

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ХИРУРГИЯ
И ИНВАЗИВНА КАРДИОЛОГИЯ
УМБАЛ "СВЕТА ЕКАТЕРИНА" ЕАД

Д-р Станислава Василева Стойчева

**ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ВИСОКОРИСКОВИ
ПАЦИЕНТИ С АОРТНА СТЕНОЗА**

Дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен „Доктор”

Професионално направление 7.1 Медицина
Докторска програма: "Сърдечно-съдова хирургия"

Научен ръководител:

Проф. Д-р Генчо Начев дмн

София

2025 г.

Съдържание

Резюме.....	5
Списък на използваните съкращения	6
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	9
1. Епидемиология на аортната клапна стеноза	9
2. Етиопатогенеза и патология на аортната клапна стеноза.....	9
3. Диагностика на аортна клапна стеноза	11
4. Естествен ход на заболяването	17
5. Индикации за лечение на аортна стеноза.....	18
6. Препоръки и показания за интервенция при симптомна и безсимптомна аортна стеноза	18
7. Избор на метод за лечение при пациенти с аортна стеноза	21
8. Медикаментозна терапия.....	23
9. Оценка на риска при лечение на аортна стеноза. Стратификация и фактори, влияещи на резултата от лечението	23
9.1 Стратификация на риска и хирургични скорови системи	23
9.2 Коронарна артериална болест	26
9.3. Левокамерна хипертрофия.....	27
9.4 Заболяване на митралната клапа.....	28
9.5. Функционална трикуспидална инсуфициенция и пулмонална хипертония	30
9.6 Порцеланова аорта.....	30
9.7 Малък аортен анулус и несъответствие пациент- протеза	31
9.8 Предсърдно мъждене	32
9.9 Напреднала възраст	33
9.10 Различия, свързани с пола	34
9.11. Нискодебитна нискоградиентна аортна стеноза	35
9.12 Клампажно време.....	36
9.13 Реперации	38
10. Влияние на минимално инвазивния достъп върху резултатите след аортно клапно протезиране	39
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	41
1. ЦЕЛ.....	41
2. ЗАДАЧИ	41
IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	42
1. Критерии за включване и изключване	43
2. Дизайн на проучването	44

2.1 Селекция на пациентите	44
2.2 Регистриране на изходните характеристики на пациентите	44
2.3 Оперативна техника и оперативни достъпи.....	45
2.4 Формиране на главни групи	46
2.5.Сравняване на изходните характеристики на пациентите от главните групи.	46
2.6 Регистриране на резултатите.....	46
2.7.Проследяване	47
2.8.Сравняване на резултатите на пациентите от главните групи.	47
2.9 Анализ на резултатите и формиране на изводи.....	47
3. Диагностични методи.....	48
3.1 Изходни характеристики.....	48
3.2. Инструментални изследвания	51
4. Медикаментозна терапия.....	54
5. Оценка на риска.....	54
6. Предоперативен функционален клас	55
7. Предоперативна фракция на изтласкване	56
8. Наличие на левокамерна хипертрофия.....	57
8.1 Дебелина на междукамерния септум	57
8.2 Дебелина на задна стена	58
9. Предоперативен градиент на аортната клапа	58
10. Основна хирургична интервенция	60
11. Среден период на ЕКК.....	60
12. Хирургична техника	61
12.1 Хирургична техника с използване на хирургични безшевни биопротези	61
12.2 Хирургична техника с използване на биологични протези върху стент.	64
13. Формиране на главни групи	65
14. Сравняване на изходните характеристики на главните групи.....	67
14.1 Сравнение по пол	67
14.2 Сравнение по средна възраст.....	68
14.3 Сравнение на групите според разпределението на рисковите фактори	69
14.4 Сравнение на групите според предоперативния функционален клас	70
14.5 Сравнение между групите според изчисления по ЕвроСкор системата предоперативен риск.	71
14.6 Сравняване на групите според предоперативната фракция на изтласкване	72
14.7 Сравнение на групите според предоперативно измерени дебелина на септум и задна стена.....	73

14.8 Сравняване на групите според предоперативно измерени градиенти на аортна клапа	74
14.9 Сравнение на групите според измерената телесна повърхност	76
в зависимост от пола	76
15. Обобщение и анализ от сравнението на изходните характеристики между двете главни групи.	76
V. РЕЗУЛТАТИ.....	78
1. Анализ на интраоперативните данни и сравнение между групите	78
1.1 Определяне на интраоперативни характеристики.....	78
1.2 Сравнение между групите според продължителността на ЕКК	78
1.3 Сравнение между групите според продължителността на клампажно време	79
1.4 Обобщение от сравнението на двете главни групи според регистрираните интраоперативни характеристики.	80
2. Сравнение на ранните следоперативни резултати и усложнения до двадесет и четвъртия час след оперативната интервенция	80
2.1 ЕхоКГ проследяване и оценка на функцията на биологичната клапна протеза.	80
2.2 Следоперативна кръвозагуба	86
2.3 Продължителност на механичната вентилация	87
2.4 Нужда от катехоламинова подкрепа	88
2.5 Нужда от допълнителна аналгезия	89
2.6 Следоперативен сърдечен ритъм и нужда от временен пейсмейкър	90
2.7 Обобщение на непосредствените следоперативни резултати и сравнение между групите	91
3. Анализ на ранните следоперативни резултати и сравнение между групите	93
3.1 Контролна трансторакална ехокардиография	93
3.2 Катехоламинова подкрепа	94
3.3 Нужда от имплантация на постоянен пейсмейкър	95
3.4 Други нежелани събития в следоперативния период	96
3.5 Среден престой в реанимация	99
3.6 Среден болничен престой	100
3.7 Обобщение на следоперативните резултати	100
4. Сравнение на данните от проследяването	102
5. Анализ на едногодишна преживяемост	104
6. Обобщение на късните следоперативни резултати	105
VI. ОБСЪЖДАНЕ.....	107
1. Анализ на изследваната популация.....	108
2. Сравнение между изходните характеристики на двете групи	110

3. Резултати	111
4. Проследяване.....	123
5. Смъртност.....	124
VII. ИЗВОДИ	127
VIII. ИНДИКАЦИИ И АЛГОРИТЪМ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ НА БЕЗШЕВНИ БИОПРОТЕЗИ ПРИ АОРТНО КЛАПНО ПРОТЕЗИРАНЕ	129
1. Индикации.....	129
2. Алгоритъм за имплантиране на безшевна биопротеза при аортно клапно протезиране .	130
IX. ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА.....	131
X. ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО	133
XI. БИБЛИОГРАФИЯ.....	134

Резюме

Аортната клапна стеноза (АС) е едно от най- често срещаните клапни заболявания в развитите страни. АС е прогресивно заболяване, което при липса на адекватно лечение води до сериозни животозастрашаващи последици. Определянето на стратегия за лечение на АС е един от основните фокуси на борбата със сърдечно съдовата заболеваемост и смъртност, поради свързаните с нея клинични и икономически последици. Аортното клапно протезиране, което се счита за златен стандарт за лечение на тежка симптоматична АС, дава отлични резултати, особено при асимптоматични пациенти със запазен функционален клас. Хирургичното лечение изисква пациентът да бъде поставен под кардиопулмонален байпас и клампаж на аортата, като продължителността на тези процедури е пряко свързана с увеличаване на ранните следоперативни усложнения и смъртност, особено при високо рискови пациенти с тежки съпътстващи заболявания. Съответно техниките, насочени към намаляване продължителността на кардиопулмонарния байпас и аортното клампажно време имат потенциала да подобрят следоперативните резултати. В настоящото проучване ние демонстрираме, че новото поколение безшевни биопротези значително намалява продължителността на хирургичната процедура. Това е свързано с подобрени ранни следоперативни резултати и липса на усложнения в дългосрочен план. Използването на безшевна биопротеза Perceval може да улесни и хирургичното лечение при използването на минимално инвазивен подход и е свързано с по-малко хемотрансфузии в сравнение с пациенти с пълна срединна стернотомия. Може да се очаква, че пациентите със средно висок и висок риск биха имали изразена полза от комбинацията на кратка хирургична процедура и минимализиран хирургичен достъп. И накрая, но не по важност, аортното клапно протезиране с използването на безшевната биопротеза Perceval осигурява отлична хемодинамика. Значително по-големия ефективен клапен отвор предполага, че безшевната биопротеза Perceval е клапата на избор за пациенти с малки аортни пръстени или когато се очаква повишен риск от несъответствие между протезата и пациента ("Patient prosthesis mismatch").

Ключови думи: аортна стеноза, аортно клапно протезиране, безшевна клапа, висок оперативен риск

Списък на използваните съкращения

АВ - атриовентрикуларен възел
АКП - аортно клапно протезиране
АН- артериално налягане
АС - аортна стеноза
ГИТ - гастро интестинален тракт
ЕКГ- електрокардиография
ЕКК - екстракорпорално кръвообращение
ЕхоКГ- ехокардиография
ЛК - лява камера
ЛКИФ - фракция на изтласкване на лява камера
ПМ - предсърдно мъждене
ПСГ - пиков систолен градиент
СА-блок – сино-атриален блок
СКТ - сърдечна компютърна томография
СОД - следоперативен ден
СР - синусов ритъм
ССГ - среден систолен градиент
ТЕЕ- трансезофагеална ехокардиография
ФЕО - форсиран експираторен обем
ФК - функционален клас
ХБН - хронична бъбречна недостатъчност
ХОББ - хронична обструктивна белодробна болест
ACEI - Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, инхибитори на ангиотензин конвертиращ ензим;
AVA - Aortic Valve Area, аортна клапна площ;
BSA - Body Surface Area, телесна повърхност;
CABG - Coronary Artery Bypass Grafting, аорто-коронарен байпас;
DSE - Dobutamine Stress Echo, добутаминова стрес-ехокардиография;
EOA - Effective Orifice Area, ефективен клапен отвор;
EuroSCORE II - European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, Европейската система за оценка на сърдечния оперативен риск;
PPM - Patient-Prosthesis Mismatch, несъответствие протеза-пациент;
SAVR - Surgical Aortic Valve Replacement, хирургично аортно клапно протезиране;
TAVI-Transcatheter Aortic Valve Implantation, Транскастетърна имплантация на аортна клапа.

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Стратегията за лечение на аортната клапна стеноза (АС) е основна тема в множество от актуалните научни публикации, поради свързаните с нея тежки клинични и икономически последици. Установено е, че АС е едно от най-честите клапни заболявания в развитите страни, на второ място след заболявания на митралната клапа, с честота, която се очаква да се удвои през следващите 50 години [1].

Стенозата на аортната клапа е прогресивно заболяване, което при липса на адекватни мерки и лечение обикновено води до застрашаващи живота последици [2]. Повишеното съпротивление, срещу което изтласква лява камера, първоначално се компенсира от хипертрофия на нейните стени с последваща левокамерна недостатъчност.

Хирургичното протезиране на аортна клапа (АКП) винаги се е считало за златен стандарт за лечение на тежка симптоматична аортна стеноза, с отлични резултати [3,4]. Въпреки това, честотата на следоперативните усложнения е пряко зависима от вида и степента на други съпътстващи заболявания - диабет, бъбречна или чернодробна недостатъчност, ХОББ и др. Операцията се извършва в условия на екстракорпорална циркулация и клампаж на аортата, като тяхната продължителност е директно свързана с увеличаване на следоперативната заболеваемост и смъртност [5,6], особено при пациенти с висок риск. А новите технологии и хирургични техники, целящи да редуцират нежеланите следоперативни събития, са една от основните цели на съвременната сърдечна хирургия.

Безшевните клапи са ново поколение хирургични биопротези с уникален дизайн, който улеснява тяхното имплантиране и намалява продължителността на хирургичната процедура. Има нарастващи доказателства, че аортното клапно протезиране, чрез използването на безшевени биопротези е свързано с по-добри следоперативни резултати при пациенти със среден и висок оперативен риск [7,8]. Използването им е особено привлекателно при минимално инвазивните хирургични достъпи [9–11].

