконструкции и снижением вероятности инфекционных осложнений. Ниже приводится клинический случай из нашего материала, иллюстрирующий техническую осуществимость и клиническую эффективность криоконсервированного гомографта при резекция опухоли правого предсердия с реконструкцией его стенки.

Клинический случай. Пациентка 39 лет поступила в отделение кардиохирургии с жалобами на общую слабость. В анамнезе – госпитализация в декабре 2020 г. по поводу гидроперикарда; при перикардиоцентезе получено серозно-геморрагическое отделяемое, в пунктате атипичные клетки не выявлены. Инструментальная диагностика включала трансторакальную и трансэзофагеальную эхокардиографию, мультиспиральную КТ и ПЭТ/КТ.

Выявлено объёмное образование передне-боковой стенки правого предсердия с широким прилежанием к перикарду; размеры очага варьировали до 3,5 – 4,2 × 7,3 – 8,8 см. Систолическая функция левого желудочка сохранена; отмечалась перикардиальная жидкость в малом объёме. Дооперационно обсуждался дифференциальный диагноз «тромб/опухоль»; принято решение о плановой резекции образования с одномоментной реконструкцией дефекта гомографтом.

Операция выполнена через полную продольную стернотомию. При вскрытии переднего средостения отмечен выраженный спаечный процесс и плотное прилежание образования к перикарду. Для обеспечения кровообращения произведено подключение на аппарате ИК (схема «правое предсердие – восходящая аорта»). Целевой уровень гипотермии – 28 °C. В ходе мобилизации произведено вскрытие полости правого предсердия; интраоперационно выявлено образование, занимающее передне-боковую стенку с переходом на створку ТК. Опухолевый компонент иссечён в пределах визуально поражённой ткани; удалено приблизительно 90 % поражённой стенки правого предсердия. Образец направлен на морфологическое исследование. Дефект реконструирован криоконсервированным левопредсердным гомографтом; реконструкция выполнена непрерывным обвивным швом Prolene 5-0. Для купирования возможных аритмий подшиты эпикардиальные электроды; установлены дренажи в перикард и правую плевральную полость. Особенности хода: при выделении безымянной вены произошло повреждение брахиоцефального ствола, оперативно устранено швами с использованием аутоперикардиальной заплаты; гемостаз осуществлялся стандартными методами (гемостатические губки, электрокоагуляция). Время ИК составило 135 минут; время ИМ – 111 минут. Общая продолжительность операции составила 6 часов.

Ранний послеоперационный период протекал без существенных осложнений; раны зажили первичным натяжением. Пациентка находилась в стационаре до 24-го дня после операции и выписана в удовлетворительном состоянии. В послеоперационный период проведена антибиотикопрофилактика;

назначена терапия для профилактики тромбоэмболии – ривароксабан 20 мг/сутки (рекомендовано продолжение 3 месяца), а также антитромбоцитарная терапия (Кардиомагнил 75 мг/сутки). Морфологическое исследование иссечённого материала выявило интимальную (недифференцированную плеоморфную) саркому правого предсердия с признаками инвазии в эпикард/перикард; в резекционных краях обнаружены участки опухолевого роста. Пациентке было показано дальнейшее онкологическое наблюдение и рассмотрение вопроса об адъювантном лечении.

На момент закрытия наблюдения (5 лет после операции) рецидива заболевания клинически и инструментально не выявлено; реконструкция гомографтом остаётся состоятельной, функциональное состояние пациентки оставалось удовлетворительным.

Представленный случай демонстрирует, что криоконсервированный гомографт обеспечивает технически надёжное и функционально адекватное замещение дефекта предсердной стенки после резекции опухолевого образования в условиях выраженного спаечного процесса и интраоперативных осложнений. Использование гомографта позволило избежать применения больших объёмов синтетического материала в онкологически «грязной» зоне и обеспечить прочность и герметичность реконструкции. Отсутствие выявленного рецидива у одной пациентки не позволяет судить о влиянии гомографта на контроль опухоли; онкологический исход и результат реконструкции следует оценивать раздельно. Основные ограничения метода в клинической практике – ограниченная доступность донорского материала и необходимость длительного наблюдения за онкологическим статусом пациента и состоянием имплантата.

В практике сердечно-сосудистой хирургии крайне редкими являются ситуации, когда требуется одномоментное радикальное удаление опухоли с вовлечением НПВ и её протезирование. Представляем клинический случай успешного применения криоконсервированного гомографта лёгочной артерии для реконструкции НПВ у пациентки с отягощённым онкологическим анамнезом.

Пациентка 60 лет поступила с жалобами на одышку, слабость и дискомфорт при умеренной физической нагрузке. В анамнезе – рак сигмовидной кишки (pT4AN2AM0, умереннодифференцированная аденокарцинома), по поводу которого в 2017 году выполнена левосторонняя гемиколэктомия. В 2018–2019 гг. проведены повторные хирургические вмешательства на печени (резекция сегментов II–IVa и сегментэктомия IVb) в связи с метастатическим поражением. Пациентка прошла 8 курсов полихимиотерапии.

По данным КТ с контрастированием и чреспищеводной эхокардиографии выявлено метастатическое поражение печени с распространением опухолевого тромбоза в НПВ и правое предсердие.

Хирургическое вмешательство выполнялось через стерно-лапаротомный доступ. На этапе до подключения ИК произведена мобилизация печени и удаление I сегмента. ИК осуществлялось по схеме «аорта – полые вены», время перфузии составило 67 минут. После выполнения каватомии обнаружено распространение опухолево-тромботических масс в просвет НПВ и правое предсердие, с фиксацией к его стенке. Трикуспидальный клапан оставался интактным.

Выполнена резекция поражённого участка стенки правого предсердия и НПВ с последующей реконструкцией с использованием криоконсервированного гомографта лёгочной артерии диаметром 28 мм (Рисунок 40).

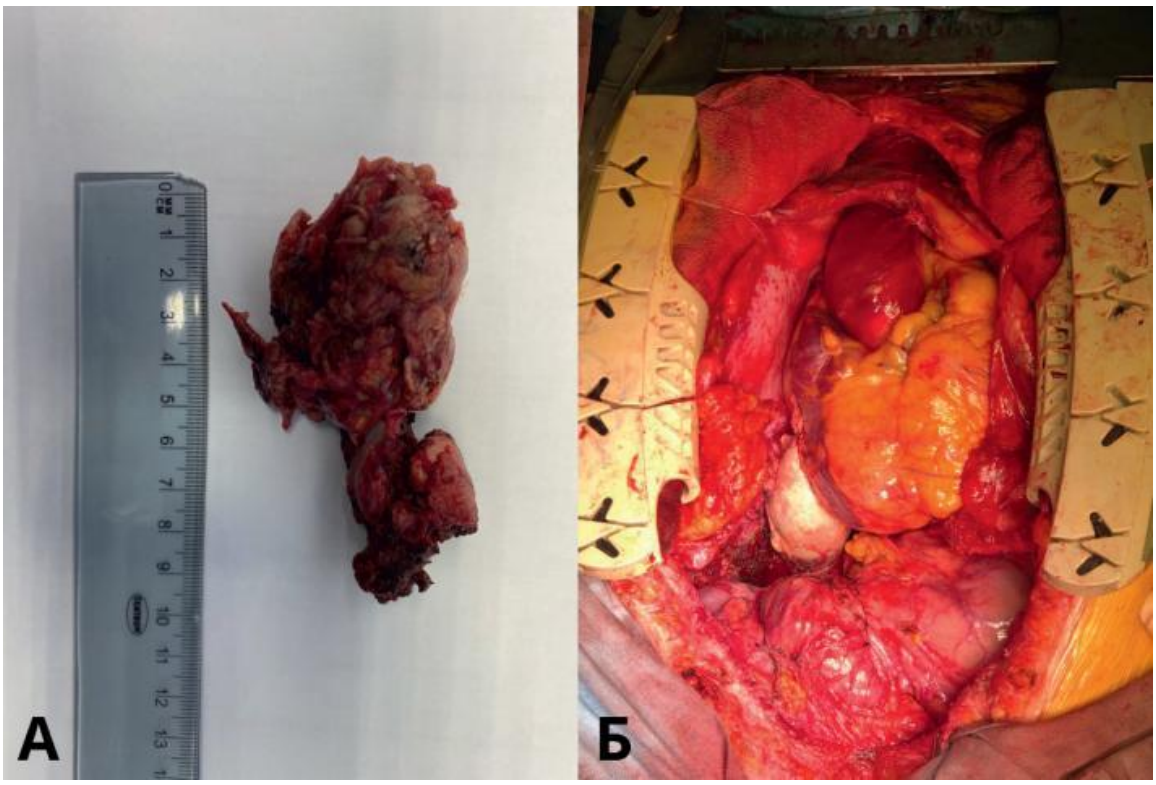


Рисунок 40 – Использование гомографта легочной артерии для хирургического лечения опухоли нижней полой вены. А – интраоперационный вид, опухолевая масса удалена из нижней полой вены; Б – финальный вид, нижняя полая вена заменена лёгочным гомографтом

Послеоперационный период протекал без осложнений. В течение 4 лет динамического наблюдения (по данным трансторакальной ЭхоКГ и КТ) признаков рецидива опухолевого процесса не выявлено, что свидетельствует о стабильности гемодинамики и онкологического контроля.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия гомологичные материалы, в частности децеллюляризованный перикард и различные виды сосудистых и клапанных гомографтов, рассматриваются как перспективная альтернатива синтетическим протезам благодаря их биосовместимости, способности к интеграции и меньшей склонности к инфекционным осложнениям. Тем не менее, остаются нерешёнными вопросы, касающиеся оптимальных методов обработки материала, их долгосрочной механической устойчивости и клинической состоятельности.

В данном исследовании была проведена комплексная оценка гомологичных материалов, включавшая как экспериментальную часть (сравнительный анализ протоколов децеллюляризации перикарда, гидродинамическое тестирование и доклинические модели in vitro), так и клинический анализ опыта применения гомографтов в различных анатомических позициях. В клинической части работы были рассмотрены результаты использования АГ в сравнении с операциями Bentall, Ross и Русским кондуитом, а также проанализированы случаи применения митральных гомографтов и сосудистых гомографтов при коррекции осложнений после сосудистых вмешательств или имплантации стент-графтов.

В настоящей работе было доказано, что комбинированные протоколы децеллюляризации имеют разную эффективность в удалении клеточных компонентов и сохранении внеклеточного матрикса. Протокол II (осмотический лизис + DNase I) продемонстрировал наилучшую очистку: гистологически отсутствовали ядерные структуры при сохранении упорядоченной архитектуры коллагена и эластина.

E. Lima и соавт. и P. López-Chicón и соавт. в своих исследовании отмечают, что сочетание методов осмотического воздействия и применения нуклеаз эффективно удаляет клетки без значимого повреждения внеклеточного матрикса [216,217]. В частности, P. López-Chicón и соавт. отмечают, что «сверхбыстрый» протокол децеллюляризации обеспечивал остаточное содержание ДНК менее 50 нг/ мг и сохранность коллагена и эластина, а также сохранение механических свойств ткани [216]. L. Wollmann и соавт. обнаружили, что при сниженной

концентрации SDS происходит полное удаление клеток с сохранением коллагена и эластина (хотя и при снижении гликозамингликанов), при этом отмечается отсутствие цитотоксичности [192]. Полученные результаты показывают, что протокол осмотического лизиса с DNase I (II группа) обеспечивает выраженное снижение остаточной клеточности и содержания ДНК при высокой сохранности коллагеновых и эластических волокон, при этом по содержанию экстрагированного коллагена, относительному удлинению и модулю упругости статистически значимых различий с контролем не выявлено.

В то же время применение сильнодействующих детергентов на основе SDS сопряжено с риском повреждения внеклеточного матрикса [217,218]. Протокол I (SDS+EDTA+этанол) обеспечил выраженное снижение остаточной клеточности, однако сопровождался фрагментацией коллагена и частичным нарушением его ориентации. Содержание остаточной ДНК в этой группе составило 84,6 ± 17,4 нг/мг сухой массы. Это указывает на сохранение части генетического материала после обработки. Z. Pawanis и соавт. доказали, что уже 0,5 % SDS заметно снижает плотность коллагеновых волокон типа I и III в бычьем перикарде [218]. В наших образцах группа I действительно продемонстрировала пониженное содержание экстрагированного коллагена (224,1 ± 18,7 мкг/мг против 279,8 ± 17,4 мкг/мг у группы контроля, $p < 0,01$).

Также отмечен дестабилизирующий эффект SDS, что отражается в снижении пористости ткани, а также в статистически значимом сокращении ее прочности на разрыв ($p < 0,0001$) и относительного удлинения до разрыва ($p < 0,0001$). В то же время, P. Shariat Rad и соавт. отмечают, что при использовании мягких методов децеллюляции (без избытка токсичных агентов) прочность на разрыв зачастую не сильно отличается от нативной [219]. В нашем наблюдении тем самым мягким методом является протокол в группе II (осмотический лизис + DNase I).

Протокол III (TRICOL-протокол), в котором использовали комбинацию Triton X-100, деоксихолата и Benzonase, продемонстрировал умеренную эффективность. Несмотря на удовлетворительное удаление клеток, в отдельных

случаях обнаруживались остаточные ядра, а в самом матриксе наблюдалась его незначительная рыхлость.

T. Gilbert и соавт отмечают, что немыляющие поверхностно-активные вещества обычно меньше повреждают коллаген, чем SDS, но хуже справляются с удалением ДНК без дополнительных обработок [220]. Этим объясняется более высокое содержание остаточной ДНК в группе III (TRICOL-протокол) по сравнению с группой II (осмотический лизис + DNase I) (102,7 против 38,1 нг/мг), даже несмотря на его значительное снижение относительно исходного уровня ($p < 0,01$).

Наихудшие результаты были получены в группе IV (низкодозный SDS + PIPES). Для этого протокола было характерно неполное удаление ядер («тени» ядер наблюдались в 40 – 50 % срезов), нарушение архитектоники коллагеновых волокон и резкое ухудшение механических свойств. Вероятно, низкая эффективность связана с недостаточной проникающей способностью низких концентраций SDS в плотную ткань без применения дополнительных физических методов воздействия.

Гистологический анализ выявил ожидаемую обратную зависимость между эффективностью удаления клеток и сохранностью внеклеточного матрикса [221]. В протоколе I (SDS + EDTA + этанол) низкая остаточная клеточность сочеталась с выраженным повреждением внеклеточного матрикса. Протокол II (осмотический лизис + DNase I) характеризовался низкой остаточной клеточностью, наименьшим средним содержанием остаточной ДНК и высокой сохранностью архитектуры коллагеновых и эластических волокон.

При оценке содержания остаточной ДНК результаты количественного анализа показали, что во всех опытных группах содержание ДНК было статистически значимо ниже, чем в нативном контроле ($p < 0,01$). Наименьший уровень остаточной ДНК был достигнут в группе II (осмотический лизис + DNase I – 38,1 нг/мг), что составило около 4 % от исходного количества (945,3 нг/мг). Данный результат соответствует современным стандартам, согласно которым критерием успешной децеллюляризации считается снижение содержания

ДНК менее чем до 50 нг/мг [221]. P. López-Chicón и соавт. в ранее упомянутом исследовании отмечают практически полное удаление генетического материала с применением гипертонического раствора и нуклеаз [216].

При оценке цитотоксичности экстрактов децеллюляризованного гомоперикарда метаболическая активность клеток в группах I–III была статистически значимо выше, чем после воздействия экстракта нативного перикарда ($p < 0,01$). В группе IV показатель составлял 65,3 % против 59,6 % в группе V, однако различие не достигло статистической значимости ($p = 0,075$).

Относительно отрицательного клеточного контроля метаболическая активность составляла 71,2 % в группе I, 92,4 % – в группе II и 78,7 % – в группе III. Эти значения превышали порог 70 %, используемый для оценки цитотоксического действия по ISO 10993-5 [205]. В группах IV и V показатели находились ниже этого порога – 65,3 и 59,6 % соответственно. Неблагоприятный результат теста отмечен для экстрактов групп IV и V при использованных условиях исследования.

При интерпретации результатов оценки цитотоксичности следует учитывать возможность сохранения остаточных реагентов в децеллюляризованном матриксе. L. White и соавт. с помощью вторично-ионной масс-спектрометрии выявили остаточные фрагменты детергентов в децеллюляризованных тканевых каркасах. Увеличение интенсивности соответствующих сигналов сопровождалось неблагоприятными изменениями взаимодействия клеток с матриксом [222]. Результаты подчёркивают значение контроля остаточных реагентов при оценке биосовместимости материала. В настоящем исследовании содержание детергентов и других компонентов экстрактов отдельно не определяли. Установить их вклад в выявленные различия метаболической активности клеток не представлялось возможным.

Содержание коллагена, извлечённого кислотно-пепсиновой экстракцией, было наибольшим в нативном перикарде – 279,8 ± 17,4 мкг/мг. Во II группе оно составляло 268,3 ± 15,9 мкг/мг; статистически значимого различия с контролем не выявлено ($p = 0,140$). В группах I, III и IV показатель был ниже контрольного и

составлял соответственно 224,1 ± 18,7; 237,6 ± 19,5 и 195,4 ± 21,2 мкг/мг ($p < 0,01$ для каждого сравнения с контролем).

Z. Pawanis и соавт. наблюдали достоверное снижение интенсивности окрашивания коллагена после обработки SDS по сравнению с контролем ($p < 0,05$). В противоположность этому, альтернативные методики, такие как обработка H_2O_2 или применение гипо-/гипертонических растворов, демонстрируют лучшую сохранность матричных белков [218].

Значение сохранности внеклеточного матрикса не ограничивается поддержанием его механической прочности. Как отмечают G. Hussey и соавт., матрикс обеспечивает механическую поддержку и содержит биохимические сигналы, регулирующие поведение и функции клеток [223]. Оценка результатов децеллюляризации должна включать степень удаления клеточного материала, сохранность состава, структуры и механических свойств ткани. В этом контексте A. Gilpin и соавт. отмечают, что применение щадящих протоколов позволяет сохранить прочность на разрыв и модуль упругости на уровне, близком к нативной ткани [224].