Тази дисертация има за цел да изясни ефекта от използването на безшевните аортни клапи Perceval при високо рискови пациенти с аортна стеноза върху ранната следоперативна заболеваемост и смъртност и направи оценка на резултатите след едногодишно проследяване. По-специално, ефекта от използването на цялостно нова стратегия за лечение, включваща минимално инвазивен хирургичен достъп и имплантация на безшевните клапи. За да бъде повишена обективността на изследването, данните на групата пациенти подложени на новата стратегия се сравниха с тези на подобна група от пациенти, които бяха оперирани с традиционната методика- пълна срединна стернотомия и имплантация на стандартни стентирани биопротези.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Епидемиология на аортната клапна стеноза

АС е едно от най-разпространените клапни заболявания в развитите страни[15,16]. Неотдавнашен систематичен преглед показва, че общото разпространение на заболяването сред Европейското население на възраст 55–74 години и >75 години е съответно 2,9% (1,5–4,3%) и 13,6% (8,3–18,9%) [15]. От тях 21,6% (19,1–24,2%) са с тежка аортна стеноза, а симптоматични са 71,1% (62,7–79,4%). Според тези цифри, почти 9,2 милиона европейци на възраст ≥55 години имат различна степен на аортна стеноза, а близо 2 милиона от тях са с разгърната клиника на заболяването. Показани за хирургично аортно клапно протезиране са 1,2 милиона, поради висок риск 230 000 от тези болни са индицирани единствено за транскатетърна аортна клапна имплантация (TAVI)[15]. Osnabrugge et al [16] съобщават за общо разпространение на АС при 12,4% (6,6–18,2%) от пациентите в старческа възраст ≥75 години. От тях 3,4% (1,1–5,7%) са с тежка АС, а 75,6% от засегнатите са симптоматични. Числовият израз на този дял достига почти 1 милион души в Европа и над 500 000 в Северна Америка.

Със застаряването на населението разпространението на АС нараства и оказва значително влияние върху управлението на ресурсите в общественото здравеопазване .

2. Етиопатогенеза и патология на аортната клапна стеноза.

Дегенерацията на аортната клапа е прогресивен патологичен процес, който започва със задебеляване на платната, натрупване на фиброза и в крайна сметка се развива тежка калциноза, обхващаща както платната, така и аортния анулус. Този процес се приема за естествена еволюция на клапата и се разглежда като сенилна дегенерация [16]. Всъщност обаче според по-съвременните разбирания, дегенеративните процеси, водещи до тежка аортна стеноза са основани на механизми, подобни на тези, които причиняват атеро- и остеогенеза [16–18].

За да се разбере по-добре етиопатогенезата на аортната клапна дегенерацията, трябва да се представи кратък преглед на нормална хистология на аортната клапа. Нейните платна са прикрепени към стената на аортата по полулунен контур между три комисури. Платната са покрити изцяло с ендотелни клетки, от към аортната и от към камерната им страна. Ендотелният слой покрива сърцевина от три реда интерстициални клетки, които са неделима част от фиброзния скелет поддържащ структурата на другите клапи, но състава на извънклетъчния матрикс между интерстициалните клетки е различен в отделните зони на клапата: вентрикуларна (богата на еластин), спонгиозна (богата на гликозаминогликани) и фиброзна (богата на колаген). Гликозаминогликановият слой улеснява пренареждането на другите два слоя по време на циклите на отваряне и затваряне на клапата. Екстрацелуларният матрикс не участва пряко в процеса на дегенерация на аортната клапа, а *in vitro* и *in vivo* проучванията показват, че остеогенезата и ангиогенезата се потенцират от интерстициалните клетки в отговор на различни отключващи фактори като хипертония, повишени концентрации на LDL, механично разтягане и напрежение върху платната или различни възпалителни състояния, причиняващи абнормална секреция на цитокини и растежни фактори. [16,17]. Процесът на дегенеративното ремоделиране, който в крайна сметка завършва с реализирането на аортна стеноза, може да бъде разделен на две фази. Начална фаза- включваща етапи подобни на атерогенеза (липидно отлагане и активиране на възпалителна каскада), и фаза на разпространение, по време на която се реализира остеогенезата, резултираща във фиброкалциноза на клапните платна и клапния ринг [18].

Накратко, увреждането на ендотела се инициира от определени стимули (механичен стрес, инфекции, системно възпаление) водещи до отлагане на липиди и окисление в интерстициалните слоеве. Повишеният механичен стрес причинява ендотелни наранявания върху платната, и инициира проинфламаторна каскада. В интерстициалните клетки се отключва процес на апоптоза с отлагане на микрокалцификати. Интерстициалните клетки започват производство на колагенов матрикс (аортна клапна склероза) и впоследствие се диференцират в остеобластоподобни клетки, които в крайна сметка са отговорни за обширното отлагане на калций върху колагеновото скеле. [17,18]

3. Диагностика на аортна клапна стеноза

Пациентите със съмнение за АС обикновено имат изразен систоличен сърдечен шум при аускултация. Подробната анамнеза и физикалният преглед разкриват, че често пациентите не съобщават за симптоми, но прогресивно са ограничавали ежедневните си дейности. С физикалният преглед се оценява общото състояние и може да разкрие наличието и на други съпътстващи аортната стеноза заболявания.

Електрокардиографията демонстрира левокамерна хипертрофия и не рядко предсърдно мъждене и/или различни смущения в камерната и атриовентрикуларната проводимост. Рентгенографията на гръден кош често показва разширена сърдечна сянка и изразена аортна дъга, тя позволява и оценка на белодробния съдов статус.

С особено високите си нива на специфичност и сензитивност, трансторакалната ехокардиография представлява „златен стандарт“ за поставяне на диагнозата АС и оценка на нейната тежест. [19].

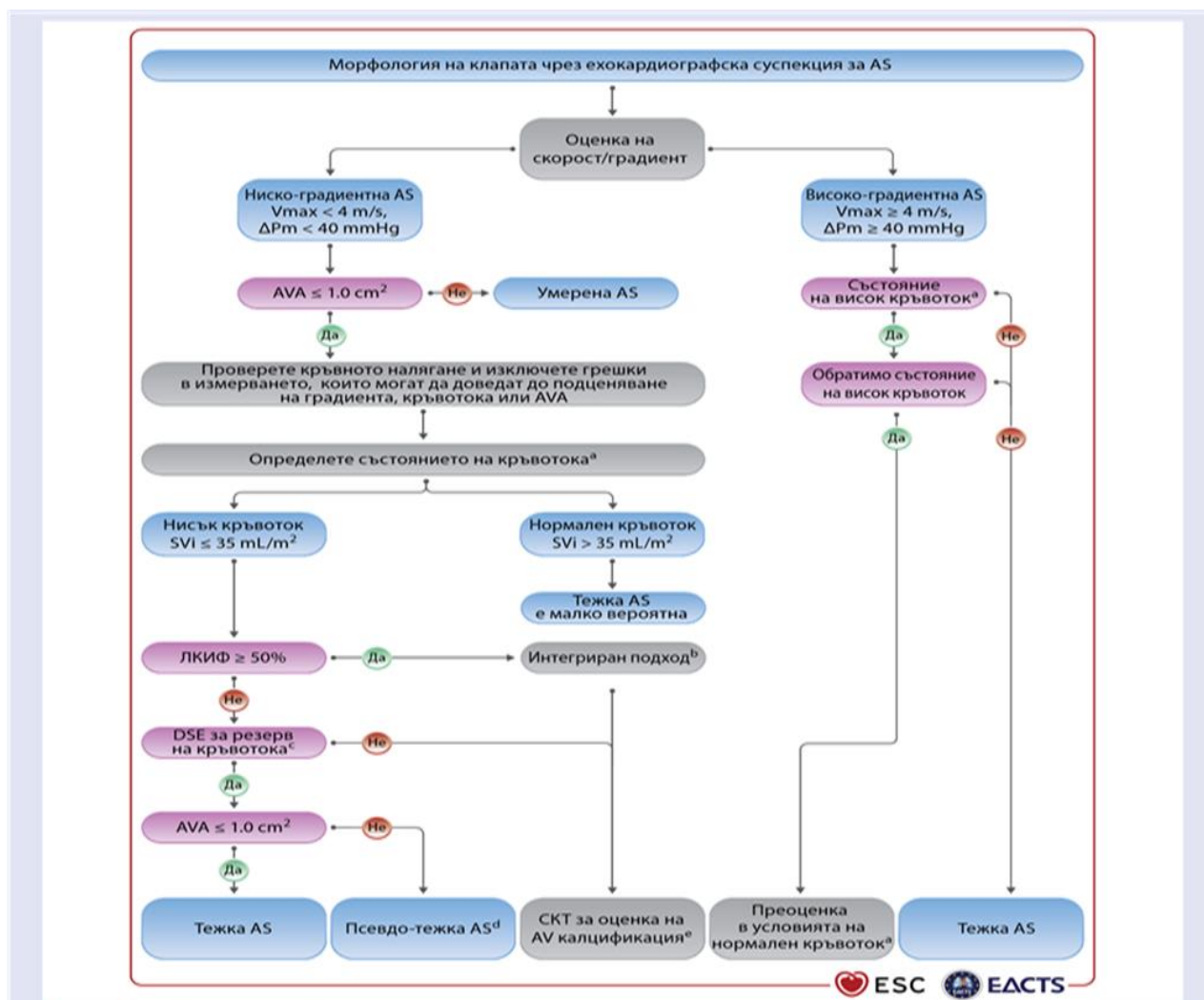
Големите научни дружества (Европейското дружество по кардиология и Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия) разработват и публикуват ръководства и препоръки с критерии за диагностика на състоянието и алгоритми за неговото лечение. [20]

Поред тези документи ехокардиографията има ключово значение за потвърждаване на диагнозата и оценка на нейната тежест - клапна калцификация, ЛК функция и дебелината на камерните стени, оценка на други клапни заболявания и наличие на патологични изменения в аортата. Ехокардиографската оценка на хемодинамиката трябва да се извършва, когато артериалното налягане е добре контролирано, за да се избегнат противоречивите ефекти на промененото следнатоварване. Някои нови ехокардиографски параметри позволяват оценка на левокамерния стрес, което носи важна допълнителна информация особено, когато останалите критерии за тежестта на порока са несигурни. При по-комплексните или трудни за диагностициране случаи в съображение влизат и другите неинвазивни образни методики- сърдечната компютърна томография (СКТ) и ядрено-магнитния резонанс. (Фигура 1).[20]

Настоящите международни препоръки за ехокардиографска оценка на АС се основават на измерването на средния градиент на налягането (най-стабилният параметър), пиковата трансвалвуларна скорост (V_{max}) и площта на клапния отвор. Въпреки че площта на клапния отвор теоретично е идеалния параметър за оценка на тежестта, неговото точно регистриране има множество технически ограничения. По тази причина окончателната диагноза изисква използването на допълнителни параметри: ударен обем, индекс на доплеровата скорост, степен на клапна калцификация, ЛК функция, ЛК хипертрофия, теледиастолно и телесистолно налягане. Скорост на кръвотока се дефинира като производно от индекса на ударния обем (SV_i), а за сигнификантни се приемат стойностите $\leq 35 \text{ mL/m}^2$ – въпреки, че към момента и този праг е предмет на дебати. Наскоро беше предложено използването на специфични за пола прагове на SV_i . Въз основа на ехокардиографските критерии тежестта на порока се дефинира в четири категории [20]:

- Високостепенна АС [среден градиент $\geq 40 \text{ mmHg}$, пикова скорост $\geq 4,0 \text{ m/s}$, клапна площ $\leq 1 \text{ cm}^2$ (или $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)]. Тежка аортна стеноза може да се предположи, независимо от функцията на ЛК и условията на кръвотока.
- Високостепенна АС с нисък кръвоток и нисък градиент, при намалена фракция на изтласкване (среден градиент $< 40 \text{ mmHg}$, но клапна площ $\leq 1 \text{ cm}^2$, ЛКИФ $< 50\%$, $SV_i \leq 35 \text{ mL/m}^2$). Често обективизирането на тежестта на порока в тази група от пациенти изисква извършването на стрес- ехокардиография с ниска доза добутамин (DSE), която е по-сензитивна и лесно разграничава истинската, тежка АС от псевдотежката (площта на клапата над $> 1,0 \text{ cm}^2$ при повишаване на кръвотока) и позволява идентифицицията на пациентите с липса на контрактилен резерв.
- Аортна стеноза с нисък кръвоток, нисък градиент при запазена изтласкваща фракция на ЛК (среден градиент $< 40 \text{ mmHg}$, клапна площ $\leq 1 \text{ cm}^2$, ЛКИФ $\geq 50\%$, $SV_i \leq 35 \text{ mL/m}^2$). Обикновено в тези случаи се касае за пациенти в напреднала възраст с неконтролирана хипертония, малък размер на ЛК и изразена тежка хипертрофия на нейните стени. Този тип ехокардиографска находка, може да бъде установен и при някои състояния, свързани с нисък ударен обем без изявено нарушение в ЛК-функция, например при умерена/тежка митрална регургитация, тежка трикуспидна регургитация, тежка митрална стеноза, голям дефект на междупокамерната преграда както и при тежка ДК дисфункция).