Во II группе прочность на разрыв была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе V (6,89 против 7,27 МПа; $p = 0,027$), тогда как по относительному удлинению и модулю упругости статистически значимых различий с контролем не выявлено ($p > 0,05$).

Напротив, в группах с применением SDS (протоколы I и IV) было зарегистрировано резкое снижение как прочности, так и относительного удлинения ($p < 0,0001$). Мы это связываем с нарушением механической целостности матрикса. P. S. Rad и соавт. приводят данные о том, что высокие концентрации SDS приводят к увеличению модуля упругости (повышению жёсткости) и снижению относительного удлинения [219]. В нашей работе в группе IV также было отмечено статистически значимое увеличение модуля упругости ($p < 0,01$).

В группе III предел прочности был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе V: 6,30 против 7,27 МПа ($p = 0,016$). Статистически

значимого различия по модулю упругости не выявлено ($p = 0,35$), тогда как относительное удлинение было статистически значимо ниже ($p < 0,01$). Это может быть следствием частичной потери гликозаминогликанов и незначительного повреждения матрикса при комбинированном воздействии.

Проведённое моделирование работы клапана после неокуспидизации свиного корня показало, что влияние обработки гомологичного перикарда на функцию клапанной конструкции неоднозначно. Наиболее заметные различия касались регургитации и энергетической эффективности, тогда как статистически значимых изменений трансаортальных градиентов и эффективной площади открытия не выявлено. Мы предполагаем, что в исследованных условиях обработка ткани в большей степени влияла на характер закрытия клапана и распределение энергетических потерь, чем на его способность пропускать прямой поток. При этом численно более высокий градиент в группе I сам по себе не подтверждает повышения жёсткости створок или сопротивления кровотоку.

Снижение фракции регургитации во всех экспериментальных группах указывает на возможность сохранения удовлетворительной замыкательной функции клапанов из обработанного перикарда. Однако уменьшение регургитации нельзя однозначно связывать с улучшением их коаптации без непосредственной оценки геометрии клапана. Полученные нами результаты согласуются с работой B. Meuris и соавт., продемонстрировавшей адекватную диастолическую функцию и минимальную регургитацию после реконструкции аортального клапана из децеллюляризованного перикарда в овечьей модели [225]. Вместе с тем различия в материале и условиях испытаний требуют осторожности при сопоставлении этих исследований.

Особого внимания заслуживает сочетание меньшей регургитации со снижением энергетической эффективности в группе I. Уменьшение обратного потока не обязательно означает улучшение работы клапана в целом. Изменения свойств створок могут благоприятно отражаться на одном аспекте их функции и одновременно сопровождаться увеличением общих энергетических потерь. В группе I суммарная энергия потерь и её относительная величина были

статистически значимо выше, чем в контроле ($p = 0,020$ и $p = 0,026$ соответственно). Однако эти показатели сами по себе не позволяют установить механизм снижения КПД.

В группах II и III снижение фракции регургитации сочеталось с меньшим КПД при отсутствии значимых изменений показателей систолического открытия. Преимущества этих протоколов следует оценивать комплексно, учитывая как сохранность и механические свойства ткани, так и функцию сформированного клапана.

В группе IV фракция регургитации была ниже контрольной, а значимых различий по КПД не выявлено. Эти данные не подтверждают ухудшения замыкательной функции вследствие обработки SDS, в связи с чем функциональный результат следует связывать с протоколом в целом, а не с отдельным реагентом.

Полученные результаты поддерживают возможность использования децеллюляризованного перикарда для формирования створок (причём несмотря на то, что нами изучалась именно аортальная модель, мы предполагаем, что допустимо использование данного материала и в митральной позиции). Отсутствие значимых различий по отдельным показателям при небольшом числе биомоделей не доказывает эквивалентности методов. Кроме того, кратковременные стендовые испытания характеризуют начальную функцию конструкции, но не отражают её поведение при длительной циклической нагрузке и биологическом ремоделировании, поэтому выявленные функциональные особенности следует рассматривать как основание для дальнейших исследований.

При анализе склонности к кальцификации in vitro было отмечено, что после 4 и 8 недель инкубации все обработанные образцы демонстрировали более низкий уровень минерализации ($p < 0,05$), причём наименьшие показатели наблюдались в группе II.

A. Lichtenberg и соавт. и C. Schmidt и соавт. отмечают, что удаление клеточных элементов уменьшает количество центров кристаллизации [226,227]. В частности, в эксперименте на овцах B. Meuris и соавт. отмечали минимальную

кальцификацию в створках из обработанного перикарда через шесть месяцев [225].

Напротив, протоколы с использованием SDS (особенно группа IV), хотя и демонстрировали более низкие значения по сравнению с контролем, уступали группе II. Это объясняется более выраженным повреждением матрикса.

Полученные данные экспериментов in vitro демонстрируют, что протокол на основе осмотического лизиса и DNase I (протокол II) обеспечивает высокую степень децеллюляризации и сохранность коллагена и эластина (согласуется с преимуществами гипертонических методов), минимальное содержание остаточной ДНК за счёт нуклеазы, отсутствие цитотоксического эффекта, отсутствие статистически значимых различий с контролем по относительному удлинению и модулю упругости при снижении прочности на разрыв и пониженный потенциал к кальцинации. Протокол I был эффективен в удалении клеток, но вызвал частичную деструкцию внеклеточного матрикса и ухудшение механики. Протоколы III и IV показали умеренные результаты и в целом уступали протоколу II по ключевым параметрам.

Эффективная подготовка гомологичного перикарда и сохранение его биофизических свойств создают основу для разработки аортальных биологических протезов, способных обеспечивать стабильную гемодинамику и минимальный иммунный ответ. Следующим этапом является формирование биологических протезов из гомологичного перикарда и изучение их клинической эффективности. Ближайшим родственником будущих протезов являются, в частности, АГ, применяющиеся в реконструктивных операциях на АК и восходящей аорте, где выбор оптимального метода протезирования остаётся одной из ключевых задач современной кардиохирургии.

Выбор протеза АК со временем меняется по мере появления новых данных о долговечности, тромбогенности и гемодинамике различных клапанов, а также улучшения клинических результатов. Несмотря на технический прогресс, выбор оптимального типа протеза в конкретной ситуации остаётся дискуссионным.

Особую сложность представляет выбор метода протезирования у молодых пациентов и пациентов активного возраста, где необходимо тщательно балансировать между долговечностью протеза, риском ТЭО, необходимостью антикоагулянтной терапии и качеством жизни. При подборе оптимального протеза АК характеристики искусственного клапана должны быть соотнесены с особенностями пациента и техническими аспектами его имплантации.

В поисках наилучшего варианта АК для различных групп пациентов в настоящем исследовании проведен сравнительный анализ четырех принципиально различных хирургических подходов: имплантации АГ, операции Bentall с механическим клапансодержащим кондуитом, операции Ross с использованием легочного аутографта и оригинальной методики «Русский кондуит» с использованием аутологичного перикарда пациента в сочетании с синтетическим сосудистым протезом.

В нашем исследовании все четыре группы пациентов преимущественно мужского пола (84 – 92 % мужчин), без значимых межгрупповых различий по полу ($p > 0,05$). Преобладание пациентов мужского пола соответствует данным мировой практики: например, при операции Ross до 70 % пациентов – мужчины [228], а в крупных сериях операций по протезированию корня аорты (по методике Bentall) также отмечается около 69 – 79 % мужчин [229].

Средний возраст пациентов во всех 4 группах (АГ, Bentall, Ross, «Русский кондуит») составил 50 – 53 года и статистически не различался. Эти показатели сходны с результатами международных наблюдений. Так, в Ross Registry средний возраст составил 44,1 ± 11,7 года [230], а в мультицентровом ретроспективном анализе – 47,7 ± 9,5 года [231]. Канадские данные демонстрируют средний возраст 57 ± 4 года у пациентов старше 50 лет и 38 ± 10 года – у более молодых групп [232].

В обширных ретроспективных когортах, включавших несколько тысяч пациентов, средний возраст варьировал в зависимости от типа протеза. Так, при имплантации механических клапансодержащих кондуитов средний возраст составил 53,6 ± 12,4 года, тогда как при использовании биопротезов – 68,3 ± 8,0

года [233]. Подобные данные согласуются с более ранними наблюдениями, где медианный возраст больных достигал 63 лет: средний возраст составил 71 год в группе биологических кондуитов (n = 307) и 51 год – в группе механических (n = 290) [234].

Публикации по АГ у взрослых демонстрируют более широкий возрастной разброс, но большинство серий включают относительно молодых пациентов, нередко с ИЭ и / или деструкцией корня. Так, в когортном исследовании 210 пациентов средний возраст составил 40,1 ± 17,9 года (диапазон 10 – 77) [235]. В другой серии (n = 252) средний возраст – 49 лет, при этом у 38 % показанием был ИЭ [88]. Ряд «классических» работ также показывают средний возраст в интервале 46 – 53 лет (45,8 ± 19 лет [236]; 53 года [237]).

Что касается операции «Русский кондуит» (аутологичный перикард + синтетический сосудистый протез), то она является разработкой нашего центра; в международной литературе (кроме нашего центра) публикации по этому конкретному варианту единичны [238] или отсутствуют, что ограничивает прямые межцентровые сравнения по возрасту и другим характеристикам на глобальном уровне.

В нашем исследовании средние значения ИМТ в группах составляли 25,4–28,0 кг/м², а ППТ – 1,91–1,99 м². Сопоставимые значения ИМТ наблюдаются в крупных международных когортных исследованиях пациентов с поражением АК, где средний ИМТ составляет 26 – 27 кг/м² [239].

В отдельном нашем исследовании протезирования АК через мини-J-стернотомию у пациентов с ожирением продемонстрированы техническая выполнимость доступа и удовлетворительные клинические результаты [240].

Антропометрические характеристики пациентов в нашей выборке сопоставимы с представленными в международных исследованиях. Однако это не исключает влияния нутритивного статуса на выбор вмешательства и исходы лечения.

В то же время в ряде исследований, в том числе у пациентов после TAVI, описана обратная связь между ИМТ и неблагоприятными исходами: при низком ИМТ риск осложнений выше [241].

Сопутствующие заболевания в нашей выборке – ИБС, АГ, СД, хронические болезни лёгких, ЖКТ, онкология, курение – не различались между группами ($p > 0,05$). В исследовании T. Rudolph и соавт. распространённость ХБП достигала 27 %, ФВ ЛЖ < 50 % – 22 %, фибрилляция предсердий – 16 %, ХОБЛ – 11 % [242].

Выявленные различия характеризуют результаты четырёх хирургических методов в изученной когорте. Выбор операции не был случайным и зависел от клинических показаний. Группы различались по исходной патологии, частоте инфекционного эндокардита и предшествующих операций, что ограничивает возможность связывать различия исходов непосредственно с применённой техникой. Ряд клинических особенностей в наших группах существенно различался. В группе АГ (I группа) значительно чаще встречались соединительно-тканная дисплазия (26,3 %) и предшествующие операции на сердце (36,8 %) по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). Напротив, в группе «Русский кондуит» (IV группа) признаки дисплазии отсутствовали (или присутствовали единично, как в группе III (операция Ross)). Это может отражать следующее: пациенты с дисплазиями соединительной ткани (например, синдром Марфана) традиционно считаются неподходящими кандидатами для операции Ross, и часто им выполняется замещение корня аорты клапансодержащим кондуитом (операция Bentall) [243]. Высокая частота дисплазии в группе гомографтов могла быть связана с тем, что часть этих больных ранее уже перенесли операции или рассматривались для альтернативных реконструктивных методик, а также с необходимостью использования гомографтов при сложных аортоаннулярных патологиях и выраженным ИЭ с поражением корня.

Двустворчатый АК был заметно чаще при операции Ross (50,0 %) и в группе «Русский кондуит» (56,0 %) по сравнению с группой Bentall (20,9 %; $p = 0,007$ и $p = 0,001$ соответственно). В литературе также отмечается высокая доля двустворчатых АК среди пациентов, которым выполняется операция Ross – до 80

% в некоторых сериях [228]. При этом руководство STS даже не рекомендует операцию Ross при двустворчатом АК и АН (по мнению этих экспертов, двустворчатый АК и значимая регургитация являются относительными противопоказаниями) [244]. В то же самое время с учётом повышенного периоперационного риска осложнений и смертности, связанного с технической сложностью вмешательства, а также возможной дилатации аутографта и последующей регургитации, требующей повторного оперативного вмешательства, современные рекомендации Американской кардиологической ассоциации и Американского колледжа кардиологов (AHA/ACC) ограниченно поддерживают выполнение процедуры Ross, присваивая ей класс IIb, исключительно при условии её проведения опытными хирургами, специализирующимися на данной методике [4].

Наши результаты показывают, что в нашей практике пациенты с двустворчатым АК активно оперируются с применением методики Ross и «Русский кондуит», несмотря на осторожную позицию руководящих документов. В группе пациентов после операции Ross зарегистрированы два повторных вмешательства: одно по поводу дисфункции лёгочного гомографта в правой позиции и одно по поводу недостаточности лёгочного аутографта в аортальной позиции. У данных пациентов допустимо и рекомендуется выполнять повторные операции также с применением гомографта. Чаще, конечно, это бывает после операций, выполненных в детском возрасте, например, после выполнения коррекции тетрады Fallot [245].

ИЭ в анамнезе (и на момент осмотра) был достоверно чаще у пациентов в группе гомографтов (36,9 % против 4 – 7,5 % в других группах; $p \leq 0,007$). В литературе гомографты традиционно применяются при активном или перенесённом ИЭ, поскольку они демонстрируют устойчивость к повторному инфицированию [246]. Наши наблюдения полностью согласуются с этим подходом: значительная часть больных с историей ИЭ оперирована гомографтом. Напротив, другие группы (Bentall, Ross, «Русский кондуит») содержали мало пациентов с ИЭ в анамнезе (0 – 7,5 %). По данным обзоров, использование

биологического протеза или механического кондуита при ИЭ сопровождается более высоким риском рецидива, тогда как гомографт безопасен и эффективен даже при активной инфекции [246].

Особенности применения криоконсервированных АГ при повторных операциях по поводу протезного ИЭ представлены нами в отдельной публикации [247]. В этой клинической ситуации выбор материала определяется его клапанной функцией и возможностью реконструкции тканей корня аорты после удаления инфицированных структур.

Анализ предоперационных параметров ЭхоКГ также выявил характерные различия. Так, КДР ЛЖ в группе гомографтов (5,4 ± 0,5 см) был статистически меньше, чем в группах Bentall и «Русский кондуит» (6,0 ± 1,0 см и 6,0 ± 0,5 см; $p = 0,020$ и $p < 0,001$ соответственно). Индексированный КДР в этой группе не отличался достоверно, но тенденция к меньшим размерам сохранялась. Меньшие размеры ЛЖ в группе I могут быть связаны с тем, что многие такие пациенты перенесли ИЭ с быстрым разрушением клапана и без длительной объёмной перегрузки ЛЖ, тогда как в группах II и IV имелись хронические стенозы / гипертензия, приводящие к дилатации [248]. Есть прямая корреляция с ММЛЖ: Наибольшую массу ЛЖ имели пациенты в группе Bentall – 306 ± 113 г, что достоверно превышало массу ЛЖ в группе АГ (242 ± 72 г; $p = 0,004$). Это согласуется с более тяжелой гипертрофией ЛЖ при смешанном или стенозном поражении клапана у более возрастных пациентов с АГ. Индексированная ММЛЖ также была максимальна в группе II (153 ± 54 г/м² против 125 ± 40 г/м² в группе I; $p = 0,012$). Повышенная масса ЛЖ в группе Bentall, по-видимому, отражает длительное воздействие АГ и / или стеноза и подтверждает вывод о большей нагрузке на ЛЖ у этих больных.

Фракция выброса ЛЖ во всех группах находилась в нормальных пределах и статистически не различалась (около 56 – 59 %), что указывает на то, что систолическая функция у оперированных была удовлетворительной. В международных данных обычно сообщают о сохранённой ФВ у большинства

больных до операции при клапанных пороках, особенно при недостаточности [249,250].

Размеры аортального корня также существенно различались: диаметр синусов Вальсальвы и восходящей аорты был наибольшим в группе Bentall (5,02 ± 0,97 см и 5,49 ± 1,08 см; $p < 0,001$ при сравнении со всеми остальными группами). Это ожидаемо, поскольку операция Bentall обычно выполняются при значительной дилатации корня / восходящей аорты (например, при синдроме Марфана или аневризме корня) [229]. В группах АГ и Ross размеры восходящей аорты были заметно меньше (около 4,2 см), что связано с преимущественно первичным изолированным поражением АК без вовлечения аорты.

Частота легочной гипертензии перед операцией также была схожа во всех группах (41 – 53 % больных) и без значимых различий. T. Weitsman и соавт. связывают это с тем, что при длительном клапанном пороке развивается вторичная легочная гипертензия [251].

Одним из ключевых аспектов анализа является оценка временных параметров хирургического вмешательства, включая общую продолжительность операции, продолжительность ИМ, время ИК, а также объём кровопотери.

В нашем исследовании минимальное время ИК наблюдалось в группе IV – 117,9 ± 34,3 мин, тогда как максимальное время регистрировалось в группе I – 167,1 ± 52,0 мин. [252].

Эти данные соответствуют международной литературе, где показано, что при комбинированных вмешательствах, например операции Bentall в сочетании с аортокоронарным шунтированием, время ИК значительно увеличивается (182 ± 58 мин) по сравнению с изолированными операциями (114 ± 26 мин) [229].

Для стандартных операций Bentall типичное время ИК составляет около 114 ± 26 мин, тогда как при операции Ross оно существенно выше – в диапазоне 233 – 292 мин против 137 – 215 мин при имплантации механических протезов ($p < 0,01$) [253]. Основными факторами, обусловливающими увеличение времени ИК, являются техническая сложность вмешательства, необходимость выполнения

дополнительных анастомозов, а также особенности реконструкции аортального корня и клапана.

Минимальное среднее время ишемии миокарда отмечено в группе II (операция Bentall) – 100,7 ± 33,4 мин, максимальное – в группе III (операция Ross) – 134,0 ± 24,5 мин. В группе IV («Русский кондуит») показатель составлял 108,9 ± 33,4 мин и статистически значимо не отличался от группы II (p = 0,074). При использовании «Русского кондуита» интраоперационное формирование изделия выполняли до подключения аппарата искусственного кровообращения.

Согласно данным P. Nardi и соавт., при изолированной операции Bentall время ИМ составляет 95 – 110 мин (98 ± 22 мин), тогда как при комбинированных вмешательствах – включая АКШ, ревизии или реконструкцию восходящей аорты – оно может достигать 150 – 180 мин [229].

И всё же, всё ещё ограниченными являются данные, отражающие повторный характер вмешательства с применением АГ в хирургии корня аорты [254], данные по сравнению с другими методами биопротезирования [255], единичные сообщения о сравнении методик с «Русским кондуитом» [256,257], а алгоритм выполнения вмешательств с поражением дуги аорты вовсе отсутствуют [258].

Далее будут проанализированы послеоперационные осложнения. В нашей серии послеоперационные нарушения ритма, преимущественно ФП, наблюдались у 16 – 26 % пациентов различных групп.

B. Indja и соавт. сообщают, что после замены АК частота впервые выявленной ФП варьирует в пределах 20 – 40 % случаев [259].

Атриовентрикулярная блокада II–III степени зарегистрирована у 15,8 % пациентов после имплантации АГ, у 4,5 % – после операции Bentall и у 8,0 % – после имплантации «Русского кондуита»; после операции Ross случаев не было. Для операций Bentall в литературе сообщается, что имплантация постоянного ЭКС выполняется у 7–10 % пациентов в раннем послеоперационном периоде [229], при этом риск в отдалённой перспективе может достигать 21 % к 10-летнему периоду наблюдения [260]. В нашей серии имплантация постоянного

ЭКС потребовалась у 10,5 % пациентов после имплантации АГ, у 3,0 % – после операции Bentall и у 8,3 % – после операции Ross; в группе «Русского кондуита» таких случаев не было. Частота имплантации ЭКС после операции Bentall была ниже приведённых литературных значений.

Наиболее частым осложнением оказался плевральный выпот объёмом более 300 мл, зарегистрированный у 22,4–47,4 % пациентов в разных группах. После операций на сердце во многих публикациях отмечают серозные выпоты в плевральных полостях у 40–60 % больных (около 45 % при изолированном вмешательстве на клапане), хотя крупные выпоты, вызывающие ателектаз лёгкого, составляют лишь 10 % случаев [261]. В нашей серии плевральный выпот потребовал пункции у 16,0–36,8 % пациентов. Гемоперикард регистрировался редко: у 5,3 % пациентов группы I, 3,0 % – группы II и 4,2 % – группы III; в группе IV случаев не было. В большинстве случаев плевральные выпоты в раннем периоде самопроизвольно резорбируются, хотя иногда требуют повторных пункций.

В госпитальном периоде острая сердечная недостаточность развивалась у 4,2–10,5 % пациентов, острая дыхательная недостаточность – у 0–15,8 %. Наибольшая частота обоих осложнений отмечена в группе I. Острая почечная недостаточность также чаще встречалась в группе I – у 10,5 % пациентов; в группах II и III её частота составляла 7,5 и 4,2 % соответственно, в группе IV случаев не было. По опубликованным данным, острая почечная недостаточность после кардиохирургических вмешательств развивается в 5–30 % случаев [262].

ОНМК зарегистрировано у 5,3 % пациентов группы I, 3,0 % – группы II и 4,2 % – группы III; в группе IV случаев не было. Согласно мировым данным, частота инсульта после хирургического вмешательства на АК составляет от 1 до 10 % [263]. Инфаркт миокарда зарегистрирован у одного пациента группы I (5,3 %), у четырёх пациентов группы II (6,0 %) и у одного пациента группы IV (4,0 %); в группе III случаев не было. В литературе для плановых операций на АК частота ИМ составляет примерно 1–6 %, тогда как при инфицированных или комплексных вмешательствах показатель может достигать более высоких значений [264].

Наибольшая частота полиорганной недостаточности и панкреатита отмечена в группе I – по 10,5 %, в группе II – по 7,5 %. Полиорганная недостаточность также зарегистрирована у 4,2 % пациентов группы III и 4,0 % – группы IV, панкреатит – у 4,0 % пациентов группы IV.

P. Miller и соавт. отмечают, что при сложных вмешательствах на корне аорты полиорганная недостаточность развивается у 5 – 12 % пациентов и является мощным предиктором летальности [265].

В систематическом обзоре и метаанализе A. Mookhoek и соавт., включившем 46 исследований и 7629 пациентов, объединённая ранняя летальность после операции Bentall с механическим клапанным протезом составила 6 % [266].

Для оценки эффективности работы клапана в первую очередь необходимо анализировать максимальную скорость потока и градиенты давления. Эти показатели являются наиболее чувствительными к качеству гемодинамики и уже на госпитальном этапе в перспективе лучше отражают результат вмешательства, чем показатели ремоделирования миокарда или объёмы желудочков, которые изменяются медленнее и зависят от множества сопутствующих факторов.

По данным ЭхоКГ перед выпиской, наиболее низкие трансаортальные градиенты отмечены в группе I (пиковый – 7,9 ± 3,3 мм рт. ст., средний – 4,1 ± 1,8 мм рт. ст.) и группе III (8,1 ± 2,0 и 4,7 ± 1,2 мм рт. ст. соответственно). После операции Bentall и имплантации «Русского кондуита» пиковый и средний градиенты составляли соответственно 20,6 ± 7,2 и 11,3 ± 4,2 мм рт. ст.; 15,6 ± 2,2 и 8,5 ± 4,3 мм рт. ст. и были статистически значимо выше, чем в группе I. Максимальная скорость кровотока составляла 118 ± 10 см/с в группе I, 224 ± 37 см/с – в группе II, 141 ± 18 см/с – в группе III и 180 ± 52 см/с – в группе IV; различие между группами III и IV не достигло статистической значимости ($p = 0,401$). Клапаны, созданные из «живых тканей» (гомо- и аутографты), характеризуются лучшими гемодинамическими свойствами за счёт большей эффективной площади отверстия и физиологичной подвижности створок, тогда как механические и биопротезные конструкции демонстрируют более высокие трансклапанные градиенты [253,267]. В литературе, в частности, для операции

Ross описаны стабильные показатели даже при длительном наблюдении (пиковый и средний градиенты составляют около 8,2 и 4,5 мм рт.ст.), что подчёркивает её уникальное гемодинамическое преимущество [253]. Методика неокуспидизации, согласно данным японских и европейских центров, также обеспечивает сравнительно низкие градиенты благодаря сохранению большей эффективной площади отверстия [268], однако в нашей серии градиенты при использовании «Русского кондуита» оказались выше, чем при имплантации гомо- и аутографтов, что, вероятно, обусловлено конструктивными особенностями методики. При стандартной технике створки аутоперикарда реимплантируются в дакроновый протез, что ограничивает эффективную площадь отверстия по сравнению со стандартной операцией неокуспидизации, когда створки вшиваются непосредственно в корень аорты с сохранением нативных синусов Вальсальвы. Следует, однако, отметить наличие модификации «Русского кондуита», предусматривающей формирование искусственных синусов, которая в нашей экспериментальной практике продемонстрировала более удовлетворительные гемодинамические показатели [269].

В отдалённом периоде во всех группах отмечалось небольшое увеличение средних значений трансклапанных скоростей и градиентов давления. После имплантации АГ максимальная скорость кровотока увеличилась со 118 ± 10 до 126 ± 11 см/с; различие было статистически значимым ($p = 0,006$). Изменения максимальной скорости в остальных группах, а также пикового и среднего градиентов во всех четырёх группах статистической значимости не достигли ($p > 0,05$). При этом увеличение скорости в группе АГ не сопровождалось признаками клинически значимого стеноза. Однако C. Vuran и соавт. сообщают, что у пациентов с гомографтами средний градиент, составивший 11,3 мм рт.ст. в раннем послеоперационном периоде, в отдалённые сроки снизился до 8,3 мм рт.ст., что свидетельствует о высокой стабильности гемодинамики при использовании протезов из «живых тканей» [270]. Данные наблюдения согласуются с результатами крупных международных серий, где также подчёркивается долговременная сохранность нормальной функции АГ и аутографтов и

практически полное отсутствие риска рестеноза [253]. В отношении операции Bentall многочисленные проспективные наблюдения демонстрируют постепенный, но ожидаемый рост трансклапанных градиентов без признаков раннего структурного деградационного стеноза [234,266]. В изученной когорте после имплантации АГ, операции Ross и имплантации «Русского кондуита» отмечены более низкие средние значения трансаортальных градиентов, чем после операции Bentall. Эти результаты характеризуют гемодинамику исследованных конструкций, но сами по себе не доказывают преимущество соответствующих методов по клиническим исходам [199,231,246].

Интраоперационных летальных исходов не зарегистрировано. Госпитальная летальность составила 6 случаев среди 135 пациентов (4,4 %): после имплантации аортального гомографта – 2 из 19 (10,5 %), после операции Bentall – 4 из 67 (6,0 %). После операции Ross и имплантации «Русского кондуита» госпитальных летальных исходов не было.

Эти цифры укладываются в диапазон мировой практики. Так, крупные серии по операции Bentall сообщают о ранней летальности около 5 – 6 % [266,271]. В специализированных центрах при плановых операциях Bentall она может быть и меньше (1 – 2 %) [229], но при экстренных вмешательствах резко возрастает до 15 % [271]. Для операции Ross мета-анализ показал 30-дневную летальность 1,7 %. Имплантация АГ часто проводится при активном эндокардите, и небольшие серии сообщают 30-дневную летальность около 9 – 10 % [272]. В нашей выборке 10,5 % (2 случая) летальных исходов в группе АГ соответствует этим данным.

За весь период наблюдения зарегистрировано 13 летальных исходов среди 135 пациентов: 6 госпитальных и 7 отдалённых. Доля пациентов исходной когорты без зарегистрированного летального исхода составила 90,4 % (122/135); в группах аортального гомографта, Bentall, Ross и «Русского кондуита» – соответственно 89,5 % (17/19), 88,1 % (59/67), 91,7 % (22/24) и 96,0 % (24/25). Среди пациентов, выписанных из стационара, соответствующие доли составили 100 % (17/17), 93,7 % (59/63), 91,7 % (22/24) и 96,0 % (24/25).

При анализе данных по операции Ross мета-анализ C. Flynn показывает 5-летнюю выживаемость около 95 – 96 % и 10-летнюю – 91 – 92 % [273]. В нашей группе после операции Ross за весь период наблюдения зарегистрировано 2 отдалённых летальных исхода среди 24 пациентов; доля пациентов без зарегистрированного летального исхода составила 91,7 %.

При анализе результатов операции Bentall отмечается 10-летняя выживаемость от 78 % (по данным P. Werner и соавт.) [271] до 93 % в специализированных центрах [229]. В нашей группе после операции Bentall зарегистрировано 4 госпитальных и 4 отдалённых летальных исхода. Доля пациентов без зарегистрированного летального исхода составила 88,1 % от исходной группы (59/67) и 93,7 % среди выписанных из стационара (59/63).

При анализе результатов применения АГ у пациентов с тяжёлыми исходными состояниями, включая ИЭ, по данным J. Kim и соавт., 1-летняя выживаемость составила 80 %, 5-летняя – 60,8 % [272]. В нашей группе после имплантации аортального гомографта зарегистрировано 2 госпитальных летальных исхода среди 19 пациентов. Среди 17 пациентов, выписанных из стационара, отдалённых летальных исходов за период наблюдения не зарегистрировано.

После имплантации АГ повторных операций не зарегистрировано (0/19). После операции Bentall выполнены 2 повторных вмешательства (2/67; 3,0 %): на 85-м месяце по поводу ИЭ и на 109-м месяце по поводу тромбоза протезированного клапана. После операции Ross выполнены 2 повторных вмешательства (2/24; 8,3 %): на 80-м месяце по поводу дисфункции лёгочного гомографта и на 93-м месяце по поводу прогрессирующей недостаточности лёгочного аутографта. После имплантации «Русского кондуита» выполнены 3 повторные операции (3/25; 12,0 %): на 3-м и 8-м месяцах по поводу прогрессирующей АН и на 13-м месяце по поводу стеноза, обусловленного выраженным фиброзом створок.

По данным систематического обзора и метаанализа A. Mookhoek и соавт., после операции Bentall с механическим клапанным протезом линейная частота

повторных вмешательств на корне аорты составила 0,46 % на пациенто-год (95 % ДИ 0,36–0,59) [266].

В мета-анализе C. Flynn и соавт., посвященному операции Ross, 91 % пациентов не нуждались в вмешательствах на аутографте через 10 лет, а 96 % – без реопераций на выносящем тракте правого желудочка (лёгочный гомографт), что соответствует 4 – 9 % повторных вмешательств [273]. В наших наблюдениях была 1 реоперация в связи с дисфункцией лёгочного гомографта и 1 в связи с дисфункцией лёгочного аутографта.

Кондуиты на основе аутоперикарда («Русский кондуит») являются относительно новой методикой, глобально пока не стандартизированной; точные данные о частоте осложнений ограничены, однако если сравнивать с операцией неокуспидизацией (в сравнение берём операцию Ozaki), то по данным автора методики S. Ozaki, при анализе 1196 пациентов, 30-дневная летальность составила 1,7 %, а 10-летняя выживаемость – 75 % [274].

В метаанализе A. Mookhoek и соавт. после операции Bentall с механическим клапанным протезом линейная частота тромбоэмболических осложнений составила 0,77 % на пациенто-год, кровотечений – 0,64 %, эндокардита – 0,39 % [266]. Эти показатели сопоставимы с отсутствием массовых «нетипичных» осложнений в нашей выборке. Заметим также, что обе группы с госпитальными летальными исходами (АК и Bentall) оперировались по поводу активного ИЭ – признанного фактора риска неблагоприятного исхода, что подтверждают мировые публикации [272].

Результаты нашего исследования подтверждают, что использование биологических тканей в реконструктивных вмешательствах (АГ, операция Ross и «Русский кондуит») обеспечивает благоприятные гемодинамические показатели, низкую частоту повторных операций и удовлетворительные клинические исходы, сопоставимые с международными данными.

При выборе между АГ и операцией Ross важно учитывать также риск последующей дисфункции трансплантата. В нашем опубликованном исследовании этот вопрос рассмотрен с учётом возраста и клинических

особенностей пациента, что позволяет дополнить сравнение методов оценкой индивидуального прогноза [275-277].

На основании полученных данных логичным шагом стало детальное изучение применения МГ в атриовентрикулярной позиции с целью анализа их клинической эффективности, оценки гемодинамических характеристик и сопоставления послеоперационных исходов с результатами, полученными в мировой практике.

Логичным представляется начать обсуждение с анализа применения МГ в митральной позиции, сосредоточив внимание на их клинической эффективности, гемодинамических характеристиках и послеоперационных исходах.

Ранние результаты применения МГ в литературе оцениваются как удовлетворительные, однако варьируют в достаточно широких пределах. Госпитальная летальность, по данным разных авторов, составляет от 0 [149] до 13,5 % [136]. Минимальные значения приводят D. Doty и соавт. (0 % среди 20 пациентов с изолированным поражением МК, 12 из которых имели ИЭ, а у 5 это было повторное вмешательство) [149] и H. Gulbins (0 % среди 13 пациентов с изолированным поражением МК, 6 из которых имели ИЭ) [145]. В противоположность этому A. Kumar и соавт. указывают на 13,5 % летальности в серии из 37 больных, большинство которых имели протезный или ИЭ нативного клапана, а 41 % подвергались повторным вмешательствам [136].

В крупных сериях по данным S. Olivito и соавт. (при анализе 106 пациентов, 75 из которых имели ревматическое поражение МК) сообщили о 4,7 % госпитальной летальности [27].

Тяжесть исходного состояния, наличие активного ИЭ и повторный характер операции являются основными предикторами ранней летальности при использовании МГ в митральной позиции. В нашей серии госпитальная летальность отсутствовала.

Ключевым лимитирующим фактором в применении МГ является его отдалённая долговечность. Анализ литературы указывает на проблему как ранних, так и поздних дисфункций. Согласно данным S. Olivito и соавт., ранние

реоперации в течение 3 месяцев потребовались 4,7% пациентов и были обусловлены техническими причинами: рестрикцией створок вследствие неправильного позиционирования папиллярных мышц, отрывом створки или хорды [27]. В нашей серии подобных осложнений отмечено не было.

Параллельным направлением биологической реконструкции МК является воспроизведение створок и подклапанных структур из аутоперикарда. Соответствующий способ разработан при нашем участии и защищён евразийским патентом № 044832 [278].

В отдалённом периоде основными причинами несостоятельности протеза являются дегенеративные изменения створок и инфекционный эндокардит. Свобода от повторных операций, по данным литературы, варьирует от 64,0% до 79,0% в различных сериях [27,136,145,25,149]. В нашем исследовании реоперация не потребовалась ни одному пациенту при средней продолжительности наблюдения 50,8 ± 24,4 месяца.

Особого внимания заслуживает вывод S. Olivito и соавт. о сопоставимых гемодинамических характеристиках МГ с пластическими коррекциями клапана и риске дегенеративных изменений – с таковым при биологическом протезе [27].

Особенностью нашей выборки является высокая доля пациентов с признаками соединительнотканной дисплазии (75 %). В литературе преобладают серии, где основными показаниями служат ревматическое поражение и инфекционный эндокардит. По данным P. Podolec и соавт. дисплазия соединительной ткани может снижать долговечность гомографта за счёт ускорения дегенеративных процессов [279]. В этом смысле полученные нами удовлетворительные результаты на сроках до 5 лет заслуживают особого внимания и требуют дальнейшего наблюдения.

МГ могут выступать в качестве альтернативы традиционному протезированию, особенно у пациентов молодого возраста и при ИЭ. Ограничением остаётся ограниченная долговечность протеза. Зачастую протезирование МК выполняется через боковую торакотомию, однако, в отличие

от каркасных протезов, опыт имплантации МГ через торакотомию отсутствует [280].

В нашем топографо-анатомическом исследовании по методике А. Ю. Созон-Ярошевича показана анатомическая обоснованность правосторонней миниторакотомии для вмешательств на МК [281].