- Аортна стеноза с нормален кръвоток, нисък градиент и запазена фракция на изтласкване (среден градиент <math>< 40 \text{ mmHg}</math>, площ на клапата $\leq 1 \text{ cm}^2</math>, ЛКИФ $\geq 50\%</math>, SVi >35 mL/m²). Тези пациенти обикновено са асимптомни.$$



Фигура 3: Интегрирана образна оценка на аортна стеноза.

AS = аортна стеноза; AV = аортна клапа; AVA = аортна клапна площ; КТ = компютърна томография; ΔPm = среден градиент на налягане; DSE = добутаминова стрес-ехокардиография; ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; SVi = индекс на ударния обем; Vmax = пикова трансклапна скорост.

^a Високият поток може да бъде обратим при пациенти с анемия, хипертиреозидизъм или артериовенозни фистули, а може да присъства и при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия. Горна граница на нормалния кръвоток с помощта на пулсов Доплер ехокардиография: сърдечен индекс 4,1 L/min/m² при мъже и жени, SVi 54 mL/m² при мъже, 51 mL/m² при жени.¹⁵⁵

^b Вземете предвид също: типични симптоми (без друго обяснение), хипертрофия на ЛК (при липса на съпътстваща хипертония) или намалена надлъжна ЛК функция (без друга причина).

^c Резерв на кръвотока чрез DSE =>20% увеличение на ударния обем в отговор на ниска доза добутамин.

^d Псевдо-тежка аортна стеноза = AVA >1,0 cm² с повишения кръвоток.

^e Прагове за тежка аортна стеноза, оценени чрез КТ измерване на калцификацията на аортната клапа (единици по Agatston): мъже >3000, жени >1600 = много вероятно; мъже >2000, жени >1200 = вероятно; мъже <1600, жени <800 = малко вероятно.

Фигура 1.

Основни Ехокардиографски Критерии за Аортна стеноза

Пикова скорост през аортната клапа (Peak aortic velocity(PAV))

Пиковата скорост е най-надеждният предиктор за неблагоприятен изход при пациентите с АС [21]. Измерва се с непрекъснат доплер от най-добрия наличен прозорец (апикално, супрастернално, дясно парастернално). Тежестта на АС се определя като лека, ако стойността на пиковата скорост е $<2,9$ m/sec, като умерена при резултат от $3-3,9$ m/sec и тежка, когато $PAV >4,0$ m/sec [13,20].

Трансвалвуларен градиент

Пиковият и средният трансвалвуларен градиент се измерват отново с непрекъснат доплер от същите прозорци. Пиковият градиент се изчислява като $4V^2 \max$ според уравнението на Бернули. Средният градиент се изчислява като интеграл от кривата на скоростта по време на една систола. В зависимост от измерената стойност АС се определя като лека, когато средният градиент е <25 mmHg, умерена, при градиент в границите- $25-40$ mmHg и тежка, при >40 mmHg [13,20]. Градиентите също са линейно зависими от сърдечния дебит, напр. степента на АС може да бъде подценена в случаи на хиповолемия, ниска фракция на изтласкване и/или съпътстващи клапни заболявания (повишени градиенти при съпътстваща аортна регургитация или намалени в случай на свързана митрална регургитация или стеноза поради понижен кръвоток).

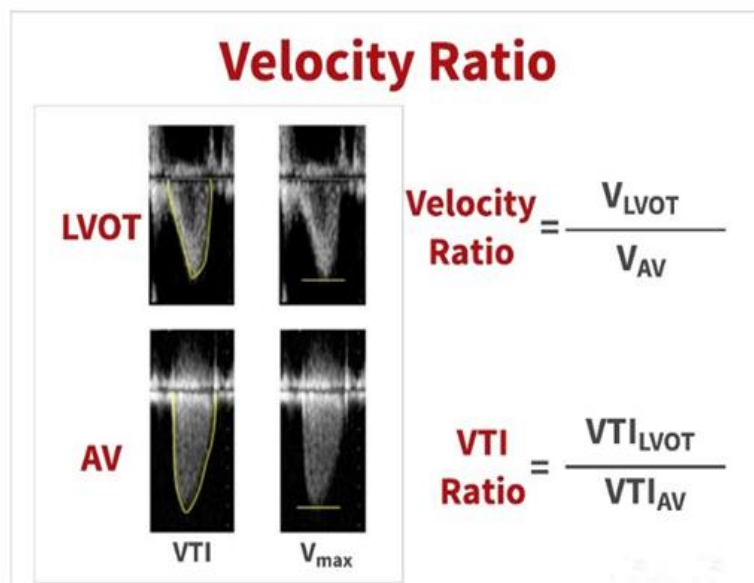
Аортна клапна площ (Aortic Valve Area)

Площта на аортната клапа се изчислява съгласно уравнението за непрекъснатост ($SV_{LVOT}=SV_{Ao}$). Ударният обем може да се изрази като произведение на площта на напречното сечение и интеграла скорост-време ($SV=CSA \times VTI$). Следователно, площта на аортната клапа (AVA) може да се изчисли като $CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT} / VTI_{Ao}$ [13,20]. Диаметърът на изходния тракт на лява камера се измерва в мезосистола от срез по дългата ос. VTI_{LVOT} се измерва с доплер с пулсова вълна от 5- или 3-камерен срез, а VTI_{Ao} се измерва с пулсов доплер от най-добрия прозорец. АС се счита за лека, ако AVA е $1,5-2$ cm², умерена ако е $1,0-1,5$ cm² и тежка, когато AVA $<1,0$ cm². Изчислението на AVA може да се индексира спрямо телесната повърхност (AVA индекс). В този случай праговете за класифициране на АС са както следва: лека $>0,85$ cm²/m², умерена $0,85-0,6$ cm²/m², тежка $<0,6$ cm²/m² [13,20]. По същия начин функционалната

площ на протезата на аортна клапа (ефективен клапен отвор/ effective orifice area – EOA) може да се изчисли и с уравнението за непрекъснатост. EOA индексирани спрямо телесната повърхност има изразено прогностично клинично значение. Стойностите на $EOAi < 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ показват наличие на несъответствие протеза-пациент (PPM), същото се приема за тежко, когато $EOAi < 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ [22].

Индексът на доплеровата скорост в покой Velocity Ratio/ Dimensionless velocity Index

Индексът на доплеровата скорост в покой (DVI, наричан още „безразмерен индекс“) е съотношението между интеграла време-скорост (TVI) в левокамерния изходен тракт (LVOT), спрямо този на потока през аортната клапа – не изисква изчисляване на площта на LVOT и може да помогне за оценката, когато другите параметри са двусмислени (фигура 2.) AC се счита за лека, ако DVI е в границите 0,5-1; умерена, ако 0,25-0,5 и тежка при стойност $< 0,25$. [22]

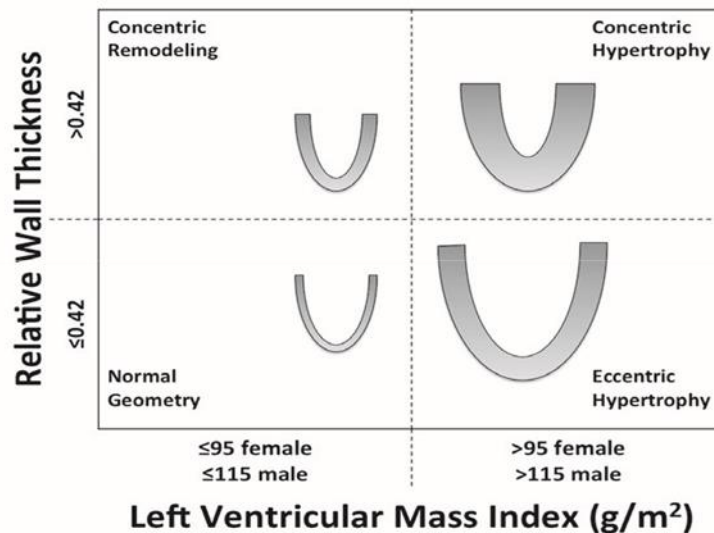


Фигура 2.

Геометрия на лявата камера

Повишеният трансортен импеданс на кръвния поток се компенсира от реактивна концентрична хипертрофия на лявата камера. Диаметърът на

камерата, дебелината на междуклапната преграда и задната стена се измерват чрез трансторакална ехокардиография и дават оценка за масата на лявата камера. Относителната дебелина на стената е производен параметър, който е полезен за разграничаване на концентрично ремоделиране, концентрична хипертрофия и ексцентрична хипертрофия [23,24](фигура 3.)



Фигура 3. Дефиниция на различни степени на вентрикуларно ремоделиране според индекс на левокамерна маса, относителна дебелина на стената и пол

[modified from MDMath, Canadian Society of Echocardiography - <http://csecho.ca/mdmath/?tag=lvm/lvmi>]

Функция на лявата камера

Систолната и диастолната функция на лявата камера е задължителна при оценка с ехокардиография на АС. Всъщност оценяването на аортната клапна стеноза е пряко свързано с кръвотока, генериран през клапата. Тежестта на стенозата може да бъде подценена в случай на намалена фракция на изтласкване. Това е случаят с така наречената нискодебитна нискоградиентна аортна клапна стеноза. Обикновено това се наблюдава в случай на $AVA < 1 \text{ cm}^2$, пикова скорост $< 4 \text{ m/sec}$ или среден градиент $< 40 \text{ mmHg}$ и $LVEF \leq 50\%$ [25]. Поради това за тези пациенти е показано провеждането на стрес ехокардиография с добутамин. Това изследване прави разлика между фиксирана аортна стеноза (значително увеличение на градиентите и скоростите

през клапата без увеличаване на клапната площ) и умерена стеноза (леко увеличение на градиентите и скоростите със значимо увеличение на клапната площ. DSE е интересен изследователски метод за оценка на протезна клапна функция като алтернатива на ехокардиографията с натоварване [26].