После детального анализа применения МГ в митральной позиции естественным следующим шагом является рассмотрение их использования в трикуспидальной позиции. Сравнение результатов в обеих атриовентрикулярных позициях позволяет оценить универсальность и эффективность гомографтов при реконструктивных вмешательствах на правых и левых отделах сердца с учётом особенности гемодинамики каждого отдела.

Использование МГ в трикуспидальной позиции на сегодняшний день остаётся относительно редкой, но чрезвычайно перспективной методикой. Опубликованные в мировой литературе данные представляют собой преимущественно небольшие серии наблюдений, однако их результаты позволяют сделать важные выводы. Так, B. Shrestha и соавт. сообщили о 14 пациентах, которым был имплантирован МГ в трикуспидальную позицию по поводу ИЭ и врождённых аномалий, включая аномалию Эбштейна. Авторы отметили 100 % выживаемость на сроке медианы наблюдения 61 месяц, при этом свобода от повторных вмешательств составила почти 80 % [26]. C. Mestres и соавт. описали опыт применения МГ у пациентов с ИЭ на фоне ВИЧ-инфекции и употребления внутривенных наркотических препаратов. Несмотря на крайне тяжёлый контингент, ранней летальности не было, а структурной дегенерации трансплантата в отдалённом периоде не выявлено [150]. Подобные результаты были подтверждены и другими исследованиями, в частности французской группой под руководством P. Couetil, где при медиане наблюдения 30 месяцев у 7 пациентов лишь 1 случай завершился летальным исходом, в то время как функция клапана у остальных оставалась удовлетворительной. Российский опыт, представленный И.И. Скопиным, Р.М. Муратовым, Г.А. Шамсиевым и соавторами, основанный на серии из 16 больных, показал отсутствие госпитальной

летальности, выживаемость более 80 % и свободу от реопераций свыше 90 % при сроке наблюдения до 15 лет. Эти данные позволяют утверждать, что методика технически воспроизводима и даёт стойкие результаты даже у больных крайне высокого риска [147].

Наш собственный опыт подтверждает эти выводы. В исследование включены 10 пациентов среднего возраста 44,3 года, большинство из которых имели тяжёлый коморбидный фон: половина всех пациентов страдала АГ и дисплазией соединительной ткани, 3 пациента из 10 – хроническими заболеваниями лёгких, у 2 больных верифицирован хронический вирусный гепатит С. У 5 пациентов основным показанием к операции служил ИЭ с обширной деструкцией створок, у 1 – врождённые пороки, включая аномалию Эбштейна, ещё у 2 пациентов причиной была ревматическая болезнь сердца. В 2 случаях операция носила повторный характер, что само по себе существенно ухудшает прогноз.

Средняя длительность ИК составила 141 минуту, а время ИМ 114 минут. Кровопотеря в среднем достигала 850 мл. У большинства больных в раннем послеоперационном периоде отмечались серьёзные осложнения, главным образом нарушения ритма и проводимости. Так, у 60 % развилась ФП, в 4 случаях – АВ-блокада, что в 2 случаях потребовало имплантации ЭКС.

В нашей серии госпитальная летальность составила 10 % (1 пациент). Формально это значение выше среднего уровня, приведённого в литературе, однако следует учитывать контингент больных. Летальный исход был зарегистрирован у единственного пациента с протезным ИЭ, которому выполнялось повторное вмешательство в условиях крайне тяжёлой сердечной недостаточности. Послеоперационный период осложнился необходимостью подключения ЭКМО с последующим развитием полиорганной недостаточности.

В отдалённом периоде, через 21 месяц после первичного вмешательства, одному пациенту выполнена реоперация по поводу инфекционного эндокардита, развившегося на фоне рецидивирующего инфекционного процесса в области тазобедренного сустава.

Остальные пациенты сохраняли удовлетворительное клиническое состояние. По данным ЭхоКГ давление в лёгочной артерии оставалось в пределах 30 – 35 мм рт. ст., средний градиент на МГ составил 3,2 ± 0,4 мм рт. ст., а выраженность регургитации сохранялась на уровне 1-2 степени.

Сравнение наших результатов с данными по биологическим и механическим протезам в трикуспидальной позиции выявляет ряд принципиальных различий. Так, по данным E. Zancanaro и соавт., биопротезы обеспечивают сопоставимую раннюю выживаемость, однако уже через 10 лет половине пациентов требуется повторное вмешательство из-за структурной дегенерации [282].

Механические протезы в позиции ТК, по данным Y. Kang и соавт., сопряжены с повышенным риском ТЭО. Пожизненная антикоагулянтная терапия, обязательная в таких случаях, сопряжена с риском геморрагических осложнений [283].

МГ в трикуспидальной позиции сочетает преимущества биологических и механических протезов. Он обеспечивает удовлетворительную гемодинамику с низкими градиентами и хорошей замыкательной функцией. При этом, как правило, не требует длительной антикоагулянтной терапии и редко сопровождается тромбоэмболическими осложнениями. Основным ограничением остаётся риск структурной дегенерации, как и у биопротезов [139].

Накопленный опыт позволяет рассматривать имплантацию МГ в трикуспидальную позицию как вариант выбора в отдельных сложных клинических ситуациях.

Прежде всего при активном инфекционном эндокардите, когда требуется радикальная санация инфицированных тканей [284].

Также при врождённых аномалиях клапана, где реконструкция малоэффективна. Ещё одна группа – пациенты молодого возраста и женщины репродуктивного периода, у которых нежелательна длительная антикоагулянтная терапия. Кроме того, метод может быть предпочтителен у больных с высоким риском тромбоэмболических или геморрагических осложнений. Наши результаты в целом подтверждают целесообразность такого подхода и указывают на его

потенциальную роль в расширении возможностей современной клапанной хирургии.

Нами выполнялась двуклапанная коррекция порока у пациентки с болезнью Бехтерева с выполнением неокуспидизации аортального клапана аутоперикардом и имплантацией митрального гомографта в митральную позицию [285], также нами выполнялась двуклапанная коррекция через торакотомию, однако с применением двух каркасных протезов [286]. Будущее кардиохирургии видится в усовершенствовании технологий и мастерства оперирующих хирургов: следующим шагом потенциально является двуклапанная коррекция с применением двух гомографтов (возможно из торакотомии).

После анализа применения МГ в митральной и трикуспидальной позициях далее обсудим особенности применения гомографтов в сосудистой хирургии.

Сосудистые гомографты являются альтернативой синтетическим протезам, особенно в сложных клинических ситуациях. Их применение может быть предпочтительным при высоком риске инфекционных и других протез-ассоциированных осложнений. Благодаря биосовместимости и удовлетворительным механическим свойствам они расширяют возможности реконструктивной сосудистой хирургии и позволяют выполнять вмешательства в ситуациях, где использование синтетических материалов ограничено или менее эффективно [287].

Инфекция сосудистого протеза или стент-графта является серьёзным осложнением, требующим комплексного лечения. Согласно рекомендациям ESVS 2020, у операбельных пациентов с инфекцией протеза абдоминальной аорты для радикального лечения рекомендуется полное удаление инфицированного материала и поражённых тканей с последующим восстановлением кровотока. При подтверждённой инфекции протеза грудной или торакоабдоминальной аорты у пациентов, способных перенести вмешательство, также рекомендуется полное удаление инфицированного протеза. Выбор реконструкции in situ или экстраанатомического шунтирования определяется локализацией и

распространённостью поражения, анатомическими условиями и состоянием пациента [175].

Антимикробная терапия является обязательной составляющей лечения; её состав и длительность определяются с учётом возбудителя, объёма хирургической санации и наличия остаточного инфицированного материала. При тяжёлом состоянии пациента может применяться этапная тактика с первоначальным контролем инфекции и стабилизацией состояния перед окончательным вмешательством. При неприемлемом операционном риске рассматривается консервативное лечение, включающее длительную антимикробную терапию. Возможность такого подхода оценивается индивидуально, особенно при наличии свища или кровотечения; он не должен рассматриваться как универсальная замена радикальному хирургическому лечению [175].

Несмотря на вышесказанное следует отметить, что в то же время аутовенозные трансплантаты демонстрируют более высокую устойчивость к инфекционному процессу, но не лишены риска поздних осложнений, в частности формирования аневризматических изменений и стенозов [175]. Однако мировое сообщество склоняется к применению гомографтов в ситуациях, когда развивается инфекционный процесс [288-290].

В этом контексте гомографты обладают выраженным преимуществом, проявляя значительно меньшую восприимчивость к инфекционным осложнениям, что позволяет выполнять реконструкцию на месте с минимальным риском повторного заражения и структурной дегенерации гомографта [291].

Тем не менее, применение гомографтов сопряжено с риском поздней дегенерации и окклюзии трансплантата, обусловленные как методами обработки гомографта, так и хроническим иммунным ответом реципиента [184].

Согласно исследованию P. Vogt и соавт., проанализировавшим результаты хирургического лечения 72 пациентов с микотическими аневризмами и / или инфицированными сосудистыми протезами, применение криоконсервированных артериальных гомографтов (n = 34) ассоциировалось со статистически значимым улучшением показателей выживаемости, сокращением продолжительности

госпитализации и антибактериальной терапии, а также снижением частоты послеоперационных осложнений по сравнению с группой пациентов, которым имплантировали синтетические протезы (n = 38) [184]. Согласно данным исследования E. Kieffer и соавт., применение артериальных гомографтов демонстрирует сопоставимые с альтернативными хирургическими подходами показатели непосредственной и отдалённой эффективности при лечении инфекционных осложнений инфраренальных аортальных реконструкций [292]. Наши результаты согласуются с этими данными и подтверждают эффективность применения криоконсервированных артериальных гомографтов при лечении инфекционных осложнений сосудистых протезов.

Следует добавить, что в собственной практике помимо гомографтов мы используем большую подкожную вену и стараемся по возможности избегать экстраанатомических шунтов, рассматривая их как менее физиологичное решение.

Согласно данным метаанализа, включавшего 1377 пациентов, перенёсших реконструкцию с использованием гомографтов по поводу инфицированных аортальных протезов, 30-дневная летальность составила 15 %. Кумулятивная трансплантат-ассоциированная летальность достигала 3,6 %, дегенеративные изменения фиксировались в 5 % случаев, разрыв трансплантата – в 6 %, необходимость повторных вмешательств отмечена у 25 % больных, а ампутации конечностей – у 3,8 % [287].

В ретроспективном анализе 200 пациентов, которым выполнялась замена инфицированных протезов криоконсервированными гомографтами, 30-дневная летальность составила 11 %. Повторные вмешательства по поводу осложнений трансплантата потребовались у 59 пациентов, при этом 15 из них скончались. В течение последующего периода у 25 больных развились тяжёлые осложнения (разрыв, псевдоаневризма, тромбоз, стеноз), что потребовало выполнения повторных реконструктивных вмешательств. Пятилетняя выживаемость в данной когорте составила 56 %, сохранение конечности – 89 %, первичная проходимость реконструкции – 80 %, а частота реинфекции достигала 12 % [172].

Собственные наблюдения демонстрируют более благоприятные результаты: в госпитальном периоде зарегистрирован 1 летальный исход (на 6-е сутки после вмешательства) и 1 случай кровотечения из проксимального анастомоза, успешно устранённый хирургическим путём. В нашем центре имеется опыт выполнения бифуркационного протезирования как роботически, так и лапароскопически [293], однако дискутабельным является вопрос, возможно ли применение мини-инвазивных технологий при повторных операциях с применением гомографта, или же это неоправданный риск.

В отдалённой перспективе тяжёлых осложнений, таких как разрыв или аневризматическая дилатация гомографта, отмечено не было.

Систематический мета-анализ 37 исследований, в которых сравнивались различные варианты лечения инфекций аортальных протезов (экстраанатомическое шунтирование, использование рифампицин-импрегнированных протезов, криоконсервированных гомографтов и аутовенозных трансплантатов), продемонстрировал значимые различия в частоте осложнений. Наибольший риск неблагоприятных событий был зафиксирован при выполнении экстраанатомического шунтирования (16 %), тогда как наименьшие значения отмечены при применении рифампицин-импрегнированных протезов (7 %). Для криоконсервированных гомографтов частота осложнений составила 9 %, для аутовенозных трансплантатов – 10 %. Эти результаты ставят под сомнение концепцию экстраанатомического шунтирования как «золотого стандарта» хирургической тактики при инфекциях аортальных реконструкций и подчёркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на определение оптимального метода лечения [175].

Собственный клинический опыт подтверждает данное наблюдение: в нашей клинике экстраанатомические шунтирующие вмешательства в практике применяются в единичных случаях и считаются заведомо неоптимальным методом лечения, в связи с чем сравнение не проводилось, а использование синтетических протезов при повторных реконструкциях ограничено вследствие заведомо повышенного риска рецидива инфекционного процесса.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Небольшое количество клинических наблюдений (n = 6) не позволяет экстраполировать выводы на более широкие когорты пациентов и существенно ограничивает возможности статистического анализа. Ретроспективный одноцентровый характер исследования создаёт риск селекционного смещения и снижает сопоставимость данных с результатами, полученными при альтернативных методиках. Длительность наблюдения варьировала, и, хотя в большинстве случаев были зарегистрированы благоприятные отдалённые результаты, окончательная оценка состоятельности реконструкций в отдалённой перспективе требует проведения более масштабных исследований с унифицированным протоколом наблюдения. Дополнительным ограничением является отсутствие контрольной группы, что препятствует прямому сравнению криоконсервированных гомографтов с синтетическими протезами и аутовенозными трансплантатами в лечении инфекционных осложнений сосудистых реконструкций.

В настоящее время эндопротезирование стало методом выбора при аневризмах брюшной аорты, выполняясь примерно у 70 % пациентов. При поражении грудной аорты частота имплантации стент-графтов варьирует в зависимости от возраста: у пациентов моложе 65 лет она достигает 25 %, у лиц старшей возрастной группы – до 45 % [294].

Хотя эндопротезирование рассматривается как малоинвазивная процедура, частота осложнений, по данным литературы, составляет 0,4 – 15,1 % [295], при этом наибольшее клиническое значение имеют эндолики и инфекция стент-графта.

Инфекция стент-графта остается одним из наиболее тяжелых осложнений эндоваскулярных вмешательств с частотой около 1 % [296], хотя в абсолютных значениях количество случаев продолжает расти [297]. Современные рекомендации предусматривают обязательное удаление инфицированного стент-графта не только при подтвержденной инфекции, но и при высоком клиническом подозрении [298,299], учитывая крайне неблагоприятный прогноз при сохранении

протеза (летальность 70 – 80 % в ближайшие сроки и до 100 % в отдаленной перспективе) [300,301].

В нашем наблюдении (пациент Х., 61 год) через 3 месяца после эндопротезирования дуги и нисходящей аорты была диагностирована инфекция стент-графта с формированием парааортального абсцесса. Микробиологическое исследование выявило Staphylococcus aureus. Опираясь на опыт коллег [302,303], было принято решение выполнить резекцию стентграфта с протезированием гомографтом [304]. На госпитальном этапе отмечалась почечная недостаточность, потребовавшая проведения гемофильтрации. Пациент был выписан на 23-й день в удовлетворительном состоянии.

Отдельно хочется упомянуть наши три случая: 2 случая двуклапанного эндокардита с вовлечением АК и МК и 1 – опухоль с прорастанием предсердной стенки. Во всех перечисленных сложных случаях криоконсервированные гомографты показали техническую выполнимость и достаточную надёжность реконструкции. Следует отметить, что допустимо применять гомографт нижней полой вены у пациентов с онкологическим поражением почки с прорастанием в почечную вену и полую вену, поскольку опухолевый тромбоз не только заполняет просвет массами, но и частично инфильтрирует стенку сосуда [305].

Данные клинические случаи демонстрируют, что применение гомографтов может быть оправдано при выполнении «операций спасения» у пациентов с высоким риском осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование подтверждает эффективность различных протоколов децеллюляризации. Впервые комплексно выполняется сравнение методов обработки и их влияние на сохранность межклеточного матрикса, механические характеристики ткани и кальцификацию in vitro.

Параллельно впервые системно проведён обзор клинических результатов применения различных типов гомографтов – аортальных, митральных в митральной и трикуспидальной позиции и сосудистых гомографтов. Обобщён опыт применения гомографтов в реконструктивной кардиохирургии в отечественной практике. Их использование в ряде случаев позволяет расширить показания к операции, снизить риск ТЭО и уменьшить потребность в пожизненной антикоагулянтной терапии. Гомографты дают возможность более гибко подходить к выбору тактики вмешательства, в том числе у пациентов со сложной анатомией и высоким риском вмешательства.

Полученные результаты могут служить основой для дальнейших исследований, объединяющих экспериментальные методы обработки как гомоперикарда, так и гомографтов. Они также указывают на перспективу создания биопротезов нового поколения с низкой иммуногенностью и более стабильными долгосрочными гемодинамическими характеристиками.

Ограничением исследования является относительно небольшой объем материала по имплантации МГ и сосудистых гомографтов. В связи с чем было нецелесообразно сравнение митральных гомографтов с альтернативными методами лечения. Что касается сосудистых гомографтов, то выполнение экстраанатомических шунтирований, которые могли бы выступать в качестве сравнения, выполняются единично в нашем центре, в связи с чем было принято ограничиться только лишь изолированным опытом применения гомографтов.

Рамки экспериментального исследования ограничены тем, что были изучены четыре метода обработки гомологичного перикарда. Другие подходы, признанные на этапах планирования неэффективными, в анализ не включались.

Кроме того, в работе рассматривались только АГ в аортальной позиции. Лёгочные гомографты в данной позиции не анализировались.

Важно отметить, что у всех пациентов мы придерживались рекомендаций и мирового опыта, что исключало выполнение заведомо неэффективных вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. Протокол II (осмотический лизис с DNase I) обеспечивает оптимальный баланс между удалением клеток (остаточная ДНК 38,1 ± 9,2 нг/мг), сохранением внеклеточного матрикса (уровень экстрагированного коллагена 268,3 ± 15,9 мкг/мг), механическими свойствами (прочность на разрыв 6,89 ± 0,20 МПа, модуль упругости 13,19 ± 0,60 МПа). В то же время протоколы на основе SDS вызывают более выраженное повреждение внеклеточного матрикса и ухудшение механических характеристик.

2. Децеллюляризация гомоперикарда снижает его склонность к кальцификации in vitro по сравнению с нативной тканью ($p < 0,05$). Минимальные значения кальция и фосфора через 4 и 8 недель отмечены после обработки протоколом II (осмотический лизис с DNase I): 0,98 ± 0,07 и 1,34 ± 0,09 мг/г и 0,68 ± 0,06 и 1,02 ± 0,07 мг/г соответственно.

3. Протезирование аортального клапана с применением аортального гомографта обеспечивает стабильные гемодинамические показатели в отдалённом периоде наблюдения. Пиковый и средний градиенты статистически значимо не изменяются по сравнению с госпитальным периодом: 7,9 ± 3,3 мм рт.ст. и 8,8 ± 3,3 мм рт.ст. ($p = 0,277$), 4,1 ± 1,8 мм рт.ст. и 4,6 ± 1,9 мм рт.ст. ($p = 0,282$) соответственно. Значимая аортальная регургитация (> 2 степени) и повторные вмешательства не зарегистрированы.

4. По данным регрессионного анализа возраст моложе 61,5 лет ассоциирован с риском дисфункции аортального гомографта (AUC = 0,795; 95 % ДИ: 0,576–1,000; $p = 0,032$; чувствительность - 62,5 %, специфичность – 88,9 %, ОШ 1,249; 95% ДИ 1,062–2,641; $p < 0,001$). По данным ROC-анализа возраст старше 49,5 лет был ассоциирован с прогрессированием дисфункции лёгочного аутографта в аортальной позиции после операции Ross (AUC = 0,976; 95 % ДИ: 0,920 – 1,000; $p = 0,001$, чувствительность - 100 %, специфичность - 85,7 %).

5. Имплантация митральных гомографтов в митральную и трикуспидальную позиции при клапанной патологии различной этиологии

обеспечивает стабильные гемодинамические показатели в отдалённом периоде. В митральной позиции пиковый градиент составил 6,1 ± 1,9 мм рт.ст., средний – 2,8 ± 0,9 мм рт.ст., с сохранением лёгкой регургитации. В трикуспидальной позиции пиковый градиент составил 6,4 ± 1,2 мм рт.ст., средний – 3,2 ± 0,4 мм рт.ст., без значимого стеноза и кальцификации. Полученные результаты подтверждают возможность использования митрального гомографта для замещения атриовентрикулярных клапанов у индивидуально отобранных пациентов.

6. Применение криоконсервированных сосудистых гомографтов при инфекции протезов аорто-бедренного сегмента и нисходящей грудной аорты обеспечивает состоятельную реконструкцию сосудов без локального изменения гемодинамических параметров и отсутствия рецидива инфекции в отдалённом периоде.

7. Применение криоконсервированных аорто-митральных и предсердных гомографтов позволяет выполнить анатомически точную и гемодинамически стабильную реконструкцию сердца и крупных сосудов при сложных клинических ситуациях (тяжёлый инфекционный эндокардит, опухолевое поражение, радикальные резекции), когда другие реконструктивные материалы не подходят.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дальнейших клинических исследований при подготовке гомологичного перикарда рекомендуется использовать протокол осмотического лизиса с DNase I, обеспечивающий оптимальный баланс децеллюляризации, сохранности матрикса и механических свойств ткани.

2. При использовании аортальных гомографтов и операции Ross следует учитывать возраст пациента как фактор риска дисфункции: у пациентов моложе 61,5 лет повышается риск дисфункции аортального гомографта, а у пациентов старше 49,5 лет – дисфункции лёгочного аутографта в аортальной позиции после операции Ross.

3. Имплантация митрального гомографта в митральную или трикуспидальную позицию может рассматриваться у отдельных пациентов со сложной клапанной патологией, когда стандартные варианты реконструкции или протезирования ограничены. Решение следует принимать индивидуально с учётом анатомии поражения, инфекционного процесса, доступности гомографта и опыта хирургической команды.

4. Применение криоконсервированных сосудистых гомографтов рекомендуется при инфекциях сосудистых протезов аорто-бедренного сегмента и нисходящей грудной аорты.

5. Криоконсервированные аорто-митральные и предсердные гомографты рекомендуется использовать при сложных реконструктивных вмешательствах на сердце и крупных сосудах при невозможности применения альтернативных материалов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия / аортальный гомографт

АК – аортальный клапан

АН – аортальная недостаточность

АС – аортальный стеноз

АСБ – атеросклеротическая бляшка

БА – бронхиальная астма

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – искусственное кровообращение

ИМ – ишемия миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИЭ – инфекционный эндокардит

ЖКТ – заболевания желудочно-кишечного тракта

КДР – конечно-диастолический размер

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

МГ – митральный гомографт

МК – митральный клапан

НРС – нарушения ритма сердца

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПЖ – правый желудочек

ППН – «пациент–протез несоответствие»

ППТ – площадь поверхности тела

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – трикуспидальный гомографт

ТН – трикуспидальная недостаточность

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УО – ударный объём

ФВ – фракция выброса (методом Симпсона)

ФК – фиброзное кольцо / функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

AHA – Американская кардиологическая ассоциация

ACC – Американский колледж кардиологов

DNase I – дезоксирибонуклеаза I

EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота

LiOH – гидроксид лития

PBS – фосфатно-солевой буфер

PIPES – пиперазин-N,N′-бис(2-этансульфоновая кислота)

SDS – додецилсульфат натрия

TAVI – транскатетерная аортальная клапанная имплантация

Triton X-100 – октилфенолполиэтиленгликоль

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Murray, C. J. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study / C. J. Murray, A. D. Lopez // The Lancet. – 1997. – Vol. 349. – № 9064. – P. 1498-1504.

2. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 / A. Timmis, N. Townsend, C. P. Gale [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – № 1. – P. 12-85.

3. Insights Into Degenerative Aortic Valve Disease / S. H. Goldbarg, S. Elmariah, M. A. Miller, V. Fuster // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 50. – № 13. – P. 1205-1213.

4. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / C. M. Otto, R. A. Nishimura, R. O. Bonow [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143. – № 5.

5. Natural History and Predictors of Outcome in Patients With Concomitant Functional Mitral Regurgitation at the Time of Aortic Valve Replacement / M. Ruel, V. Kapila, J. Price [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – № 1.

6. Mechanical Versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Middle-Aged Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. F. Zhao, M. Seco, J. J. Wu [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2016. – Vol. 102. – № 1. – P. 315-327.

7. Частота кардиальных осложнений при плановых хирургических вмешательствах на аорте и клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения / Е. П. Гуляева-Сельцовская, И. Дхиф, К. Д. Витальева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 9. – С. 80–86.

8. Fishbein, G. A. Pathology of the Aortic Valve: Aortic Valve Stenosis/Aortic Regurgitation / G. A. Fishbein, M. C. Fishbein // Current Cardiology Reports. – 2019. – Vol. 21. – № 8. – P. 81.

9. Aortic Valve Replacement / P. Stassano, L. Di Tommaso, M. Monaco [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54. – № 20. – P. 1862-1868.

10. Native valve, prosthetic valve, and cardiac device-related infective endocarditis: A review and update on current innovative diagnostic and therapeutic strategies / J. J. P. Kouijzer, D. J. Noordermeer, W. J. Van Leeuwen [et al.]// Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2022. – Vol. 10. – P. 995508.

11. Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: Systematic review and meta-analysis / R. Diaz, D. Hernandez-Vaquero, R. Alvarez-Cabo [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2019. – Vol. 158. – № 3. – P. 706-714.e18.

12. Comparison of Biological and Mechanical Prostheses for Heart Valve Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials / A. T. Kiyose, E. A. Suzumura, L. Laranjeira [et al.] // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2019. – Vol. 112. – № 3. – P. 292-301.

13. Mechanical aortic valve replacement in non-elderly adults: meta-analysis and microsimulation / N. M. Korteland, J. R. G. Etnel, B. Arabkhani [et al.] // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 38. – № 45. – P. 3370-3377.

14. Biological versus mechanical prostheses for aortic valve replacement / E. A. Rodríguez-Caulo, O. R. Blanco-Herrera, E. Berastegui [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2023. – Vol. 165. – № 2. – P. 609-617.e7.

15. Graft Selection for Aortic Root Replacement in Complex Active Endocarditis: Does It Matter? / A. S. Jassar, J. E. Bavaria, W. Y. Szeto [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 93. – № 2. – P. 480-487.

16. Are homografts superior to conventional prosthetic valves in the setting of infective endocarditis involving the aortic valve? / J. B. Kim, J. I. Ejiofor, M. Yammine [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2016. – Vol. 151. – № 5. – P. 1239-1248.e2.

17. Outcomes and Prosthesis Choice for Active Aortic Valve Infective Endocarditis: Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery

Database / E. B. Savage, P. Saha-Chaudhuri, C. R. Asher [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2014. – Vol. 98. – № 3. – P. 806-814.

18. Kirklin, J. K. Challenging homografts as the holy grail for aortic valve endocarditis / J. K. Kirklin // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2016. – Vol. 151. – № 5. – P. 1230-1231.

19. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis / S. Lopes, P. Calvinho, F. De Oliveira, M. Antunes // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2007. – Vol. 32. – № 1. – P. 126-130.

20. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: Twenty-year single-center experience / M. Musci, Y. Weng, M. Hübler [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2010. – Vol. 139. – № 3. – P. 665-673.

21. Surgical Treatment of Active Native Aortic Valve Endocarditis With Allografts and Mechanical Prostheses / L. M. A. Klieverik, M. H. Yacoub, S. Edwards [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2009. – Vol. 88. – № 6. – P. 1814-1821.

22. Nappi, F. Use of allogeneic tissue to treat infective valvular disease: Has everything been said? / F. Nappi, C. Spadaccio, C. Acar // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2017. – Vol. 153. – № 4. – P. 824-828.

23. Early results from a prospective, single-arm European trial on decellularized allografts for aortic valve replacement: the ARISE study and ARISE Registry data / A. Horke, I. Tudorache, G. Laufer [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2020. – Vol. 58. – № 5. – P. 1045-1053.

24. Scalloped Freehand Pulmonary Homograft for Prosthetic Tricuspid Valve Replacement / G. B. Luciani, N. D. De Manna, A. Segreto [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2021. – Vol. 112. – № 1. – P. e61-e64.

25. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results / M. Ali, B. Iung, E. Lansac [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2004. – Vol. 128. – № 4. – P. 529-534.

26. Partial Replacement of Tricuspid Valve Using Cryopreserved Homograft / B. M. S. Shrestha, S. Fukushima, M. Vrtik [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2010. – Vol. 89. – № 4. – P. 1187-1194.

27. Structural deterioration of the cryopreserved mitral homograft valve / S. Olivito, S. Lalande, F. Nappi [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2012. – Vol. 144. – № 2. – P. 313-320.e1.

28. Применение криосохраненных гомографтов в клапанной хирургии – опыт одной клиники / Р. Н. Комаров, А.В. Царегородцев, М. И. Ткачёв [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39. – № 2. – С. 78–85.

29. Ткачёв, М. И. Применение криосохраненных гомографтов в клапанной хирургии при инфекционном эндокардите – опыт одной клиники / М. И. Ткачёв, Р. Н. Комаров, А. В. Царегородцев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы XXX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – 2024. – Т. 25. – № 6. Приложение. – С. 176.

30. Mid-Term Valve-Related Outcomes After Transcatheter Tricuspid Valve-in-Valve or Valve-in-Ring Replacement / D. B. McElhinney, J. A. Aboulhosn, D. Dvir [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73. – № 2. – P. 148-157.

31. Compassionate Use of the PASCAL Transcatheter Valve Repair System for Severe Tricuspid Regurgitation / N. P. Fam, D. Braun, R. S. Von Bardeleben [et al.] // JACC: Cardiovascular Interventions. – 2019. – Vol. 12. – № 24. – P. 2488-2495.

32. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation / P. Lurz, R. S. Von Bardeleben, M. Weber [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77. – № 3. – P. 229-239.

33. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: A new surgical option for extensive bivalvular endocarditis / J. F. Obadia, R. Hénaine, C. Bergerot [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2006. – Vol. 131. – № 1. – P. 243-245.

34. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis / F. G. R. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan [et al.] // The Lancet. – 2013. – Vol. 382. – № 9901. – P. 1329-1340.

35. Предикторы отдаленных осложнений бедренно-подколенного шунтирования аутовенозным трансплантатом / А. Б. Закеряев, Р. А. Виноградов, П. В. Сухоручкин [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022. – Т. 30. – № 2. – С. 213–222.

36. Кательницкий, И. И. Преимущества современных методов профилактики тромботических осложнений у больных с критической ишемией нижних конечностей после выполнения реконструктивных операций / И. И. Кательницкий, И. И. Кательницкий, Е. С. Ливадняя // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27. – № 4. – С. 487–494.

37. Alternative conduit for infrageniculate bypass in patients with critical limb ischemia / C. C. Moreira, A. D. Leung, A. Farber [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2016. – Vol. 64. – № 1. – P. 131-139.e1.

38. Long-term Results Using Glutaraldehyde-treated Homograft Pericardium in Congenital Heart Surgery / T. M. Gluck, J. J. Lamberti, H. El-Said [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2022. – Vol. 113. – № 1. – P. 182-190.

39. Using cryopreserved allogeneic pericardium to repair congenital heart defects in children / M. Birbach, M. Fedorowicz, E. M. Gałkowska [et al.] // Cell and Tissue Banking. – 2024. – Vol. 25. – № 1. – P. 99-109.

40. Сравнительный анализ эхокардиографических параметров гомографтов и нативных клапанов сердца / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, Н. В. Заикина [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2025. – № 10–2. – С. 99–105.

41. Aortic valve replacement with homografts. An overview / H. Nägele, V. Döring, W. Rödiger, P. Kalmár // Herz. – 2000. – Vol. 25. – № 7. – P. 651-658.

42. Murray, G. Homologous Aortic-Valve-Segment Transplants as Surgical Treatment for Aortic and Mitral Insufficiency / G. Murray, W. Roschlau, W. Lougheed // Angiology. – 1956. – Vol. 7. – № 5. – P. 466-471.

43. Murray, G. Aortic Valve Transplants / G. Murray // Angiology. – 1960. – Vol. 11. – № 2. – P. 99-102.

44. Heimbecker, R. O. The durability and fate of aortic valve grafts. An experimental study with a long term follow-up of clinical patients / R. O. Heimbecker, H. E. Aldrige, G. Lemire // The Journal of Cardiovascular Surgery. – 1968. – Vol. 9. – № 6. – P. 511-517.

45. Heimbecker, R. O. Durability of Fresh Homograft / R. O. Heimbecker // The Annals of Thoracic Surgery. – 1986. – Vol. 42. – № 5. – P. 602-603.

46. Brewin, E. G. The use of tissue transplants in the surgery of cardiac valvar disease: an experimental study / E. G. Brewin // Guy's Hospital Reports. – 1956. – Vol. 105. – № 3. – P. 328-340.

47. Ross, D. N. Homograft replacement of the aortic valve / D. N. Ross // The Lancet. – 1962. – Vol. 280. – № 7254. – P. 487.

48. Gunning, A. J. Ross' first homograft replacement of the aortic valve / A. J. Gunning // The Annals of Thoracic Surgery. – 1992. – Vol. 54. – № 4. – P. 809-810.

49. Barratt-Boyes, B. G. Homograft Aortic Valve Replacement in Aortic Incompetence and Stenosis / B. G. Barratt-Boyes // Thorax. – 1964. – Vol. 19. – № 2. – P. 131-150.

50. Barratt-Boyes, B. G. A method for preparing and inserting a homograft aortic valve / B. G. Barratt-Boyes // British Journal of Surgery. – 1965. – Vol. 52. – № 11. – P. 847-856.

51. Merin, G. Reoperation after insertion of aortic homograft as a right ventricular outflow tract / G. Merin, D. C. McGoon // The Annals of Thoracic Surgery. – 1973. – Vol. 16. – № 2. – P. 122-126.

52. Lam, C. R. An experimental study of aortic valve homografts / C. R. Lam, H. H. Aram, E. R. Munnell // Surgery, Gynecology & Obstetrics. – 1952. – Vol. 94. – № 2. – P. 129-135.

53. An evaluation of aortic valve homografts sterilized by electron beam energy / J. R. Malm, F. O. Bowman, P. D. Harris, A. T. Kowalik // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1967. – Vol. 54. – № 4. – P. 471-477.

54. Elasticity of frozen aortic valve homografts / R. Parker, K. Nandakumaran, N. Al-Janabi, D. N. Ross // Cardiovascular Research. – 1977. – Vol. 11. – № 2. – P. 156-159.

55. Frozen irradiated aortic valve homografts. Long-term evaluation / P. M. Beach, F. O. Bowman, G. A. Kaiser, J. R. Malm // New York State Journal of Medicine. – 1973. – Vol. 73. – № 5. – P. 651-654.

56. 15 years experience with 615 homograft and autograft aortic valve replacements / W. H. Wain, R. Greco, A. Ignegeri [et al.] // The International Journal of Artificial Organs. – 1980. – Vol. 3. – № 3. – P. 169-172.

57. Barratt-Boyes, B. G. Six year review of the results of freehand aortic valve replacement using an antibiotic sterilized homograft valve. / B. G. Barratt-Boyes, A. H. Roche, R. M. Whitlock // Circulation. – 1977. – Vol. 55. – № 2. – P. 353-361.

58. Anderson, E. T. Long-term follow-up of aortic valve replacement with the fresh aortic homograft / E. T. Anderson, E. W. Hancock // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1976. – Vol. 72. – № 1. – P. 150-156.

59. Saravalli, O. A. Calcification of aortic homografts used for reconstruction of the right ventricular outflow tract / O. A. Saravalli, J. Somerville, K. E. Jefferson // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1980. – Vol. 80. – № 6. – P. 909-920.

60. The use of «fresh» unstented homograft valves for replacement of the aortic valve. Analysis of 8 years' experience / R. Thomson, M. Yacoub, M. Ahmed [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1980. – Vol. 79. – № 6. – P. 896-903.

61. Selzer, A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis / A. Selzer // The New England Journal of Medicine. – 1987. – Vol. 317. – № 2. – P. 91-98.