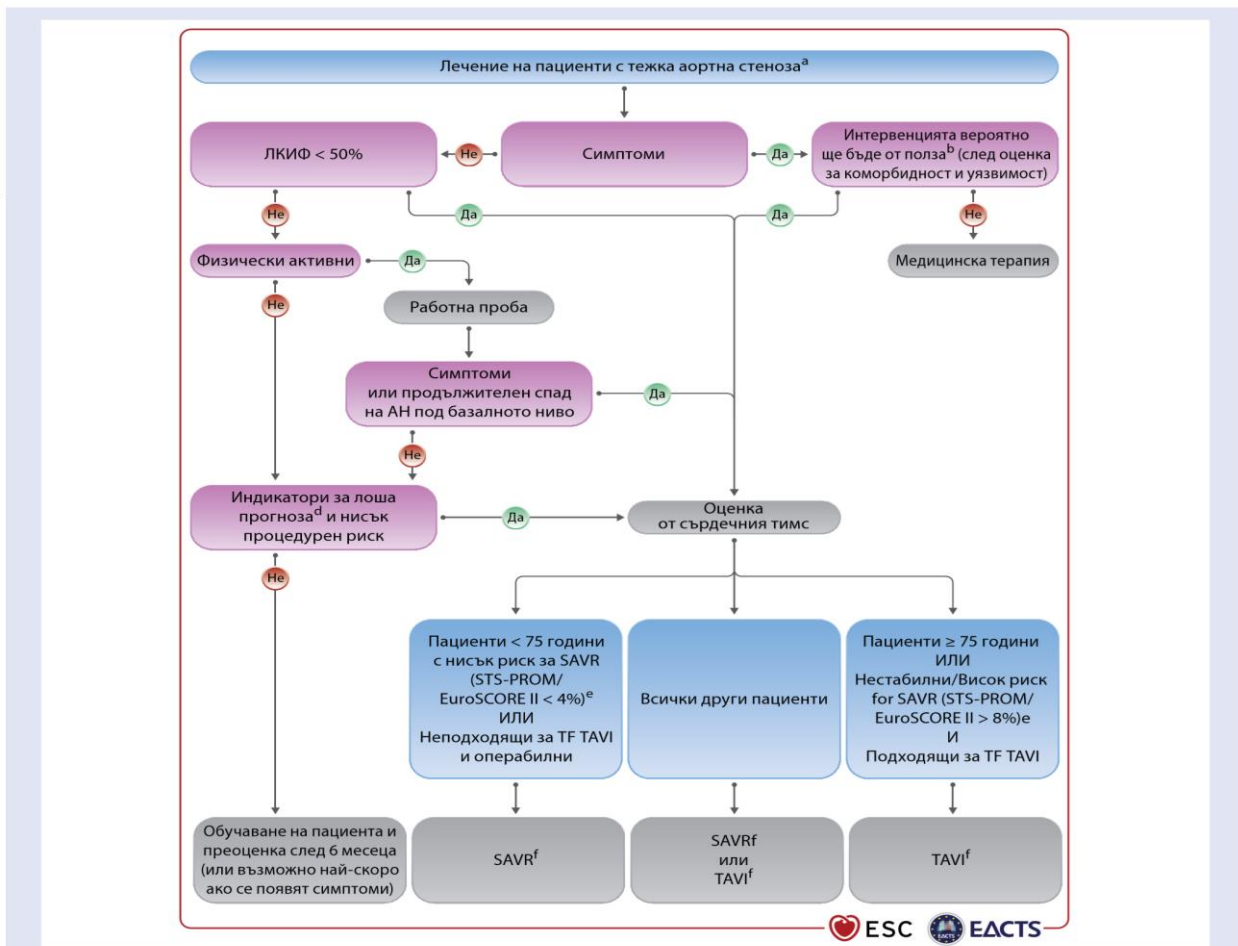
4. Естествен ход на заболяването

АС е прогресивно заболяване и изисква незабавно лечение след диагностициране. Обикновено само 10-15% от пациентите с аортна склероза развиват стеноза в течение на период от 2 до 5 години. Въпреки това, когато се диагностицира дори лека стеноза, прогресията до тежка обструкция е неизбежна, с очаквано увеличение на трансклапна скорост от 0,1 до 0,3 m/sec/година и увеличение на средния градиент от 3 до 10 mmHg/година, както и постоянно по степен намаляване на площта на клапата с 0,1cm²/година. [27] Пациенти с тежка стеноза, оставени само на медикаментозна терапия, имат лоша прогноза, с влошаване на симптомите и очаквана преживяемост от 2 години при 50% от заболелите, като на петата година живи остават само 20% от тях [28]. Приблизителният интервал от време след началото на симптомите до настъпване на внезапна сърдечна смърт е 2 години за пациенти със сърдечна недостатъчност, 3 години при наличие на синкоп и 5 години при пациенти с ангина [2]. Тези факти превръщат АС в заболяване, което изисква своевременно лечение, още след момента на поставяне на диагнозата дори преди поява на симптомите. Дългосрочните резултати на симптоматичните пациенти, подложени на хирургична смяна на аортна клапа са подобни на постигнатите след операция на асимптоматични пациенти. Обратно, резултатите от проследяването на асимптоматични пациенти с високостепенна АС, оставени на медикаментозна терапия и наблюдение показват сигнификантно влошена преживяемост, а най-незадоволителни са резултатите в групата на симптоматичните пациенти оставени без операция, на естествената еволюция на заболяването [3,4,21].

5. Индикации за лечение на аортна стеноза

Целите на оперативната интервенция при АС са облекчаване на симптомите, подобряване на функционалния капацитет и качество на живот, и разбира се удължаване продължителността на живота. Желаните ефекти от страна на лявата камера са подобрене на нейната функция и регресия на хипертрофията, с намаляване масата на камерната мускулатура. Показанията за интервенция на аортна клапа са обобщени в таблицата на фигура 4. според актуалното ръководство на EACTS. [20]

6. Препоръки и показания за интервенция при симптомна и безсимптомна аортна стеноза



Фигура 4: Лечение на пациенти с тежка аортна стеноза.

АН = артериално налягане; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ЛКИФ= левокамерна изтласкваща фракция; SAVR= хирургична смяна на аортна клапа; STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons предсказан риск от смърт; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация; TF= трансфеморален/а/о/и.

Тежката симптоматична АС има неблагоприятна прогноза и ранната интервенция е силно препоръчителна при всички пациенти. Единствените изключения са пациентите с тежки коморбидности, при които е малко вероятно интервенцията да подобри качеството на живот или преживяемостта. Подобни състояния са наличието на злокачествено заболяване в напреднал стадий, тежки мускулно-скелетни заболявания и др. Операцията се препоръчва и при безсимптомни пациенти с тежка АС и нарушена ЛК функция, както и при болните, които са безсимптомни при покой, но развиват симптоми по време на тест с натоварване. Оперативното лечение на безсимптомната тежка аортна стеноза все още е предмет на дискусии и крайното решение за интервенция изисква внимателна оценка на ползите и рисковете при всеки отделен пациент. За да се улесни решението за поведение, лечението на болните с АС е предмет на множество проучвания въз основа, на които се разработват модели за поведение. В таблица са представени последните коригирани препоръки за лечение на АС, публикувано през 2021 г. в съвместен документ от Европейското дружество по кардиология и Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия при пациентите със симптомна или безсимптомна АС.[20] В зависимост от нивото на доказателствата, индикациите се класифицират в три нива, като най-силно е първо, а пациентите с характеристики отговарящи на трето ниво на препоръка са с най-ниска степен на полза или дори контраиндицирани за оперативна корекция.

Препоръки върху показанията за интервенция при симптомна (А) и безсимптомна (В) аортна стеноза и препоръчан начин на интервенция (С)		
Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
А) Симптомна аортна стеноза		
Препоръчва се интервенция при симптомни пациенти с тежка аортна стеноза с висок градиент [среден градиент ≥ 40 mmHg, пикова скорост $\geq 4,0$ m/s и площ на клапата $\leq 1,0$ cm ² (или $\leq 0,6$ cm ² /m ²)]. ^{235,236}	I	B
Препоръчва се интервенция при безсимптомни пациенти с аортна стеноза с много нисък кръвоток (SVi ≤ 35 mL/m ²), нисък градиент (< 40 mmHg) и намалена фракция на изтласкване ($< 50\%$) и доказан (контрактилен) резерв на кръвотока. ^{32,237}	I	B
Интервенция трябва да се има предвид при симптомни пациенти с аортна стеноза с нисък кръвоток, нисък градиент (< 40 mmHg), с нормална фракция на изтласкване след внимателно потвърждение, че аортната стеноза е тежка (Фигура 3).	IIa	C
Трябва да се вземе предвид интервенция при симптомни пациенти с тежка аортна стеноза с нисък кръвоток, нисък градиент и намалена фракция на изтласкване без кръвоток (контрактилен) резерв, особено когато калциевото точкуване на СКТ потвърждава тежка аортна стеноза.	IIa	C
Интервенцията не се препоръчва при пациенти с тежки коморбидности, когато е малко вероятно интервенцията да подобри качеството на живот или да удължи преживяемостта > 1 година.	III	C
В) Безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза		
Интервенция се препоръчва при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и систолна ЛК дисфункция (ЛКИФ $< 50\%$) без друга причина. ^{9,238,239}	I	B
Интервенция се препоръчва при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и демонстриращи се симптоми при физическо натоварване.	I	C
Интервенция трябва да се вземе предвид при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и систолна ЛК дисфункция (ЛКИФ $< 55\%$) без друга причина. ^{9,240,241}	IIa	B
Интервенция трябва да се вземе предвид при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и продължително понижаване на кръвното налягане (> 20 mmHg) по време на работна проба.	IIa	C
Интервенция трябва да се има предвид при безсимптомни пациенти с ЛКИФ $> 55\%$ и нормална работна проба, ако процедурният риск е нисък <ul style="list-style-type: none"> • Тежка калцификация на клапата (в идеалния случай оценена чрез СКТ) и Vmax прогресия $\geq 0,3$ m/s/година.^{164,189,243} • Значително повишени нива на BNP (> 3 пъти нормалният диапазон, коригиран по възраст и пол), потвърдени от повторни измервания и без друго обяснение.^{163,171} 	IIa	B
С) Начин на интервенция		
Интервенциите на аортната клапа трябва да се извършват в центрове за сърдечни клапи, които декларират своята местна експертиза и данни за резултатите си, имат активни програми по интервенционална кардиология и кардиохирургия на място и структуриран колаборативен подход на сърдечния си тим.	I	C
Изборът между хирургична и транскатетърна интервенция трябва да се основава на внимателна оценка на клиничните, анатомичните и процедурните фактори от сърдечния тим, като се претеглят рисковете и ползите от всеки подход за всеки отделен пациент. Препоръката на сърдечния тим трябва да се обсъди с пациента, който може след това да направи информиран избор на лечение.		
SAVR се препоръчва при по-млади пациенти, които са с нисък хирургичен риск (< 75 години ^f и STS PROM/EuroSCORE II $< 4\%$), ^{g,f} или при пациенти, които са операбилни и неподходящи за трансфеморална TAVI. ²⁴⁴	I	B
TAVI се препоръчва при по-възрастни пациенти ≥ 75 години или при тези, които са с висок риск (STS PROM/EuroSCORE II ^f $> 8\%$) или неподходящи за операция. ^{197-206,245}	I	A
SAVR или TAVI се препоръчват за останалите пациенти, според индивидуалните клинични, анатомични и процедурни характеристики. ^{202-205,207,209,210,212f,g}	I	B
Нетрансфеморална TAVI може да се вземе предвид при пациенти, които са неоперабилни и неподходящи за трансфеморална TAVI.	IIb	C
Балонната аортна валвотомия може да бъде взета предвид като мост към SAVR или TAVI при хемодинамично нестабилни пациенти и (ако е осъществимо) при тези с тежка аортна стеноза, които изискват спешна високорискова NCS (Фигура 11).	IIb	C
Д) Едновременна операция на аортна клапа по време на друга операция на сърдечна/възходяща аорта		
SAVR се препоръчва при пациенти с тежка аортна стеноза, подложени на КАБГ или хирургична интервенция на възходящата аорта или друга клапа.	I	C
SAVR се препоръчва при пациенти с тежка аортна стеноза, подложени на КАБГ или хирургична интервенция върху възходящата аорта или друга клапа. SAVR трябва да се има предвид при пациенти с умерена аортна стеноза, подложени на КАБГ или хирургична интервенция на възходящата аорта или друга клапа след обсъждане в сърдечния тим.	IIa	C

Таблица 1.