62. Miller, D. C. «Fresh» aortic allografts: long-term results with free-hand aortic valve replacement / D. C. Miller, N. E. Shumway // Journal of Cardiac Surgery. – 1987. – Vol. 2. – № 1 Suppl. – P. 185-191.

63. Influence of preoperative left ventricular function on results of homograft replacement of the aortic valve for aortic stenosis / R. Thompson, M. Yacoub, M.

Ahmed [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 1979. – Vol. 43. – № 5. – P. 929-938.

64. Ross, D. Homograft replacement of the aortic valve. A critical review / D. Ross, M. H. Yacoub // Progress in Cardiovascular Diseases. – 1969. – Vol. 11. – № 4. – P. 275-293.

65. Patient status 10 or more years after «fresh» homograft replacement of the aortic valve / A. Penta, S. Qureshi, R. Radley-Smith, M. H. Yacoub // Circulation. – 1984. – Vol. 70. – № 3 Pt 2. – P. 182-186.

66. The ultimate prognosis after valve replacement: an assessment at twenty years / J. F. Teply, G. L. Grunkemeier, H. D. Sutherland [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 1981. – Vol. 32. – № 2. – P. 111-119.

67. The use of unstented homograft valves for aortic valve reoperations. Review of a twenty-three-year experience / M. Albertucci, K. Wong, M. Petrou [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1994. – Vol. 107. – № 1. – P. 152-161.

68. Biological versus mechanical valves. Analysis of 1,116 valves inserted in 1,012 adult patients with a 4,818 patient-year and a 5,327 valve-year follow-up / G. L. Hammond, A. S. Geha, G. S. Kopf, S. W. Hashim // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1987. – Vol. 93. – № 2. – P. 182-198.

69. Schoen, F. J. Cardiac valve prostheses: pathological and bioengineering considerations / F. J. Schoen // Journal of Cardiac Surgery. – 1987. – Vol. 2. – № 1. – P. 65-108.

70. Dale, J. Long-term results after aortic valve replacement with four different prostheses / J. Dale, O. Levang, I. Enge // American Heart Journal. – 1980. – Vol. 99. – № 2. – P. 155-162.

71. Раннее ремоделирование миокарда левого желудочка после коррекции порока аортального клапана: сравнение неокуспидизации и каркасных протезов / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, В. А. Савина [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2023. – № 9–2. – С. 146–154.

72. In vitro hemodynamic characteristics of tissue bioprostheses in the aortic position / A. P. Yoganathan, Y. R. Woo, H. W. Sung [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1986. – Vol. 92. – № 2. – P. 198-209.

73. Cardiac valve replacement in children / B. E. Berry, D. G. Ritter, R. B. Wallace [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1974. – Vol. 68. – № 5. – P. 705-710.

74. Late failure of porcine valve heterografts in children / A. S. Geha, H. Laks, H. C. Stansel [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1979. – Vol. 78. – № 3. – P. 351-364.

75. A new method for prosthetic valve replacement in congenital aortic stenosis associated with hypoplasia of the aortic valve ring / S. Konno, Y. Imai, Y. Iida [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1975. – Vol. 70. – № 5. – P. 909-917.

76. Aortic valve infection. Risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement / D. C. McGiffin, A. J. Galbraith, G. J. McLachlan [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1992. – Vol. 104. – № 2. – P. 511-520.

77. Long-term follow-up of viable frozen aortic homografts. A viable homograft valve bank / W. W. Angell, J. D. Angell, J. H. Oury [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1987. – Vol. 93. – № 6. – P. 815-822.

78. Reoperation for obstructed pulmonary ventricle-pulmonary artery conduits. Early and late results / H. V. Schaff, R. M. DiDonato, G. K. Danielson [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1984. – Vol. 88. – № 3. – P. 334-343.

79. Ross, D. N. Correction of pulmonary atresia with a homograft aortic valve / D. N. Ross, J. Somerville // Lancet. – 1966. – Vol. 2. – № 7479. – P. 1446-1447.

80. Northrup, W. F. Implantation technique of aortic homograft root: emphasis on matching the host root to the graft / W. F. Northrup, V. R. Kshettry // The Annals of Thoracic Surgery. – 1998. – Vol. 66. – № 1. – P. 280-284.

81. Ali, M. A. Stentless Autograft/Homograft Aortic Valve Replacement / M. A. Ali, S. Sharma, Y. S. Chowdhury // StatPearls. – 2025.

82. The Aortic Homograft: Evolution of Indications, Techniques, and Results in 107 Patients / R. L. Prager, C. R. Fischer, B. Kong [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 1997. – Vol. 64. – № 3. – P. 659-664.

83. Морфометрические критерии оптимального выполнения мини-J-стернотомии при протезировании аортального клапана / Р. Н. Комаров, А. М. Каракотова, М. И. Ткачёв [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2026. – № 1. – С. 85–90.

84. Мини-J-стернотомия в хирургии аортального клапана у пациентов пожилого возраста: результаты и особенности / Р. Н. Комаров, А. М. Каракотова, Р. М. Исаев [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2026. – № 1. – С. 91–96.

85. Протезирование дуги аорты из мини J-стернотомии: клинический случай / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, Е. М. Марухина [и др.] // Минимально инвазивная сердечно-сосудистая хирургия. – 2025. – Т. 1. – № 4. – С. 80–86.

86. Homograft implantation techniques in the aortic position: to preserve or replace the aortic root? / T. Athanasiou, C. Jones, R. Jin [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2006. – Vol. 81. – № 5. – P. 1578-1585.

87. Propensity analysis of survival after subcoronary or root replacement techniques for homograft aortic valve replacement / A. Ali, Y. Abu-Omar, A. Patel [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2009. – Vol. 137. – № 2. – P. 334-341.

88. Long-term Outcomes of Aortic Valve Replacement With Aortic Homograft: 27 Years Experience / F. Yazdchi, M. Harloff, S. Hirji [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2021. – Vol. 112. – № 6. – P. 1929-1938.

89. Homograft replacement of the aortic valve and root as a functional unit / C. J. Knott-Craig, R. C. Elkins, P. L. Stelzer [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 1994. – Vol. 57. – № 6. – P. 1501-1505.

90. Habib, G. [Use of aortic valve homografts in adults] / G. Habib, B. Kreitmann // Annales De Cardiologie Et D'angeiologie. – 1997. – Vol. 46. – № 2. – P. 99-105.

91. Aortic root reconstruction with preservation of native aortic valve and sinuses in aortic root dilatation with aortic regurgitation / J. A. van Son, R. Battellini, M.

Mierzwa [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1999. – Vol. 117. – № 6. – P. 1151-1156.

92. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement / J. J. Glazier, J. Verwilghen, R. M. Donaldson, D. N. Ross // Journal of the American College of Cardiology. – 1991. – Vol. 17. – № 5. – P. 1177-1182.

93. Charitos, E. I. A framework for the evaluation and reporting of outcomes after complex heart valve interventions: applications to the European Ross Registry / E. I. Charitos // Rotterdam; Lübeck. – 2014. – ISBN 978-94-6182-463-9.

94. Homograft use in reoperative aortic root and proximal aortic surgery for endocarditis: A 12-year experience in high-risk patients / O. Preventza, A. S. Mohamed, D. A. Cooley [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – Vol. 148. – № 3. – P. 989-994.

95. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial / I. El-Hamamsy, Z. Eryigit, L.-M. Stevens [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – № 9740. – P. 524-531.

96. Long-term survival after xenograft versus homograft aortic root replacement: Results from a prospective randomized trial / G. Melina, F. De Robertis, J. A. Gaer [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2021. – Vol. 161. – № 1. – P. 57-65.

97. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study / J. J. M. Takkenberg, L. M. A. Klieverik, J. A. Bekkers [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2007. – Vol. 31. – № 5. – P. 851-859.

98. Aortic Valve Replacement in Adult Patients with Decellularized Homografts: A Single-Center Experience / A. Andreeva, I. Coti, P. Werner [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12. – № 21. – P. 6713.

99. Decellularized aortic homografts versus mechanical composite grafts for aortic root replacement / A. Andreeva, P. Werner, I. Coti [et al.] // European Journal of

Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – 2024. – Vol. 66. – № 2. – P. ezae314.

100. Aortic root replacement with a novel decellularized cryopreserved aortic homograft: postoperative immunoreactivity and early results / K. J. Zehr, M. Yagubyan, H. M. Connolly [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2005. – Vol. 130. – № 4. – P. 1010-1015.

101. Donor-specific HLA antibodies after fresh decellularized vs cryopreserved native allograft implantation / I. Coti, S. Wenda, A. Andreeva [et al.] // HLA. – 2020. – Vol. 96. – № 5. – P. 580-588.

102. Challenges in Infective Endocarditis / T. J. Cahill, L. M. Baddour, G. Habib [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 69. – № 3. – P. 325-344.

103. Cahill, T. J. Infective endocarditis / T. J. Cahill, B. D. Prendergast // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – № 10021. – P. 882-893.

104. Chambers, H. F. Native-Valve Infective Endocarditis / H. F. Chambers, A. S. Bayer // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383. – № 6. – P. 567-576.

105. Residual patient, anatomic, and surgical obstacles in treating active left-sided infective endocarditis / S. T. Hussain, N. K. Shrestha, S. M. Gordon [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – Vol. 148. – № 3. – P. 981-988.e4.

106. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: a consecutive series of 375 patients / M. Misfeld, F. Girrbach, C. D. Etz [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – Vol. 147. – № 6. – P. 1837-1844.

107. Relationships between sex, early valve surgery and mortality in patients with left-sided infective endocarditis analysed in a population-based cohort study / E. Curlier, B. Hoen, F. Alla [et al.] // Heart (British Cardiac Society). – 2014. – Vol. 100. – № 15. – P. 1173-1178.

108. Infective endocarditis: an atlas of disease progression for describing, staging, coding, and understanding the pathology / G. B. Pettersson, S. T. Hussain, N. K. Shrestha [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – Vol. 147. – № 4. – P. 1142-1149.e2.

109. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary / AATS Surgical Treatment of Infective Endocarditis Consensus Guidelines Writing Committee Chairs, G. B. Pettersson, J. S. Coselli [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2017. – Vol. 153. – № 6. – P. 1241-1258.e29.

110. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system / U. Fedeli, E. Schievano, D. Buonfrate [et al.] // BMC infectious diseases. – 2011. – Vol. 11. – P. 48.

111. Endocarditis of the mitral valve posteromedial papillary muscle / N. Moorjani, R. Saad, P. Gallagher, S. Livesey // Journal of Cardiac Surgery. – 2014. – Vol. 29. – № 2. – P. 213-215.

112. Left ventricular rupture after embolic myocardial infarction due to mitral valve endocarditis / T. Caspar, X. Delabranche, J.-P. Mazzucotelli [et al.] // Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.). – 2014. – Vol. 31. – № 4. – P. E104-106.

113. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress / V. G. Fowler, J. M. Miro, B. Hoen [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – № 24. – P. 3012-3021.

114. Comparison of species identification of endocarditis associated viridans streptococci using rnpB genotyping and 2 MALDI-TOF systems / J. Isaksson, M. Rasmussen, B. Nilson [et al.] // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2015. – Vol. 81. – № 4. – P. 240-245.

115. Infective Endocarditis in High-Income Countries / F. Nappi, G. Martuscelli, F. Bellomo [et al.] // Metabolites. – 2022. – Vol. 12. – № 8. – P. 682.

116. Giessel, B. E. Management of bacterial endocarditis / B. E. Giessel, C. J. Koenig, R. L. Blake // American Family Physician. – 2000. – Vol. 61. – № 6. – P. 1725-1732, 1739.

117. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses / D. Haydock, B. Barratt-Boyes, T. Macedo [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1992. – Vol. 103. – № 1. – P. 130-139.

118. Long-term outcome of cryopreserved allograft for aortic valve replacement / F. Nappi, A. Nenna, T. Petitti [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2018. – Vol. 156. – № 4. – P. 1357-1365.e6.

119. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants / D. R. Johnston, E. G. Soltesz, N. Vakil [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2015. – Vol. 99. – № 4. – P. 1239-1247.

120. Prosthetic Valve Endocarditis After Surgical Aortic Valve Replacement / N. Glaser, V. Jackson, M. J. Holzmann [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 136. – № 3. – P. 329-331.

121. Bioprosthetic Versus Mechanical Valve Replacement for Infective Endocarditis: Focus on Recurrence Rates / N. Toyoda, S. Itagaki, H. Tannous [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2018. – Vol. 106. – № 1. – P. 99-106.

122. Ross Procedure Versus Mechanical Versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A Network Meta-Analysis / Y. Yokoyama, T. Kuno, N. Toyoda [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2023. – Vol. 12. – № 1. – P. e027715.

123. Allografts in aortic position: Insights from a 27-year, single-center prospective study / B. Arabkhani, J. A. Bekkers, E.-R. Andrinopoulou [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2016. – Vol. 152. – № 6. – P. 1572-1579.e3.

124. Long-term clinical outcomes after aortic valve replacement using cryopreserved aortic allograft / S. Fukushima, P. J. Tesar, B. Pearse [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – Vol. 148. – № 1. – P. 65-72.e2.

125. Performance and Durability of Cryopreserved Allograft Aortic Valve Replacements / J. C. Witten, E. Durbak, P. L. Houghtaling [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2021. – Vol. 111. – № 6. – P. 1893-1900.

126. Surgical management of endocarditis: the society of thoracic surgeons clinical practice guideline / J. G. Byrne, K. Rezai, J. A. Sanchez [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2011. – Vol. 91. – № 6. – P. 2012-2019.

127. Homograft reconstruction of the aortic root for endocarditis with periannular abscess: a 17-year study / A. C. Yankah, M. Pasic, H. Klose [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – 2005. – Vol. 28. – № 1. – P. 69-75.

128. Re-operations for aortic allograft root failure: experience from a 21-year single-center prospective follow-up study / J. A. Bekkers, L. M. A. Klieverik, G. B. Raap [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – 2011. – Vol. 40. – № 1. – P. 35-42.

129. Outcome after homograft redo operation in aortic position / A. Kowert, F. Vogt, A. Beiras-Fernandez [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 41. – № 2. – P. 404-408.

130. McKay, R. Tricuspid valve replacement using an unstented pulmonary homograft / R. McKay, J. Sono, R. M. Arnold // The Annals of Thoracic Surgery. – 1988. – Vol. 46. – № 1. – P. 58-62.

131. Successful orthotopic transplantation of a fresh tricuspid valve homograft in a human / M. di Summa, E. Donegani, G. F. Zattera [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 1993. – Vol. 56. – № 6. – P. 1407-1408.

132. Unstented semilunar homograft replacement of tricuspid valve in Ebstein's malformation / N. Kumar, R. Gallo, Z. al-Halees [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 1995. – Vol. 59. – № 2. – P. 320-322.

133. Partial Mitral Homograft for Tricuspid Valve Repair / A. Ramsheyi, N. D'Attellis, Z. Le Lostec [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 1997. – Vol. 64. – № 5. – P. 1486-1488.

134. Katsumata, T. Mitral homograft replacement of the tricuspid valve for endocarditis / T. Katsumata, S. Westaby // The Annals of Thoracic Surgery. – 1997. – Vol. 63. – № 5. – P. 1480-1482.

135. Ross Operation and Mitral Homograft for Aortic and Tricuspid Valve Endocarditis / A. Prat, O. H. Fabre, A. Vincentelli [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 1998. – Vol. 65. – № 5. – P. 1450-1452.

136. Homograft mitral valve replacement: Five years' results / A. S. Kumar, S. K. Choudhary, A. Mathur [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2000. – Vol. 120. – № 3. – P. 450-458.

137. Partial replacement of the tricuspid valve using cryopreserved tricuspid homograft: 20-year outcomes / S. Raza, B. Shrestha, F. Doig [et al.] // Interdisciplinary Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2025. – Vol. 40. – № 1. – P. ivae229.

138. An old mitral homograft in the tricuspid position / P. Campelos, J. F. Encalada, J. Ramírez [et al.] // The Journal of Heart Valve Disease. – 2013. – Vol. 22. – № 5. – P. 732-734.

139. Tricuspid valve replacement using a cryopreserved mitral homograft. Surgical technique and initial results / R. T. Miyagishima, M. L. Brumwell, W. R. Eric Jamieson, B. I. Munt // The Journal of Heart Valve Disease. – 2000. – Vol. 9. – № 6. – P. 805-808; discussion 808-809.

140. Mitral homograft replacement of tricuspid valve in children / J. V. Nozar, R. Anzibar, D. Picarelli [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2000. – Vol. 120. – № 4. – P. 822-823.

141. Mitral homografts for total tricuspid valve replacement: comparison of two techniques / U. Hvass, F. Baron, D. Fourchy, Y. Pansard // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2001. – Vol. 121. – № 3. – P. 592-594.

142. Tricuspid bioprosthesis replacement with cryopreserved mitral homograft / J. M. Grinda, R. Zegdi, R. Leroux, A. Deloche // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – 2002. – Vol. 21. – № 4. – P. 763-764.

143. Tricuspid valve replacement with a mitral homograft in children with rheumatic tricuspid valvulopathy / A. Kalangos, J. Sierra, M. Beghetti [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2004. – Vol. 127. – № 6. – P. 1682-1687.

144. Surgical treatment of infective endocarditis with aortic and tricuspid valve involvement using cryopreserved aortic and mitral valve allografts / Y. Ostrovsky, S. Spirydonau, M. Shchatsinka, A. Shket // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2015. – Vol. 20. – № 5. – P. 682-684.

145. Five years of experience with mitral valve homografts / H. Gulbins, I. Anderson, E. Kilian [et al.] // The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. – 2002. – Vol. 50. – № 4. – P. 223-229.

146. de Gevigney G. The best of valvular heart disease in 2006 / G. de Gevigney, Groupe de travail sur les valvulopathies de la Société française de cardiologie // Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux. – 2007. – Vol. 100. – № 1. – P. 19–28.

147. Скопин, И. И. Митральные аллографты в позиции трикуспидального клапана в современной хирургии приобретенных пороков сердца: систематический обзор / И. И. Скопин, М. С. Латышев, Д. В. Бритиков // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2023. – Т. 27. – № 4. – С. 7-24.

148. Faccini, A. Failing mitral homograft in the tricuspid position treated with a percutaneous approach / A. Faccini, A. Giamberti, M. Chessa // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 78-79.

149. Cardiac valve replacement with mitral homograft / D. B. Doty, J. R. Doty, J. H. Flores, R. C. Millar // Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2001. – Vol. 13. – № 4 Suppl 1. – P. 35-42.

150. Six-year experience with cryopreserved mitral homografts in the treatment of tricuspid valve endocarditis in HIV-infected drug addicts / C. A. Mestres, J. M. Miro, J. C. Pare, J. L. Pomar // The Journal of Heart Valve Disease. – 1999. – Vol. 8. – № 5. – P. 575-577.

151. Калинин, Р. Е. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. А. Чобанян // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т. 7. – № 2. – С. 274-282.

152. Watts, S. H. The suture of blood vessels. Implantation and transplantation of vessels and organs. An historical and experimental study / S. H. Watts // Annals of Surgery. – 1907. – Vol. 46. – № 3. – P. 373-404.

153. Carrel, A. Landmark article, Nov 14, 1908: Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. By Alexis Carrel / A. Carrel // JAMA. – 1983. – Vol. 250. – № 7. – P. 944-953.

154. DeBakey, M. E. Occlusive disease of the aorta and its treatment by resection and homograft replacement / M. E. DeBakey, O. Creech, D. A. Cooley // Annals of Surgery. – 1954. – Vol. 140. – № 3. – P. 290-310.

155. Gross, R. E. Treatment of certain aortic coarctations by homologous grafts: a report of nineteen cases / R. E. Gross // Annals of Surgery. – 1951. – Vol. 134. – № 4. – P. 753-768.

156. Покровский, А. В. Избранные страницы истории сосудистой хирургии в России (вклад российских хирургов в мировую сосудистую хирургию) / А. В. Покровский, С. П. Глянцев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20. – № 2. – С. 10-20.

157. Hufnagel, C. A. A method for the preservation of arterial homo- and heterografts / C. A. Hufnagel, P. J. Rabil, L. Reed // Surgical Forum. – 1953. – Vol. 4. – P. 162-168.

158. De Bakey, M. E. Successful resection of aneurysm of thoracic aorta and replacement by graft / M. E. De Bakey // Journal of the American Medical Association. – 1953. – Vol. 152. – № 8. – P. 673.

159. De Bakey, M. E. Surgical Considerations of Dissecting Aneurysm of the Aorta: / M. E. De Bakey, D. A. Cooley, O. Creech // Annals of Surgery. – 1955. – Vol. 142. – № 4. – P. 586-612.

160. Cooley, D. A. Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass / D. A. Cooley // Journal of the American Medical Association. – 1956. – Vol. 162. – № 12. – P. 1158.

161. Dubost, C. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: reestablishment of the Continuity by a Preserved Human Arterial Graft, with Result

After Five Months / C. Dubost // A.M.A. Archives of Surgery. – 1952. – Vol. 64. – № 3. – P. 405.

162. Dubost, C. The first successful resection of an aneurysm of the abdominal aorta followed by re-establishment of continuity using a preserved human arterial graft / C. Dubost // Annals of Vascular Surgery. – 1986. – Vol. 1. – № 1. – P. 147-149.

163. Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft / M. E. De Bakey, E. S. Crawford, D. A. Cooley, G. C. Morris // Surgery, Gynecology & Obstetrics. – 1957. – Vol. 105. – № 6. – P. 657-664.

164. Successful resection of a large aneurysm of the upper abdominal aorta and replacement with homograft / S. N. Etheredge, J. Yee, J. V. Smith [et al.] // Surgery. – 1955. – Vol. 38. – № 6. – P. 1071-1081.

165. DeBakey, M. E. Aneurysm of Thoracoabdominal Aorta Involving the Celiac, Superior Mesenteric, and Renal Arteries, Report of Four Cases Treated by Resection and Homograft Replacement: / M. E. DeBakey, O. Creech, G. C. Morris // Annals of Surgery. – 1956. – Vol. 144. – № 4. – P. 549-573.

166. A comparison of aortic valve replacement with viable cryopreserved and fresh allograft valves, with a note on chromosomal studies / M. F. O'Brien, E. G. Stafford, M. A. Gardner [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1987. – Vol. 94. – № 6. – P. 812-823.

167. Knox, W. G. Long-Term Appraisal of Aortic and Arterial Homografts Implanted in Years 1954–1957: / W. G. Knox, R. E. Miller // Annals of Surgery. – 1970. – Vol. 172. – № 6. – P. 1076-1078.

168. Debus, E. S. Reconstructions Following Graft Infection: An Unsolved Challenge / E. S. Debus, H. Diener // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2017. – Vol. 53. – № 2. – P. 151-152.

169. Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts / J. E. Lorentzen, O. M. Nielsen, H. Arendrup [et al.] // Surgery. – 1985. – Vol. 98. – № 1. – P. 81-86.

170. Strategies to treat thoracic aortitis and infected aortic grafts / A. Kahlberg, G. Melissano, Y. Tshomba [et al.] // The Journal of Cardiovascular Surgery. – 2015. – Vol. 56. – № 2. – P. 269-280.

171. Infected aortic aneurysms: aggressive presentation, complicated early outcome, but durable results / G. S. Oderich, J. M. Panneton, T. C. Bower [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2001. – Vol. 34. – № 5. – P. 900-908.

172. Short and Mid Term Outcomes of Cryopreserved Abdominal Aortic Allografts Used as a Substitute for Infected Prosthetic Grafts in 200 Patients / T. Couture, J. Gaudric, S. T. Du Montcel [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2021. – Vol. 62. – № 1. – P. 89-97.

173. Fluoropolymer-coated dacron versus PTFE grafts for femorofemoral crossover bypass: randomised trial / J. P. Eiberg, O. Røder, M. Stahl-Madsen [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2006. – Vol. 32. – № 4. – P. 431-438.

174. Exton, R. J. Major groin complications following the use of synthetic grafts / R. J. Exton, R. B. Galland // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2007. – Vol. 34. – № 2. – P. 188-190.

175. Editor’s Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections / N. Chakfé, H. Diener, A. Lejay [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2020. – Vol. 59. – № 3. – P. 339-384.

176. Cryopreserved arterial allografts for in situ reconstruction of abdominal aortic native or secondary graft infection / S. Ben Ahmed, A. Louvancourt, G. Daniel [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2018. – Vol. 67. – № 2. – P. 468-477.

177. Late Fate of Cryopreserved Arterial Allografts / E. Minga Lowampa, C. Holemans, L. Stiennon [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular

Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2016. – Vol. 52. – № 5. – P. 696-702.

178. Cryopreserved Allograft in the Management of Native and Prosthetic Aortic Infections / K. Masabni, M. R. Weaver, P. Kandagatla [et al.] // Annals of Vascular Surgery. – 2019. – Vol. 56. – P. 1-10.

179. Long-term results of cryopreserved allografts in aortoiliac graft infections / S. Weiss, B. Bachofen, M. K. Widmer [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2021. – Vol. 74. – № 1. – P. 268-275.

180. Cryopreserved Human Allografts for the Reconstruction of Aortic and Peripheral Prosthetic Graft Infection / M. Bossi, M. Tozzi, M. Franchin [et al.] // Annals of Vascular Diseases. – 2017. – Vol. 10. – № 4. – P. 391-397.

181. Management of primary mycotic aneurysms and prosthetic graft infections: an 8-year experience with in-situ cryopreserved allograft reconstruction / R. Arasu, I. Campbell, A. Cartmill [et al.] // ANZ journal of surgery. – 2020. – Vol. 90. – № 9. – P. 1716-1720.

182. Results of cryopreserved arterial allograft replacement for thoracic and thoracoabdominal aortic infections / T. Couture, J. Gaudric, J.-M. Davaine [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2021. – Vol. 73. – № 2. – P. 626-634.

183. Fresh and cryopreserved arterial homografts in the treatment of prosthetic graft infections: experience of the Italian Collaborative Vascular Homograft Group / R. Chiesa, D. Astore, G. Piccolo [et al.] // Annals of Vascular Surgery. – 1998. – Vol. 12. – № 5. – P. 457-462.

184. Cryopreserved arterial allografts in the treatment of major vascular infection: a comparison with conventional surgical techniques / P. R. Vogt, H. P. Brunner-La Rocca, T. Carrel [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1998. – Vol. 116. – № 6. – P. 965-972.

185. Cryopreserved arterial homografts vs silver-coated Dacron grafts for abdominal aortic infections with intraoperative evidence of microorganisms / T. Bisdas, M. Wilhelmi, A. Haverich, O. E. Teebken // Journal of Vascular Surgery. – 2011. – Vol. 53. – № 5. – P. 1274-1281.e4.

186. Long-term results of cryopreserved arterial allograft reconstruction in infected prosthetic grafts and mycotic aneurysms of the abdominal aorta / G. Lesèche, Y. Castier, M. D. Petit [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2001. – Vol. 34. – № 4. – P. 616-622.

187. Recent Results of In Situ Abdominal Aortic Reconstruction with Cryopreserved Arterial Allograft / S.-H. Heo, Y.-W. Kim, S.-Y. Woo [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2017. – Vol. 53. – № 2. – P. 158-167.

188. Use of cryopreserved cadaveric arterial allograft as a vascular conduit for peripheral arterial graft infection / H. Kwon, H. Kwon, J. P. Hong [et al.] // Annals of Surgical Treatment and Research. – 2015. – Vol. 89. – № 1. – P. 51-54.

189. Исторические аспекты протезирования аортального клапана аутоперикардом: всё ли мы знаем? / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, В. А. Савина [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. –2023. – Т. 12. – № 1. – С. 107-116.

190. Исторические аспекты протезирования митрального клапана аутоперикардом / Д. А. Яицкая, Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13. – № 2. – С. 203–209.

191. Mechanical Compliance and Immunological Compatibility of Fixative-Free Decellularized/Cryopreserved Human Pericardium / M. C. Vinci, G. Tessitore, L. Castiglioni [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – № 5. – P. e64769.

192. Characterization of Decellularized Human Pericardium for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications / L. Wollmann, P. Suss, J. Mendonça [et al.]. – Text : electronic // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2019. – Vol. 113. – № 1. – P. 11-17.

193. Decellularized cryopreserved human pericardium: a validation study towards tissue bank practice / G. Montagner, A. Barbazza, A. T. Lugas [et al.] // Cell and Tissue Banking. – 2024. – Vol. 25. – № 2. – P. 401-410.

194. Clarke, C. P. The fate of preserved homograft pericardium and autogenous pericardium within the heart / C. P. Clarke, B. G. Barratt-Boyes, F. H. Sims // Thorax. – 1968. – Vol. 23. – № 2. – P. 111-120.

195. Is autologous or heterologous pericardium better for valvuloplasty? A comparative study of calcification propensity / W.-J. Jiang, Y.-C. Cui, J.-H. Li [et al.] // Texas Heart Institute Journal. – 2015. – Vol. 42. – № 3. – P. 202-208.

196. Vetter, H. O. The use of glycerol-treated homologous pericardium as a substitute for cusps and chordae tendineae of the mitral valve in sheep / H. O. Vetter, S. M. Factor, R. W. Frater // The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. – 1987. – Vol. 35. – № 1. – P. 11-15.

197. Effect of freeze-drying and gamma irradiation on biomechanical properties of bovine pericardium / Y. M. Hafeez, A. B. Z. Zuki, N. Yusof [et al.] // Cell and Tissue Banking. – 2005. – Vol. 6. – № 2. – P. 85-89.

198. A prospective analysis of the immunogenicity of cryopreserved nonvalved allografts used in pediatric heart surgery / J. P. Breinholt, J. A. Hawkins, L. M. Lambert [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – № 19 Suppl 3. – P. 179-182.

199. Ozaki, S. Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up / S. Ozaki // The Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2019. – Vol. 27. – № 4. – P. 454-454.

200. Протезирование аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов: непосредственные и среднеотдаленные результаты / Р.Н. Комаров, М. И. Ткачёв, Р. М. Исаев [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12. – № 3. – С. 27–37.

201. Оценка результатов неокуспидизации аортального клапана аутоперикардом по методике Озаки в хирургии корня аорты / Р. М. Исаев, Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, М. А. Соборов, А. У. Нормурадов, Н. В. Торчинский, Е. Б. Панеш, Е. Д. Намиот // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13. – № 4. – С. 179–190.

202. Ткачев, М. И. Протезирование аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / М. И. Ткачев. – Москва. – 2024. – 24 с.

203. Российская Федерация. О трансплантации органов и (или) тканей человека: закон Рос. Федерации от 22.12.1992 № 4180-I // Собр. законодательства Рос. Федерации. – 1993. – № 2. – Ст. 62.

204. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / A. Vahanian, F. Beyersdorf, F. Praz [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43. – № 7. – P. 561-632.

205. Международная организация по стандартизации. ISO 10993-5:2009. Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. – Geneva: ISO. – 2009.

206. ASTM D1708-13. Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics by Use of Microtensile Specimens / ASTM International // West Conshohocken. – 2013.

207. A comparative study of aortic valve neocuspidization techniques: formula vs. template methods of neocusp formation / R. N. Komarov, A. I. Sidik, M. I. Tkachev, M. L. Khavandeev, V. Dontsov, G. A. Esion, I. G. Karpenko // Cureus: electronic journal. – 2024. – Vol. 16. – № 11. – Article e73300. – DOI: 10.7759/cureus.73300

208. Протезирование аортального клапана аутоперикардом по методике Duran–Ozaki / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, А. Н. Дзюндзя [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 66. – № 3. – С. 403–408.

209. Carrel, T. Long-Term Clinical and Imaging Follow-Up After Reinforced Pulmonary Autograft Ross Procedure / T. Carrel, A. Kadner // Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual. – 2016. – Vol. 19. – № 1. – P. 59-62.

210. Modified Ross operation with reinforcement of the pulmonary autograft: Six-year results / F. Juthier, C. Banfi, A. Vincentelli [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2010. – Vol. 139. – № 6. – P. 1420-1423.

211. Modified Ross Procedure to Prevent Autograft Dilatation / R. M. Ungerleider, Y. Ootaki, I. Shen, K. F. Welke // The Annals of Thoracic Surgery. – 2010. – Vol. 90. – № 3. – P. 1035-1037.

212. Операция Росса: за и против / Р. Н. Комаров, Н. С. Башмаков, В. А. Белов, Я. Н. Михалева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 65. – № 5. – С. 514-521.

213. Влияние геометрии протеза восходящей аорты на трансклапанную гемодинамику: экспериментальное исследование и опыт одного учреждения / А. В. Царегородцев, М. И. Ткачёв, А. Н. Дзюндзя [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13. – № 2. – С. 41–49.

214. The Russian Conduit - Combining Bentall and Ozaki Procedures for Concomitant Ascending Aorta Replacement and Aortic Valve Neocuspidization / R. Komarov, I. Chernov, S. Enginoev [et al.] // Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. – 2019. – Vol. 34. – № 5. – P. 618-623.

215. Monoblock aorto-mitral homograft: surgical technique and results / R. N. Komarov, A. V. Tsaregorodtsev, M. I. Tkachev, A. O. Simonyan, V. A. Savina, O. V. Drakina, M. D. Nuzhdin, L. R. Baziyants // MOJ Clinical & Medical Case Reports. – 2023. – Vol. 13. – № 3. – P. 58–60.

216. Pericardium decellularization in a one-day, two-step protocol / P. López-Chicón, J. I. Rodríguez Martínez, C. Castells-Sala [et al.] // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2025. – Vol. 480. – № 3. – P. 1819-1829.

217. Lima, E. de O. Decellularization of Human Pericardium with Potential Application in Regenerative Medicine / E. de O. Lima, A. C. Ferrasi, A. Kaasi // Arquivos Brasileiros De Cardiologia. – 2019. – Vol. 113. – № 1. – P. 18-19.

218. Comparative Effects of Sodium Dodecyl Sulfate and Hydrogen Peroxide on Type I and III Collagen Preservation in Decellularized Bovine Pericardium Scaffolds / Z. Pawanis, H. Soebroto, D. Jiwangga [et al.] // Journal of Angiotherapy. – 2025. – Vol. 9. – № 1. – P. 1-6.

219. Recent advances in pericardium extracellular matrix for tissue regeneration, along with a short insight into artificial intelligence / P. Shariat Rad, M. Khazaei, E. Ghanbari [et al.] // Frontiers in Medical Technology. – 2025. – Vol. 7. – P. 1503153.

220. Gilbert, T. W. Decellularization of tissues and organs / T. W. Gilbert, T. L. Sellaro, S. F. Badylak // Biomaterials. – 2006. – Vol. 27. – № 19. – P. 3675-3683.

221. Crapo, P. M. An overview of tissue and whole organ decellularization processes / P. M. Crapo, T. W. Gilbert, S. F. Badylak // Biomaterials. – 2011. – Vol. 32. – № 12. – P. 3233-3243.

222. The impact of detergents on the tissue decellularization process: A ToF-SIMS study / L. J. White, A. J. Taylor, D. M. Faulk [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2017. – Vol. 50. – P. 207-219.

223. Hussey, G. S. Extracellular matrix-based materials for regenerative medicine / G. S. Hussey, J. L. Dziki, S. F. Badylak // Nature Reviews Materials. – 2018. – Vol. 3. – № 7. – P. 159-173.

224. Gilpin, A. Decellularization Strategies for Regenerative Medicine: From Processing Techniques to Applications / A. Gilpin, Y. Yang // BioMed Research International. – 2017. – Vol. 2017. – P. 9831534.

225. Trileaflet aortic valve reconstruction with a decellularized pericardial patch in a sheep model / B. Meuris, S. Ozaki, W. Neethling [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2016. – Vol. 152. – № 4. – P. 1167-1174.

226. In vitro re-endothelialization of detergent decellularized heart valves under simulated physiological dynamic conditions / A. Lichtenberg, I. Tudorache, S. Cebotari [et al.] // Biomaterials. – 2006. – Vol. 27. – № 23. – P. 4221-4229.

227. Schmidt, C. E. Acellular vascular tissues: natural biomaterials for tissue repair and tissue engineering / C. E. Schmidt, J. M. Baier // Biomaterials. – 2000. – Vol. 21. – № 22. – P. 2215-2231.