7. Избор на метод за лечение при пациенти с аортна стеноза

Към момента пациентите с АС подлежат на хирургичната замяна на аортната клапа (SAVR) или транскатетърното имплантиране на аортна клапа (TAVI), това са два допълващи се варианта за лечение, които позволиха значително увеличаване на общия брой лекувани болни, особено през последната декада.

И двете методики са с изразена полза, но всяка от тях носи специфичен собствен риск, който в крайна сметка трябва да бъде основния критерий, при окончателния избор на метод за лечение. Честотите на съдовите усложнения, нуждата от постоянен пейсмекър и паравалвуларната регургитация са съществено по-високи след TAVI, докато тежката хеморагия, остро бърбечно увреждане и новопоявилото се предсърдно мъждене (ПМ) са по-чести след SAVR. Въпреки, че риска от паравалвуларна регургитация беше намален с въвеждането на нови поколения транскатетърни сърдечни клапи, нуждата от имплантиране на пейсмекър поради атриовентрикуларен блок в проводимостта и/или новопоявилите се ляв бедрен блок остава с висока честота и може да имат дългосрочни последствия.

Повечето подложени на TAVI пациенти имат бързо възстановяване, кратък болничен престой и бързо се връщат към нормални дейности. Въпреки тези предимства, в световен мащаб съществуват големи различия в достъпа до процедурата, в следствие на високите разходи за самите протези и нива на здравни ресурси в различните осигурителни системи. Аортната стеноза е хетерогенно разпространено състояние и изборът на най-подходящата интервенция трябва да бъде обмислен внимателно от сърдечния тим при всеки отделен пациент, вземайки предвид индивидуалните му особености като възраст, очакваната продължителност на живота, коморбидности (включително уязвимост и общо качество на живот, анатомични и процедурни характеристики, както и релативните рискове от SAVR и TAVI и дългосрочните им резултати, издръжливостта на клапната протеза, осъществимостта на трансфеморалния достъп за TAVI, локалния опит и очаквания клиничен изход. Тези фактори трябва да бъдат обсъдени и с пациента и неговото семейство, за да се даде възможност за информиран избор на лечение.

Таблица 6: Клинични, анатомични и процедурни фактори, които влияят върху избора на метод на лечение при даден пациент

	В полза на	В полза на
	TAVI	SAVR
Клинични характеристики		
По-нисък хирургичен риск	-	+
По-висок хирургичен риск	+	-
По-млада възраст ^a	-	+
По-голяма възраст ^a	+	-
Предшестваща сърдечна хирургия (особено непокътнат коронарен артериален байпас с риск от засягане по време на повторна стернотомия)	+	-
Тежка уязвимост ^b	+	-
Активен или суспектен ендокардит	-	+
Анатомични и процедурни фактори		
TAVI е осъществима чрез трансфеморален достъп	+	-
Трансфеморалният достъп е предизвикателен или невъзможен, а SAVR е осъществима	-	+
Трансфеморалният достъп е предизвикателен или невъзможен, а SAVR не се препоръчва	+c	-
Проследствия от облъчване на гръдния кош	+	-
Порцеланова аорта	+	-
Голяма вероятност за тежко несъответствие на протезата на пациента (AVA <0,65 cm ² /m ² BSA)	+	-
Тежка гръдна деформация или сколиоза	+	-
Размерите на аортния пръстен са неподходящи за наличните устройства за TAVI	-	+
Бикуспидна аортна клапа	-	+
Морфологията на клапата е неблагоприятна за TAVI (например висок риск от коронарна обструкция, поради ниски коронарни остии или тежка калцификация на платната/ЛКИТ)	-	+
Тромб в аортата или ЛК	-	+
Съпътстващи сърдечни заболявания, изискващи интервенция		
Значителна многосъдова КАБ, изискваща хирургична реваскуларизация ^d	-	+
Тежка първична митрална клапна болест	-	+
Тежка трикуспидална клапна болест	-	+
Сигнификантна дилатация/аневризма на аортния корен и/или възходящата аорта	-	+
Септална хипертрофия изискваща миектомия	-	+

AVA = аортна клапна площ; BSA = площ на телесната повърхност; КАБ = коронарна артериална болест; ESC = Европейско кардиологично дружество; ЛК = лява камера/ левокамерен/а/о/и; LVOT = левокамерен изходен тракт; SAVR = хирургична смяна на аортната клапа; TAVI = транскатетърна имплантация на аортна клапа.

Интегрирането на тези фактори дава насоки за решението на сърдечния тим (показан и за интервенция са дадени в таблицата с препоръки върху показанията за интервенция при симптомна и безсимптомна аортна стеноза и препоръчан начин на интервенция).

^a Очакваната продължителност на живота е силно зависима от абсолютната възраст и уязвимостта, различава се при мъжете и жените и може да бъде по-добър ориентир от възрастта. Съществува голямо разнообразие в цяла Европа и другаде по света (<http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017>).

^b Тежка уязвимост = >2 фактoрасъгласно индекса на Katz⁵⁹ вижте точка 3.3 за допълнително обсъждане). ^c През не-трансфеморален подход.

^d Според Показания на ESC 2019 за диагностика и лечение на хронични коронарни синдроми.

Таблица 2.

Клиничните анатомични и процедурни фактори, които влияят върху избора на метод на лечение при пациенти с АС са представени в таблица 2. [20]

8. Медикаментозна терапия

Никакви медикаментозни терапии не оказват влияние върху естествената еволюция на АС. Статините (които показаха благоприятни ефекти в предклиничните проучвания) не повлияват прогресията на заболяването, а клиничните проучвания, насочени към метаболитните пътища на калция, продължават. Пациенти със сърдечна недостатъчност, които не са подходящи (или чакат) SAVR или TAVI, трябва да бъдат лекувани в съответствие с Препоръките за сърдечна недостатъчност на ESC. Инхибиторите на ангиотензин конвертиращият ензим (ACEI) са безопасни при АС (при условие, че АН се следи внимателно) и може да имат благоприятен ефект върху миокарда преди появата на симптоми и/или след TAVI или SAVR. Съпътстващата хипертония трябва да се лекува, за избягване на допълнително тензионно натоварване върху ЛК, но антихипертензивните лекарства (особено когато са вазодилататори) трябва да се титрират внимателно, за избягване на симптоматична хипотония.

9. Оценка на риска при лечение на аортна стеноза. Стратификация и фактори, влияещи на резултата от лечението

9.1 Стратификация на риска и хирургични скорови системи

Прогностичната оценка на риска от лечение на пациент с АС е важен инструмент при вземането на решение. За да се обективизира индивидуалния риск през последното десетилетие в кардиохирургията бяха въведени няколко скорови системи, които бързо се превърнаха в удобен и точен измерител на прогнозния риск и при пациентите, индицирани за лечение на АС. Скоровите системи са продукт на статистически алгоритъм, който позволява да се характеризира индивидуалния риск като числов израз, процент на очакваната смъртност и заболяемост при извършване на конкретна интервенция. Освен като инструмент, подпомагащ вземането на решения за лечение, тези системи се използват при извършване на консултации и при научни изследвания. Настоящите международни ръководства за поведение препоръчват най-високо ниво на индикация, използването на системите за оценка на риска по време на процеса на вземане на решение за интервенция при пациенти с тежка АС [13].

Идеалната система за оценка на риска трябва да има добра дискриминация и да бъде точно калибрирана. Дискриминация е способността да се прави разлика между пациенти с висок и нисък риск. Калибрирането означава степен на съвпадение между наблюдаваните и прогнозираните резултати. Европейската система за оценка на сърдечния оперативен риск (EuroSCORE II) и скоровият показател на Дружеството на гръдните хирурзи (STS score) в момента са най-използваните показатели за прогнозиране на оперативна смъртност след сърдечна операция при възрастни.

EuroSCORE II е естествената еволюция на Logistic EuroSCORE. Той е получен, чрез статистическа обработка на резултатите от голяма база данни, включваща 22381 последователно оперирани пациенти, в 154 болници от 43 страни по време на 12-седмичен период на наблюдение (от май до юли 2010 г.). Във вътрешно проучване за валидиране, EuroSCORE II осигури добра дискриминация и калибриране [30]. Кохортата за валидиране на алгоритъма беше съставена от данните на 5553 пациенти [31]. Системата е предназначена за прогнозиране на оперативна смъртност и предоставя риска за очаквана 30-дневна смъртност като процент, независимо за вида на самата процедура. Въпреки широкото навлизане на показателя и ежедневното му използване в множество от кардиохирургичните структури, едно сравнително ново външно валидиращо проучване публикувано от Varili и колеги показва, че EuroSCORE II има добра дискриминация, но показва определени недостатъци на калибрацията при пациентите с висок риск [32].

Системата на Дружеството на гръдните хирурзи (STS score) е непрекъснато актуализиран алгоритъм, който се извлича от данните, събрани от няколко северноамерикански институции на база на поддържаната от база данни. Този инструмент е предназначен за прогнозиране на оперативна заболеваемост и смъртност. Предоставя три различни модела на риска (изолирана аорто-коронарна байпас хирургия, клапна хирургия, клапна хирургия + коронарна хирургия) с вътрешно разграничение между пластика на митралната клапа или митрално клапно протезиране, в общо 7 рискови модела [33]. Вътрешните доклади на Дружеството на гръдните хирурзи (Society of Thoracic Surgeons) признават, че като EuroSCORE II, STS показателят има добра дискриминация, но показва неточно калибриране в групата на високорисковите пациенти [34].

И двете системи дефинират смъртността, настъпила в рамките на 30 дни след операцията на базата на достъпни данни от поддържаните от тях регистри. Това позволява лесното извършване на сравнителни проучвания за оценка външно валидиране, и тестване на способността на двата показателя за дискриминация и обективността на тяхната калибрация. Скорошен мета-анализ от Biancari et al показва, че както EuroSCORE II, така и STS score са надеждни рискови модели за оценка на оперативната смъртност при пациентите с тежка АС. По-конкретно, EuroSCORE II е най-точният модел при нискорискови пациенти, които са идеални кандидати за хирургична смяна на аортна клапа. Авторите установиха, че очакваната смъртност обикновено е надценена при хирургично лечение и подценена при пациенти за TAVI [35]. Kuwaki et al. също установиха, че EuroSCORE II има добро калибриране за нискорискови пациенти, и подценяване на очакваната оперативна смъртност при високорисковите пациенти. От друга страна, STS score демонстрира по-добро калибриране за високорискови пациенти, но надценена смъртност при пациентите с нисък риск [36]. Подобени са и изводите на Wang et al. според, които STS score има по-добро калибриране за пациентите с много висок рисков профил [37]. Тези публикации показват необходимостта от допълнително прецизиране, на съотношението полза/риск основано не само на резултатите получени със скоровите системи по време на консултиране на пациенти с тежка АС. Например, когато се избира подходящо лечение за такива пациенти и се изчислява хирургичния риск, той неизменно е висок при по-възрастните, поради наличието на множество съпътстващи заболявания. Въпреки това, Tralhão et al доказаха, че както EuroSCORE II, така и STS score са добре калибрирани в тази кохорта пациенти [38]. И накрая, що се отнася до аортно клапно протезиране при реоперации, Holinski et al съобщавиха, изключително добра дискриминация и калибриране за EuroSCORE II в сравнение с logistic EuroSCORE и STS score. Освен това тези автори предлагат EuroSCORE II риск от 10% за праг при предлагане на процедури, алтернативни на хирургичните повторни операции, каквато е TAVI клапа- в- клапа [39]. Обратно, на останалите изследователи Anselmi et al. предоставиха доказателства, че и трите модела надценяват риска от оперативна смъртност при повторна операция върху аортната клапа [40].

Обобщено, съществуват стабилни доказателства, според които убедено може да се твърди, че EuroSCORE II и STS score са надеждни показатели за

стратификация на риска при пациентите с тежка АС. Въпреки това, значителен брой многоцентрови проучвания изтъкват нуждата от включването на пациенти с по-широк профил на различни съпътстващи заболявания и рискови фактори за оптимизиране на калибрацията. Това ще допринесе за по-точното разделяне на групите пациенти, които биха имали по-голяма полза и по-добри резултати след извършване на хирургична замяна на клапата, спрямо транскатетърната процедура или медикаментозната терапия .