228. Long-term outcomes of the Ross procedure in adults / W. H. Ryan, J. J. Squiers, K. B. Harrington [et al.] // Annals of Cardiothoracic Surgery. – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 499-508.

229. Bentall Operation: Early Surgical Results, Seven-Year Outcomes, and Risk Factors Analysis / P. Nardi, C. Pisano, C. Bassano [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – Vol. 20. – № 1. – P. 212.

230. Long-Term Outcomes of Patients Undergoing the Ross Procedure / A. Aboud, E. I. Charitos, B. Fujita [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77. – № 11. – P. 1412-1422.

231. Long-term Clinical and Echocardiographic Outcomes in Young and Middle-aged Adults Undergoing the Ross Procedure / J. L. R. Romeo, G. Papageorgiou, F. F. D. da Costa [et al.] // JAMA cardiology. – 2021. – Vol. 6. – № 5. – P. 539-548.

232. The Ross procedure in patients older than 50: A sensible proposition? / V. Chauvette, I. Bouhout, M. Tarabzoni [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2022. – Vol. 164. – № 3. – P. 835-844.e5.

233. Bentall Procedure: A Long-term, Single Center Experience / G. Murana, L. Di Marco, L. Zanella [et al.] // Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2025. – P. S1043-0679(25)00094-2.

234. More than 20-year experience of Bentall operation with mechanical prostheses for chronic aortic root aneurysm / T. Nishida, H. Sonoda, Y. Oishi [et al.] // General Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2015. – Vol. 63. – № 2. – P. 78-85.

235. The Use of the Cryopreserved Aortic Homograft for Aortic Valve Replacement: Is It Still an Option? / F. Nappi, A. Nenna, C. Spadaccio [et al.] // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2023. – Vol. 10. – № 6. – P. 248.

236. Fourteen-year experience with homovital homografts for aortic valve replacement / M. Yacoub, N. R. Rasmi, T. M. Sundt [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1995. – Vol. 110. – № 1. – P. 186-193; discussion 193-194.

237. Campalani, G. Aortic valve replacement with frozen irradiated homografts. An 18-year experience / G. Campalani, J. A. Chalmers, E. J. Weaver // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – 1989. – Vol. 3. – № 6. – P. 558-561.

238. Протез корня аорты с перикардиальными створками «Русский кондуит»: гидродинамический эксперимент / В. В. Базылев, П. А. Батраков, Д. М. Хадиев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. 25. – № 4. – С. 97-105.

239. Association of body mass index and outcomes in surgical and transcatheter aortic valve replacement / B. S. Cho, T. N. Coaston, A. Vadlakonda [et al.] // Surgery Open Science. – 2025. – Vol. 26. – P. 135-139.

240. Мини-J-стернотомия в хирургии аортального клапана у пациентов с ожирением: ретроспективный анализ результатов / Р. Н. Комаров, А. М. Каракотова, М. И. Ткачёв [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2026. – Т. 21. – № 1 (121). – С. 53–58.

241. Relation of Body Mass Index to Risk of Death or Stroke in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation / S. Y. Om, E. Ko, J.-M. Ahn [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2019. – Vol. 123. – № 4. – P. 638-643.

242. Impact of selected comorbidities on the presentation and management of aortic stenosis / T. K. Rudolph, D. Messika-Zeitoun, N. Frey [et al.] // Open Heart. – 2020. – Vol. 7. – № 2. – P. e001271.

243. The Ross procedure is the optimal solution for young adults with unrepairable aortic valve disease / A. Hage, F. Hage, M. Valdis [et al.] // Annals of Cardiothoracic Surgery. – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 454-462.

244. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures / L. G. Svensson, D. H. Adams, R. O. Bonow [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2013. – Vol. 95. – № 6 Suppl. – P. 61-66.

245. Reconstruction of the pulmonary trunk with a homograft in patients with previous Tetralogy of Fallot repair: a case report / R. N. Komarov, M. I. Tkachev, G. A. Varlamov, I. D. Gailaev, M. Al Atrach // The Egyptian Cardiothoracic Surgeon. – 2024. – Vol. 7. – № 5. – P. 127–131.

246. A Literature Review on the Use of Aortic Allografts in Modern Cardiac Surgery for the Treatment of Infective Endocarditis: Is There Clear Evidence or Is It

Merely a Perception? / F. Nappi, T. Schoell, C. Spadaccio [et al.] // Life. – 2023. – Vol. 13. – № 10. – P. 1980.

247. Повторные операции на корне аорты с использованием криоконсервированных аортальных гомографтов у пациентов с протезным инфекционным эндокардитом: опыт одного центра / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, К. В. Олькова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2026. – Т. 21, № 2. – С. 30–35.

248. Kupari, M. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? / M. Kupari, H. Turto, J. Lommi // European Heart Journal. – 2005. – Vol. 26. – № 17. – P. 1790-1796.

249. Long-term prognostic value of Heart Failure Association Pretest Assessment, Echocardiography and Natriuretic Peptide, Functional Testing, Final Etiology score in patients undergoing isolated surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis / T. Ohmori, A. Hiraoka, Y. Hamada [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2025. – P. S0022-5223(25)00541-0.

250. Outcomes of Watchful Waiting Strategy and Predictors of Postoperative Prognosis in Asymptomatic or Equivocally Symptomatic Chronic Severe Aortic Regurgitation With Preserved Left Ventricular Function / S. Suzuki, M. Amano, S. Nakagawa [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2024. – Vol. 13. – № 20. – P. e036292.

251. Pulmonary Hypertension with Left Heart Disease: Prevalence, Temporal Shifts in Etiologies and Outcome / T. Weitsman, G. Weisz, R. Farkash [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 130. – № 11. – P. 1272-1279.

252. Среднеотдалённые результаты применения аортальных гомографтов и процедуры Bentall при патологиях корня аорты: опыт одного центра / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, Е. Б. Панеш [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2025. – № 4. – С. 86–93.

253. Perioperative and long-term outcomes of Ross versus mechanical aortic valve replacement / C. D. Wenos, J. L. Herrmann, L. R. Timsina [et al.] // Journal of Cardiac Surgery. – 2022. – Vol. 37. – № 10. – P. 2963-2971.

254. Ближайшие и отдаленные результаты повторных операций на корне аорты в сравнении с первичными вмешательствами: опыт одного центра / Р. Н. Комаров, Н. С. Башмаков, А. О. Даначев [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2025. – Т. 67. – № 3. – С. 275–288.

255. Сравнительный анализ среднесрочных результатов имплантации аортальных гомографтов и операции биобенталл: опыт одного центра / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, Р. М. Исаев [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2026. – № 2–2. – С. 176–181.

256. Аортальный гомографт, операция Ross, Bentall и «Русский кондуит»: сравнительная оценка хирургических подходов к лечению патологии аортального клапана / М. И. Ткачёв, Р. Н. Комаров, Г. А. Варламов [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы XXXI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – 2025. – Т. 26. – № 6. Приложение. – С. 22.

257. Стратегия хирургического лечения пациентов с патологией корня аорты: ретроспективное когортное исследование / Р. Н. Комаров, И. М. Васалатий, М. И. Ткачёв [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13. – № 3S. – С. 74–86.

258. Сравнение операций «хобота слона» и «замороженного хобота слона» в реконструктивной хирургии дуги аорты. Метаанализ ближайших и отдаленных результатов / Р. М. Исаев, Р. Н. Комаров, А. М. Исмаилбаев [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – № 3. – С. 49–59.

259. New Onset Atrial Fibrillation Following Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Indja, K. Woldendorp, M. P. Vallely, S. M. Grieve // Heart, Lung and Circulation. – 2020. – Vol. 29. – № 10. – P. 1542-1553.

260. Risk of Permanent Pacemaker Implantation Following Bentall Operation / M. Kluckner, F. Enzmann, L. Gruber [et al.] // Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2023. – Vol. 35. – № 4. – P. 639-646.

261. Prevalence and clinical course of pleural effusions at 30 days after coronary artery and cardiac surgery / R. W. Light, J. T. Rogers, J. P. Moyers [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 166. – № 12 Pt 1. – P. 1567-1571.

262. Thiele, R. H. AKI associated with cardiac surgery / R. H. Thiele, J. M. Isbell, M. H. Rosner // Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. 500-514.

263. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort / S. R. Messé, M. A. Acker, S. E. Kasner [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – № 22. – P. 2253-2261.

264. Post-operative myocardial infarction following aortic root surgery with coronary reimplantation: a case series treated with percutaneous coronary intervention / C. Adamson, P. Rocchiccioli, R. Brogan [et al.] // European Heart Journal. Case Reports. – 2019. – Vol. 3. – № 4. – P. 1-6.

265. Outcomes of double-valve surgery for infective endocarditis are improving in the modern era / P. C. Miller, L. J. Schulte, T. Marghitu [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2024. – Vol. 168. – № 3. – P. 832-842.

266. Bentall Procedure: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Mookhoek, N. M. Korteland, B. Arabkhani [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2016. – Vol. 101. – № 5. – P. 1684-1689.

267. Mitchell, M. B. Reoperative Replacement of the Homograft Aortic Root / M. B. Mitchell, D. R. Clarke // Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2002. – Vol. 7. – № 4. – P. 207-219.

268. Outcomes of Ozaki Procedure/Aortic Valve Neocuspidization for Aortic Valve Diseases: A Systematic Review / S. S. Badalyan, S. V. Markosyan, A. M. Ismailbaev [et al.] // Anatolian Journal of Cardiology. – 2023. – Vol. 27. – № 11. – P. 619-627.

269. Комаров, Р. Н. Русский кондуит II: обоснование применения нового протеза корня аорты и первое клиническое наблюдение / Р. Н. Комаров, А. В.

Царегородцев, М. И. Ткачев // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39. – № 2. – С. 112-121.

270. Midterm results of aortic valve replacement with cryopreserved homografts / C. Vuran, P. Simon, G. Wollenek [et al.] // Balkan Medical Journal. – 2012. – Vol. 29. – № 2. – P. 170-173.

271. Long Term Results of the Modified Bentall Procedure With Mechanical and Biological Composite Valve Grafts / P. Werner, J. Gritsch, A. Kaider [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 867732.

272. Long-Term Outcomes of Homografts in the Aortic Valve and Root Position: A 20-Year Experience / J. Y. Kim, J. B. Kim, S.-H. Jung [et al.] // The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2016. – Vol. 49. – № 4. – P. 258-263.

273. Systematic review and meta-analysis of long-term outcomes in adults undergoing the Ross procedure / C. D. Flynn, J. H. D. Bono, B. Muston [et al.] // Annals of Cardiothoracic Surgery. – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 411-419.

274. Mid-term experience with 1,196 Ozaki procedures / S. Ozaki, Y. Hoshino, S. Unai [et al.] // JACC: Advances. – 2025. – Vol. 4. – № 11. – P. 102156.

275. Предикторы дисфункции аортального гомографта и лёгочного аутографта: алгоритм выбора метода реконструкции корня аорты / Комаров Р.Н., Ткачёв М.И., Заикина М.П. [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2026. – № 3. – С. 113-120.

276. Дифференцированный подход к выбору операции Ross и имплантации аортального гомографта в хирургии корня аорты / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачев, К. Е. Цуренкова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2026. – Т. 41. – № 2. – С. 75–83.

277. Биоматериалы в хирургии корня аорты: среднеотдаленные результаты / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, Е. А. Палазник [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2026. – Т. 15, № 4. – С. 53–64.

278. Патент № EA 044832 B1 Евразийской патентной организации, МПК A61F 2/24 (2006.01); A61B 17/00 (2006.01). Способ протезирования створок митрального клапана и подклапанных структур из аутоперикарда : № 202390466 :

заявл. 03.03.2023 : опубл. 04.10.2023, Бюл. № 10 / Комаров Р. Н., Чернявский С. В., Тлисов Б. М., Дракина О. В., Исмаилбаев А. М., Ткачёв М. И. // Евразийская патентная организация : официальный сайт. – URL: https://www.eapo.org/pubservices/info/registry/inventions/patents/044832?ipType=InventionPatentCase.

279. Clinical and echocardiographical study of the aortic homograft implantations in patients with Marfan syndrome / P. Podolec, W. Tracz, M. Kostkiewicz [et al.] // International Journal of Cardiology. – 1997. – Vol. 60. – № 1. – P. 41-47.

280. Сравнительный анализ непосредственных результатов коррекции митрального порока (мини-торакотомия и стернотомия): опыт одного центра / Р. Н. Комаров, О. Ю. Пиданов [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2025. – № 3. – С. 345–355.

281. Сравнительная оценка различных вариантов доступа в хирургии митрального клапана по методике А. Ю. Созон-Ярошевича / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, А. О. Шумахова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2026. – Т. 41. – № 2. – С. 133–140.

282. Long-term outcomes of bioprosthetic tricuspid valves: a systematic review of studies published over the last 20 years / E. Zancanaro, M. Di Mauro, G. A. Chiariello [et al.] // European Heart Journal - Imaging Methods and Practice. – 2025. – Vol. 3. – № 4. – P. qyaf097.

283. Fifteen-Year Outcomes After Bioprosthetic and Mechanical Tricuspid Valve Replacement / Y. Kang, H. Y. Hwang, S. H. Sohn [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2020. – Vol. 110. – № 5. – P. 1564-1571.

284. Применение митрального гомографта при рецидивирующем протезном эндокардите трикуспидального клапана / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, Т. А. Маисян [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2026. – Т. 14. – № 1. – С. 123–132.

285. Case report: Autopericardial aortic valve replacement and mitral homograft implantation in a patient with ankylosing spondylitis / R. N. Komarov, M. I. Tkachev, A.

M. Ismailbaev [et al.] // International Journal of Surgery Case Reports. – 2023. – Vol. 104. – P. 107911.

286. Аорто-митральное протезирование из правосторонней мини-торакотомии: первый случай в Российской Федерации / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, А. А. Боташев [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2025. – Т. 40. – № 2. – С. 150–158.

287. Editor’s Choice - Cryopreserved Allografts for Arterial Reconstruction after Aorto-Iliac Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. N. Antonopoulos, N. A. Papakonstantinou, D. Hardy, S. P. Lyden // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2019. – Vol. 58. – № 1. – P. 120-128.

288. Применение сосудистых гомографтов при инфекции синтетических протезов: опыт одного центра / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, Н. Ц. Чойбсонов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2025. – Т. 20. – № 4 (118). – С. 86–94.

289. Treatment of prosthetic vascular graft infections using cryopreserved homografts: a surgical case series / R. Komarov, M. I. Tkachev, A. I. Sidik, M. L. Khavandeev, I. Karpenko, M. K. Al-Ariki, M. L. Hossain, V. V. Dontsov // Cureus : electronic journal. – 2025. – Vol. 17. –№ 10. – Article e94183. – DOI: 10.7759/cureus.94183

290. Комаров, Р. Н. Опыт применения гомографтов при инфекции протезов / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв // Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии: материалы XXXIX Международной конференции / Издательство Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. – Москва, 2024. – С. 272.

291. Романович, А. В. Парапротезная инфекция в сосудистой хирургии: современное состояние проблемы / А. В. Романович, В. Я. Хрыщанович // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25. – № 3. – С. 292-299.

292. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients / E. Kieffer, D. Gomes, L. Chiche [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2004. – Vol. 39. – № 5. – P. 1009-1017.

293. Лапароскопическое аорто-бедренное бифуркационное протезирование инфраренального отдела аорты при синдроме Лериша / Р. Н. Комаров, Е. Г. Третьяков, Б. М. Тлисов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 17. – № 4. – С. 470–474.

294. Superior nationwide outcomes of endovascular versus open repair for isolated descending thoracic aortic aneurysm in 11,669 patients / R. R. Gopaldas, J. Huh, T. K. Dao [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2010. – Vol. 140. – № 5. – P. 1001-1010.

295. Outcomes of secondary procedures after primary thoracic endovascular aortic repair / M. Nozdrzykowski, M. Luehr, J. Garbade [et al.] // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2016. – Vol. 49. – № 3. – P. 770-777.

296. Conservative treatment of vascular prosthetic graft infection is associated with high mortality / B. R. Saleem, R. Meerwaldt, I. F. J. Tielliu [et al.] // American Journal of Surgery. – 2010. – Vol. 200. – № 1. – P. 47-52.

297. The management of endograft infections following endovascular thoracic and abdominal aneurysm repair / E. H. Murphy, W. Y. Szeto, B. J. Herdrich [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2013. – Vol. 58. – № 5. – P. 1179-1185.

298. Treatment strategies and outcomes in patients with infected aortic endografts / J. Fatima, A. A. Duncan, E. de Grandis [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2013. – Vol. 58. – № 2. – P. 371-379.

299. Open surgical secondary procedures after thoracic endovascular aortic repair / L. Canaud, P. Alric, T. Gandet [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2013. – Vol. 46. – № 6. – P. 667-674.

300. Hobbs, S. D. Epidemiology and diagnosis of endograft infection / S. D. Hobbs, S. Kumar, G. L. Gilling-Smith // The Journal of Cardiovascular Surgery. – 2010. – Vol. 51. – № 1. – P. 5-14.

301. A 14-year experience with aortic endograft infection: management and results / O. T. A. Lyons, A. S. Patel, P. Saha [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. – 2013. – Vol. 46. – № 3. – P. 306-313.

302. Cryopreserved aortic homograft for in situ replacement of infected thoracic stent graft associated with distal aortic arch rupture and hematemesis / M. Petrunić, B. Biočina, S. Uzun [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2014. – Vol. 98. – № 6. – P. 2219-2221.

303. Sodha, N. R. Complex homograft aortic reconstruction: New recipes from old ingredients / N. R. Sodha // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2017. – Vol. 153. – № 5. – P. e77-e79.

304. Осложнения вследствие имплантации стентграфтов: два подхода к коррекции эндоликов и инфекций с использованием гомографтов / Р. Н. Комаров, М. И. Ткачёв, И. Д. Гайлаев [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2025. – Т. 14. – № 3. – С. 203–212.

305. Хирургические доступы при лечении рака почки, осложненного опухолевым тромбозом нижней полой вены и правого предсердия / Р. Н. Комаров, Л. М. Рапопорт, М. Шао [и др.] // Онкоурология. – 2023. – Т. 19. – № 3. – С. 146–152.