9.2 Коронарна артериална болест

Съпътстващата коронарна артериална болест е честа находка при пациентите с АС. Заболяването засяга приблизително 58% от населението в развитите държави [41]. Тази популация има и други тежки съпътстващи заболявания, които значително увеличават оперативния риск. Shibayama et al съобщават за допълнително повишен риск от смъртност при нелекуваните пациенти и със съпътстваща коронарна болест [41]. Последните ръководства препоръчват комбинираното едномоментно лечение и на двете патологии, но клиничната практика нерядко показва една различна реалност. Di Gioia et al. в наскоро публикувано изследване, демонстрираха значително подобрене на дългосрочната преживяемост, при добавяне на коронарен артериален байпас (CABG) към аортното клапно протезиране. Когато не е извършена подобна комбинирана процедура, допълнителната перкутанна коронарна интервенция или дори самостоятелно изпълненото SAVR се свързва с подобрене в следпроцедурната преживяемост спрямо случаите оставени на консервативно поведение само с медикаментозна терапия [43]. Thalji et al съобщават за опита си в Mayo Clinic върху 1308 последователно оперирани пациенти с придружаваща коронарна артериална патология по време на АКП между 2001г. и 2010г. Оперативната смъртност е сходна между групите с AVR- 3,0% и комбинацията от SAVR+CABG 2,9%, $p=0,90$. Дългосрочното проследяване обаче, показва, че 5- и 8-годишната преживяемост е по-висока сред пациентите, получили и CABG, с коефициент на риск от 0,62 (95% CI 0,49-0,79, $p<0,001$). Всички подобни проучвания доказват, че реваскуларизацията осигурява предимство в по-дълга преживяемост при пациенти с коронарна артериална болест, подложени на SAVR [44]. Тези констатации бяха потвърдени и в

проучвания при по-възрастни хора, където няколко автори съобщават за по-дълга преживяемост при проследяване, въпреки повишения риск на ранни следоперативни усложнения [45–47]. При комбинирана оперативна интервенция, включваща SAVR и аорто-коронарна байпас хирургия, пациентите с двуклонова или триклонова болест имат значително по-висок риск от ранни следоперативни усложнения, без разлика в наблюдаваната преживяемост при едногодишно проследяване [48]. Скорошен мета-анализ на 176 проучвания, включващи 683 286 пациенти, демонстрира повишаване на периоперативната смъртност при съпътстваща CABG (5,5% срещу 3,3%, $p < 0.001$) [49]. Влиянието на коронарната артериална болест върху ранния и дългосрочен резултат при пациенти, подложени на TAVI също е спорно [50] и за по конкретна оценка са нужни повече проучвания, които ще позволят избор на най-добрите опции за лечение при високорискова група от пациенти.

9.3. Левокамерна хипертрофия

Хипертрофията на лява камера е компенсаторен механизъм развиващ се в отговор на увеличеното тензионно обременяване при пациентите с тежка аортна стеноза. Първоначално хипертрофията уравнива повишения стрес върху стената, дължащ се на повишеното следнатоварване. В крайна сметка, хипертрофията прогресира до необратима фиброза със значително нарушение както на систолната, така и на диастолната функция на ЛК [51]. Хипертрофията на ЛК е идентифицирана като независим предиктор за повишена заболеваемост и смъртност при проследяване. Gerds et al установиха 12% увеличение на риска от настъпване на големи сърдечно-съдови инциденти, 28% за исхемични сърдечно-съдови събития, 34% за смъртност от сърдечно-съдови заболявания и 23% смъртност от сърдечна недостатъчност в изследване, включващо 1656 асимптоматични пациенти с лека до умерена АС и развитие на ЛК хипертрофия [52]. След като се установи необратимо миокардно увреждане и развитие на фиброза, шанса за регресия на левокамерната маса след SAVR се редуцира значително. Тази констатация оказва изразено влияние върху ранната преживяемост, както и върху риска от сърдечно-съдови събития при по-дългосрочно проследяване [53]. От хирургична гледна точка, добрата кардиопротекция на хипертрофичните камери по време на операция винаги е

била предизвикателство, тъй като увеличената вентрикуларна маса е основна причина за неоптимална кардиоплегия. Тези резултати изтъкват нуждата от извършване на допълнителни, по-прецизни методи за диагностика (напр. разширен ехокардиографски анализ, сърдечно-съдов магнитен резонанс, компютърна томография и дори PET/CT), които позволяват по-прецизно идентифициране на пациентите с по-висок риск от следоперативни сърдечно-съдови инциденти и по този начин ще позволят допълнително прецизиране на точния момент за извършване на операцията и изобщо за цялостното терапевтично поведение при пациентите с тежка, показана за лечение АС [54–56].

9.4 Заболяване на митралната клапа

Ремоделирането на лявата камера, възникващо при аортна стеноза, често води до развитие на различна по степен функционална митрална регургитация [57]. Дали митралният порок трябва да се лекува по време на SAVR все още е тема на дебат и засега тази нужда се определя въз основа на самата степен на митрална регургитация. Schubert et al съобщават за минимално или дори липсващо редуциране на нелекуваната митрална регургитация по време на 5-годишно проследяване, като 17% от пациентите запазват митралната си регургитация до предоперативни стойности или дори увеличават нейния магнитуд. В това проучване оставената без лечение съпътстваща умерена митрална регургитация не показва корелация със смъртността при проследяване, но в групата от пациенти с лекостепенна митрална регургитация се установява тенденция към подобряване на преживяемостта. Подобни резултати предполагат уместността на по-агресивен подход при пациентите с умерена и по-висока по степен функционална митрална регургитация [58]. Coutinho et al. доказаха, че пациентите, които са претърпели съпътстваща операция на митралната клапа, отбелязват по-добър клиничен резултат при проследяване (лекувани 82,3% спрямо нелекувани 67,4%, $p=0,011$). Те демонстрираха и, че предоперативно предсърдно мъждане и по-висока степен на митрална регургитация при изписване са независими предиктори за персистираща митрална регургитация в дългосрочен план. Особено важно

заклучение е факта, че персистираща митрална регургитация при изписване има значително влияние върху отдалечената преживяемост($p=0,001$). Съответно може да се предположи, че пациентите с предоперативно предсърдно мъждене трябва да получат съпътстващо лечение на функционална митрална регургитация [59]. Въпреки тези и други подобни публикации, все още няма категорични доказателства, които коректно да индицират необходимостта от лечение на съпътстваща митрална регургитация. Скорошен систематичен преглед показва ,че левокамерната дисфункция, наличието на предсърдно мъждене и уголемяване на лявото предсърдие са фактори, пряко свързани с прогресията на митралната регургитация в дългосрочен план. Авторите не откриват категорични доказателства, подкрепящи директното отрицателно въздействие на остатъчната митрална регургитация върху късната преживяемост [60]. Европейските препоръки предлагат, че реконструкция на митралната клапа при вторична умерена митрална регургитация може да се разглежда като опция за пациентите, подложени на сърдечна операция по друга причина, с клас индикация IIB и при ниво доказателственост C [13]. Следователно, наличието на митрално заболяване предполага извършването на допълнителен анализ при всеки отделен пациент и идентификация на тези пациенти, които могат да имат по-голяма полза, въпреки повишения риск от двуклапна операция (напр. коморбидност, очаквана преживяемост, обширна калцификация на митралния анулус и др.).

При съпътстваща митрална стеноза обаче подхода е различен. Въпреки, че през последните години се наблюдава значително намаляване на ревматичната етиология, все още остава значим броя на пациентите с дегенеративна клапна стеноза и калцификация. Независимо от етиологията, стенозата на митралната клапа изисква сериозно обмисляне и препоръка за интервенция върху двете клапи. Според препоръките, в случаите когато митралната стеноза е дори само умерена (площ на митралната клапа 1,6-2,0 cm^2), съпътстващо митрално клапно протезиране трябва да се обмисли като допълнителна процедура, при наличие на категорични индикации за друга сърдечна операция каквато е AC (IIB –LOE C) [13].

9.5. Функционална трикуспидална инсуфициенция и пулмонална хипертония

Взаимозависимостта на лявата и дясната камера не се нуждае от доказателства. В случаите, когато дилатацията на ЛК причини изместване на септалния деснокамерен папиларен мускул, говорим за функционална трикуспидална инсуфициенция, генерирана от процеси в ЛК [61,62].

Няколко доклада демонстрират, отрицателното въздействие върху дългосрочната преживяемост при наличие на трикуспидалната регургитация >2+ при пациенти с тежка АС [63–65]. Логично е да се предположи, че съпътстващото извършване на пластика на трикуспидалната клапа в хода на SAVR има потенциал да подобри дългосрочната преживяемост в тази интересна кохорта от пациенти.

По отношение на белодробната хипертония, в литературата има изобилие от доказателства, че пациентите, оставени без лечение, демонстрират значително по-ниска преживяемост. Извършването на интервенция, целяща облекчаване на АС, не трябва да се пренебрегва въпреки повишения риск, защото има потенциал да ограничи прогресията на пулмоналната хипертония и да увеличи продължителността на живот при лекуваните пациенти [66,67]. В допълнение, Zlotnick et al. съобщават за 6,9 пъти повишен риск от следоперативна вътреболнична смъртност при наличие на предопертивна стойност на белодробното артериално налягане ≥ 60 mmHg. [68]. Следователно при подобна находка в допълнение към известна тежка АС, с предимство трябва да бъдат препоръчвани по-малко инвазивните процедури- балонна валвулопластика или TAVI.

9.6 Порцеланова аорта

В случаите на силно калцифицирана възходяща аорта, известна като порцеланова аорта, SAVR е истинско техническо предизвикателство, поради риска при клампаж на аортата, най-вече от настъпване на емболичен инцидент. Описани са няколко метода, които могат да позволят осъществяването на интервенцията, напр. използването на циркулаторен арест и дълбока хипотермия, протезиране на възходящата аорта, но всички тези опции носят

значителен риск и гарантират повишаване на ранната следоперативна смъртност и заболяемост [69]. При някои от тези случаи SAVR с безшевни биопротези може да се счита за спасителна процедура, особено в случай на недиагностициран предварително калцифициран аортен корен [70]. Експертен консенсус от преди няколко години, препоръчва използването на безшевни клапи за SAVR, като метод на първи избор в случаи на порцеланова аорта или при реоперации с калцифициран хомографт или клапни протези без стент. Безшевната протеза Perceval е особено полезна в тези случаи поради елементарната си техника на имплантиране, изискваща минимална манипулация в корена на аортата [9]. Циркулаторният арест поради невъзможност за аортен клампаж е обаче свързан с 3 до 4 пъти по-висок риск от неврологични инциденти и оперативна смъртност, особено при пациенти над осемдесет години [71]. Затова при пациентите с АС и дифузна аортна калцификация се препоръчва предоперативното извършване на компютърна томография. След внимателна оценка в сърдечния екип, такива пациенти вероятно биха били добри кандидати за TAVI [13].

9.7 Малък аортен анулус и несъответствие пациент- протеза

Протезирането на аортната клапа при пациенти с малък аортен корен винаги носи риск от ятрогенна следоперативна аортна стеноза. Индексираната спрямо телесната повърхност стойност на EOA $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ се счита за граница, предполагаща висок риск от несъответствие между протезата и пациента (PPM) [22]. Това се случва нередко, не само след имплантиране на механични, но дори и при използването на стандартни биопротези, които би трябвало да имат достатъчен EOA. Въпреки, че You et al доказаха липса на влияние на PPM, както върху ранните така и върху 10-годишните резултати относно преживяемостта при SAVR със стандартни биопротези [72]. Dayan et al предполагат интересното заключение, че PPM може да бъде по-скоро маркер за наличие на съпътстващи заболявания- напреднала възраст, бъбречна недостатъчност, диабет, от колкото независим рисков фактор, водещ до повишена заболеваемост и смъртност [73]. А преди по-малко от десет години, Concistrè et al доказаха, че PPM не влияе върху преживяемостта при по-възрастни пациенти, което

предполага, че по-агресивните хирургични стратегии (уголемяване на корен или заместване на корен) не са оправдани в тази високорискова кохорта от пациенти [74]. Сред всички налични биопротези преди повече от 20 години се въведоха и протезите без стент, тяхната имплантация се свързва с по-голям ЕОА и с по-добро вентрикуларно ремоделиране при проследяване [75,76]. Но хирургичната техника за тяхното монтиране обиковено отнема много време, и излага по-възрастните пациенти с повече съпътстващи заболявания на повишен риск от оперативна намеса поради увеличеното време в кардиопулмонален байпас и клампаж на аортата, което е съизмеримо с времето необходимо за извършване на процедура за разширяване корена на аортата. Допълнително някои специфични технически изисквания при монтажа на тези протези увеличават риска от субоптимална функция на клапата в следоперативния период, в литературата могат да се открият не малко публикации доказващи риск от бърза протезна дегенерация, все сериозни фактори, които станаха причина тяхното използване в ежедневната практика като цяло да остане ограничено. Точно тези рискове са редуцирани при използване на безшевните клапи, които заради комбинацията от безшевна технология с хемодинамични характеристики на клапи без стент, се превърнаха в ключово решение за пациентите с малки аортни пръстени [77–79].

9.8 Предсърдно мъждене

Предоперативното предсърдно мъждене не е необичайно при пациенти с тежка форма на АС. Появата му е в границите между 17,5% [80] и 25,8% [81], а честота му нараства с възрастта. Скорошен анализ на подгрупи в проучването ROCKET-AF демонстрира, че предоперативното предсърдно мъждене повишава риска от смъртност по всякаква причина (11,22 събития на 100 пациенто-години) и заболяемост (10,84 събития на 100 пациенто-години) при пациенти с тежка АС, които са оставени на консервативна терапия [82]. Подобни са и заключенията на Levy et al които доказаха, че предоперативното предсърдно мъждене е свързано с 2,31 по-висока смъртност дори след извършването на SAVR [80]. Следователно, съществуват стабилни доказателства, че предоперативното предсърдно мъждене представлява значителен рисков

фактор за повишена постоперативна заболеваемост и смъртност, и при индикация за хирургия, добавянето на антиаритмична процедура, никога не трябва да се пренебрегва.

9.9 Напреднала възраст

Значителните подобрения в лекарствените и интервенционални терапии доведоха до нарастващ брой пациенти в напреднала възраст, насочвани за кардиохирургия. Скорошно проучване показва, че 22,8% от пациентите над 80 години имат АС, като при 5,8% тя е тежка и изисква лечение [83]. Осемдесетгодишните представляват ясно дефинирана високорискова подгрупа, тъй като тяхното функционално състояние е силно повлияно от множество съпътстващи заболявания. Въпреки това SAVR е валидна опция и при възрастни хора [84-86]. Carrabianca et al съобщават за оперативна смъртност от 4,5% сред 264 осемдесетгодишни, подложени на SAVR. Независими предиктори на са били спешна операция, време на кардиопулмонален байпас и възраст. Пациентите, изписани от болницата, са имали подобна преживяемост спрямо сравнима по възраст и пол популация с АС, която не е третирана [87]. Shresta et al доказаха, че използването на биопротезата Perceval при пациенти на възраст ≥ 75 години и с малки аортни пръстени значително намалява продължителността на кардиопулмоналния байпас, и подобрява ранните следоперативни и средносрочни резултати, спрямо група при която са използвани конвенционални протези. Тези и други подобни доказателства, в комбинация с лесната и с разширени възможности имплантация, особено чрез минимално инвазивен подход, има потенциала допълнително да подобри постоперативните резултати в тази високо рискова популация [78].

Още по-висок периоперативен риск имат пациентите над 80 години, които имат показания за реоперация или наличие на коронарна болест, изискваща оперативна реваскуларизация [88;89]. Един актуален мета-анализ показва, че общата ранна следоперативна смъртност при пациентите на възраст ≥ 80 години, подложени на изолирана AVR е 6,7 % [85] и от 9,7% при комбиниране на AVR и CABG [86]. Следователно интервенционалните терапии представляват валидна алтернатива на операцията за тези пациенти [90], [91,92].

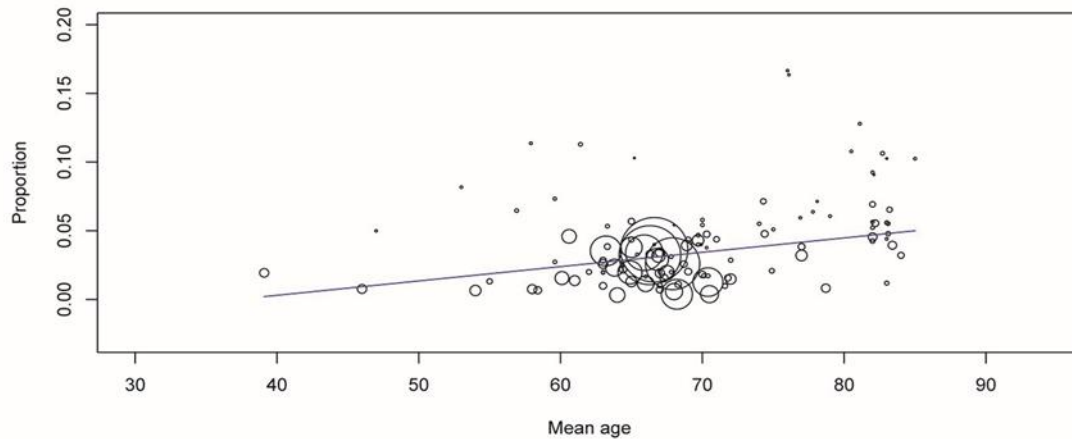


Fig. 3. Early mortality increases with age in patients undergoing isolated AVR (Biancari et al (2014) [48]).

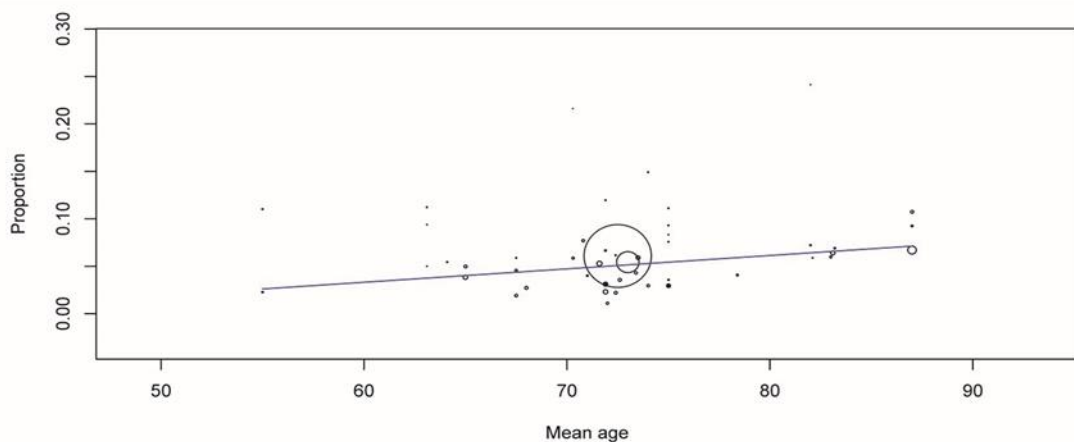


Fig. 4. Early mortality increases with age in patients undergoing AVR and CABG (Biancari et al (2014) [48]).

Фигура 5.

9.10 Различия, свързани с пола

Въпреки сходната клинична изява и еволюция, няколко проучвания показват наличие на разлика между мъже и жени по отношение на морфологичните аспекти на аортната клапа, както и в процесите на ремоделиране при повишено следнатоварване [93,94]. Мултидисциплинарен екип от Mayo Clinic демонстрира, че отлагането на калций, както и теглото на

аортните клапи при изследваните жени е по-ниско, въпреки подобните по клинична тежест симптоми на АС, спрямо сравнима популация съставена от мъже [93]. Dobson et al. доказаха наличие на различни модели на вентрикуларно ремоделиране при мъжете и при жените. По-специално, при жените обикновено се развива концентрична хипертрофия и бързо се реализира диастолна дисфункция с малка вентрикуларна кухина, докато при мъжете ексцентричната хипертрофия е по-често наблюдавана и при тях е по-вероятно развитието на систолна недостатъчност. Тези макроскопски находки корелират със специфични хистологични модели, подробно описани в публикацията. Мъжките сърца развива значително по-изразена фиброза, с по-високо натрупване на колаген и металопротеиназа в интерстициума на миокарда [94]. Резултатите от регистъра OBSERVANT показват, че женският пол е независим предиктор за повишена 30-дневна оперативна смъртност [95] и заболяемост (кръвопреливане, състояние на нисък дебит, остра бъбречна недостатъчност и по-високи градиенти през клапата) след SAVR [96]. Допълнително женския пол е предиктор за повишен риск от развитие на PPM. Всички тези доказателства изтъкват силно нуждата от диференциран на база полова принадлежност подход при вземане на решения за лечението на пациентите с АС.

9.11. Нискодебитна нискоградиентна аортна стеноза

АС с нисък дебит и нисък градиент е специфична форма на АС, типична за пациентите с понижена левокамерна функция или тежка хипертрофия и нисък ударен обем. Обикновено тези пациенти имат и повече съпътстващи заболявания и като комбинацията между тях и влошената левокамерна функция причинява изключително високо нарастване на прекия им оперативен риск [25]. Множество мултицентрови доклади показват, че и за тази група пациенти SAVR се свързва с подобрена преживяемост спрямо консервативната терапия. Независими предиктори за повишена оперативна смъртност са нуждата от извършване на миокардна реваскуларизация, нисък предоперативен среден градиент и липса на контрактилен резерв [97,98]. Въпреки, че тези наблюдения са извършени в периода от 1990 до 2005 г (смъртност 20% между 1990-1999 г., 10% между 2000 г. и 2005 г.) нивата на риск и към момента остават същите, независимо от навлизането на нови хирургически протези и широкото

използване на TAVI. Lopez-Marco et al. също съобщават подобна вътреболнична смъртност за пациентите от тази група спрямо оперираните с нормален дебит и висок градиент (2% срещу 1%, $p=0,13$). При анализ на 1- и 5-годишна преживяемост, пациентите с нисък градиент на АС и с нисък дебит, поради контрактилна слабост, отново показват по-високи нива на смъртност, дори в сравнение с пациенти с парадоксален нисък дебит и нисък градиент (АС и митрална стеноза)[99]. Друго проучване публикувано от Tribouilloy et al установи, че естествения ход на оперираните с нисък дебит и нисък градиент АС и запазена фракция на изтласкване е сравним с този регистриран при пациентите с лека до умерена АС и не се повлиява положително от извършването на SAVR [100]. Следователно, избора на момент за операция и изобщо нейното препоръчване при подобни пациенти изисква особено внимание и често е необходимо извършването на допълнителни изследвания за по-прецизна оценка и правилно окончателно поведение.

9.12 Клампажно време

Продължителността на аортното клампажно време е добре известен рисков фактор в сърдечната хирургия. Удълженото времетраене на кардиопулмоналния байпас и на клампажното време са косвени свидетелства за сложността на една оперативната процедура. Нарастването на тяхната продължителност пряко влияе отрицателно върху крайния резултат. Макар че кардиопулмоналния байпас е технологията, която позволи развитието на сърдечната хирургия, времето на неговото използване е от изключителна важност, защото в своята същност това е един абсолютно нефизиологичен период, през който две от основните жизнени функции- дишане и кръвообръщение, се поемат от една машина, чийто компенсаторни механизми са стеснени в почти ригидни граници, създавайки среда, която излага сърцето и всички други органи на риск от увреждания , като той нараства с нарастване на времето на използване на системата [101–106]. Nissinen et al доказаха, че 30-минутно увеличение на клампажното време и време на кардиопулмонален байпас са свързани с повишен риск от смъртност през първите 30 дни или настъпване на тежки следоперативни усложнения (инсулт, остра бъбречна недостатъчност, нужда от интрааортен балонен контрапулсатор, престой в интензивно отделение >4 дни, респираторна недостатъчност) [101]. В

мултивариационен анализ Onorati et al установиха, че клампажно време >90 минути и време на кардиопулмонален байпас >180 минути са линейно свързани със значително увеличаване на постоперативната смъртност при CABG [102]. В ретроспективен анализ на 3799 пациенти, Al-Sarraf et al стигат до заключението, че периоперативната смъртност се увеличава с 2% на всяка 1 минута добавена към клампажното време. По-специално, рискът от смърт при пациенти с нисък оперативен риск (EuroSCORE <6%) и клампажно време >90 минути е значително по-висок, отколкото за същите с клампаж на аортата в границите от 60-90 минути. Тази констатация беше потвърдена и във високорискова кохорта от пациенти с EuroSCORE ≥ 6 (клампаж на аортата 60-90 минути). Освен това, в тази група клампажно време >60 минути е независим предиктор за продължителна механична вентилация, бъбречна недостатъчност, трансфузия и удължен болничен престой [103]. Конкретно при SAVR, Ranucci et al заключават, че удължено клампажно време увеличава риска от тежки сърдечно-съдови инциденти с 1,4% за всяка 1 минута. При анализа на подгрупи те установиха, че пациентите, които имат най-голяма полза от редуциране времетраенето на клампажа на аортата, са тези с подтисната камерна функция (LVEF $\leq 40\%$) както и болните с диабет [104]. В подобно проучване, Chalmers et al демонстрираха, 2% увеличение на риска от периоперативна смъртност за всяка минута увеличение времето на кардиопулмонарен байпас в кохорта от 1863 подложени на изолирано аортно клапно протезиране [105]. Mistiaen и сътрудници разкриха, че клампажно време >75 минути е свързано с повишена честота на постоперативна бъбречна недостатъчност в популация от пациенти с напреднала възраст, подложени на изолирано SAVR [106].

Всички тези факти, позволяват логическото заключение, че новите безшевни биопротези, имат потенциала да намалят риска от постоперативни усложнения, защото съкращават аортното клампажно време. Може да се очаква и че пациенти с множество съпътстващи заболявания (напреднала възраст, диабет, левокамерна дисфункция и предоперативна бъбречна недостатъчност) ще имат най-голяма полза от тяхната имплантация.

9.13 Реоперации

Повторна оперативна интервенция е често срещан рисков фактор за следоперативна заболяемост и смъртност. Въпреки това пациентите, подложени на повторно хирургично AVR, могат да имат подобен следоперативен възстановителен период в сравнение с този след първата операция [107–111]. В скорошен доклад от клиниката в Кливланд 30-дневната смъртност е 2,5% от 276 пациенти, които са били подложени на повторно AVR. Тази група от пациенти е имала съпътстващи заболявания и необходимост от комбинирани процедури (CABG ± аортна хирургия). Висок STS score, по-висока степен на парапротезна инсуфициенция и по-високо белодробно артериално налягане са били независими предиктори за лош резултат при проследяване [107]. Данните от регистъра RECORD показват, че може да се извърши повторно AVR със задоволителна оперативна смъртност (5,1%). Предоперативна тежка левокамерна дисфункция, интраоперативни усложнения (големи сърдечно-съдови усложнения, дълъг кардиопулмонален байпас), продължителност на болничния престой и остро бъбречно увреждане са независими предиктори за периперативна смъртност [108]. Тези резултати бяха потвърдени, когато се разглежда подгрупа от пациенти на осемдесетгодишна възраст, подложена на повторно AVR [109]. Обратно, подобен анализ на 3380 пациенти от базата данни на STS показват, че повторната AVR е свързана с по-висока вътреболнична смъртност (4,6% срещу 2,2%, $p < 0,001$) и заболяемост (инсулт 1,9% срещу 1,4%, $p = 0,02$; парапротезна инсуфициенция $\geq 2+$ 2,8% спрямо 1,7%, $p < 0,001$; имплантиране на постоянен пейсмейкър 11,0% срещу 4,3%, $p < 0,001$; съдови усложнения 0,06% срещу 0,01%, $p = 0,04$) в сравнение с първична AVR [110]. Освен това Pechlivanidis et al показаха, че redo AVR е безопасна и ефективна процедура (оперативна смъртност 2,3%) без разлики между пациентите на възраст ≥ 75 години и по-млади контроли. Такива резултати са по-добри в избираеми случаи, млади и по-здрави (NYHA I-II) пациенти с етиология, различна от ендокардит. От друга страна, ендокардит, лош функционален клас и комбинирани процедури бяха свързани с лоши непосредствени и дългосрочни резултати [111]. Тези резултати предполагат, че транскатетърната процедура клапа в клапа може да бъде разглеждана в случаи на биологична протезна

дисфункция, но възрастта не трябва да се счита за противопоказание за операция [112].

10. Влияние на минимално инвазивния достъп върху резултатите след аортно клапно протезиране

Минимално инвазивния достъп при SAVR навлиза все по широко, като предпочитан метод поради потенциала му да намалява риска от пери- и постоперативна заболеваемост и смъртност [113,114]. Този подход обаче поставя по-високи технически изисквания към хирурга, което рефлектира с по-дълго време на кардиопулмонален байпас и клампаж на аортата и може да намали ползите от минимализирането на достъпа [113].

Опита на няколко центъра показва, че минимално инвазивната SAVR е с изразена полза или дори превъзхожда конвенционалната цяла срединна стернотомия по отношение на риска от развитие на постоперативни усложнения. Shehada et al съобщават за сходни резултати по отношение на смъртност и преживяемост при сравнение на минимално инвазивен подход спрямо конвенционалния достъп (цялостна срединна стернотомия) за SAVR, но при минимално инвазивната група се наблюдава по-нисък процент следоперативни усложнения [115]. Merk et al съобщават за значително по-ниска оперативна смъртност (0,4% срещу 2,3%, $p=0,013$) при съпоставяне на резултатите на две групи със сходни на използваните в проучването на Shehada характеристики. Освен това, те идентифицират минимално инвазивната SAVR като независим предиктор за подобрена дългосрочна преживяемост след 5- и 8-годишно проследяване [116]. Тези данни се потвърждават и от скорошен мета-анализ, който показва, че минимално инвазивната SAVR е сигурен, независим предиктор за снижена оперативна смъртност [49]. Bakir et al съобщават за подобна честота на PPM независимо от използвания подход- минимално инвазивни или срединна стернотомия [117].

Въвеждането на безшевните протези, позволи по-широкото използване на минимализираните достъпи- дясна предна миниторакотомия и горна парциална J- стернотомия при SAVR и утвърди тези стратегии като отличен избор за пациентите с висок риск [118,119]. Основните предимства на тези протези са

лесната им имплантация и редуцирането на продължителността на аортния клампаж и кардиопулмоналния байпас, качества разкриващи допълнителен потенциал за всеобхватно въвеждане на програми за минимално инвазивна хирургия в много центрове като основен първи избор за пациентите, индицирани за изолиран SAVR.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. ЦЕЛ

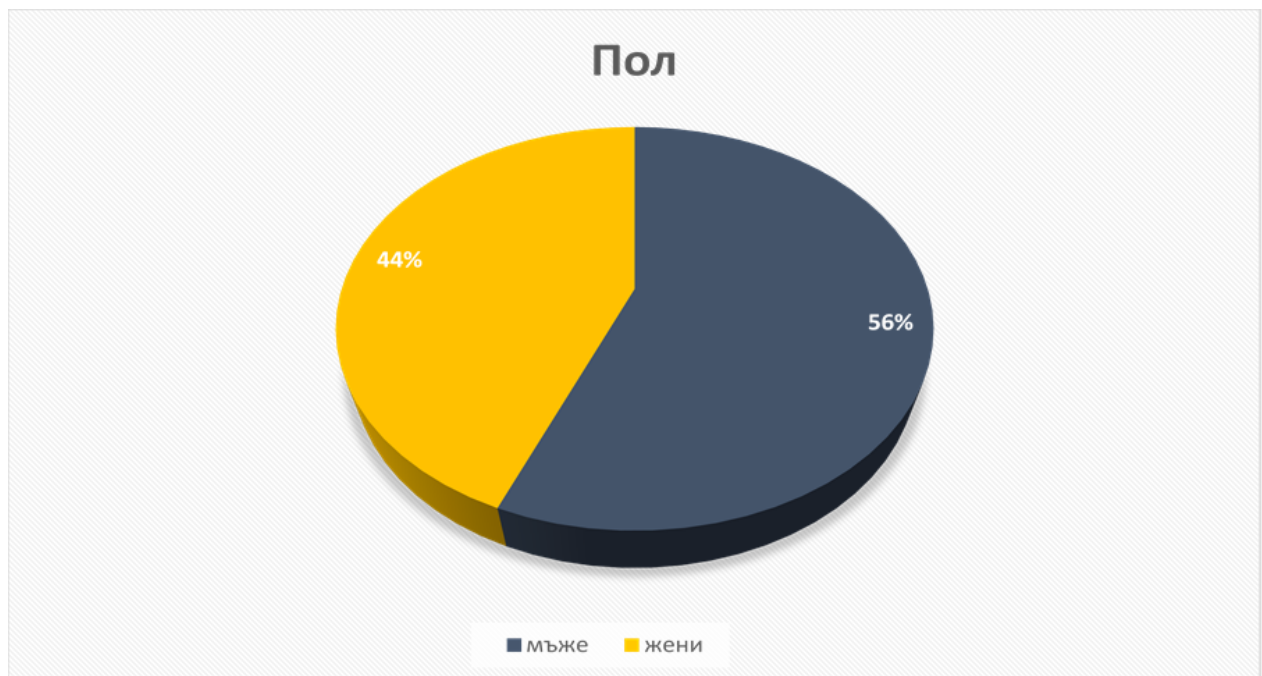
Да се оцени приложимостта и ефективността на ново поколение хирургични безшевни клапни биопротези при лечение на високорискови пациенти с тежка аортна стеноза.

2. ЗАДАЧИ

1. Определяне на изходните характеристики на изследваната популация и дефиниране на групи;
2. Анализ на интраоперативните данни и сравнение между групите;
3. Сравнителен анализ на ранните резултати в първите 24 часа след оперативната интервенция;
4. Сравнителен анализ на следоперативните резултати от втори следоперативен ден до дехоспитализация;
5. Проследяване на пациентите на втора и четвърта седмица след дехоспитализация;
6. Анализ на едногодишната преживяемост;
7. Изработване на алгоритъм за поставяне на индикации за имплантация на безшевна клапа;

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В проучването са включени 64-ма пациенти, показани за сърдечна операция поради високостепенна аортна стеноза, оперирани в УМБАЛ „Света Екатерина“, град София в периода от 04.2015 год. до 07.2022 год. Проучването е ретроспективно, като включените пациенти са селектирани според предварително заложиени критерии за включване и изключване. При всички пациенти е извършена кардиохирургична операция в условията на ЕКК, при умерена хипотермия с клампаж на аортата и кардиоплегичен арест, постигнат с кръвна кардиopleгия, подавана анте- и ретроградно по протокола на болницата. Средната възраст на пациентите е $70,18 \pm 4,04$, при медиана 69. От тях 28 или 44% са жени, а 36 (56%) - мъже. Нагледно разпределението мъже жени е представено на диаграма 1.



Диаграма 1. Разпределение на пациентите по пол.

1. Критерии за включване и изключване

Пациентите са селектирани според следните критерии за включване:

1. Изолирана симптоматична високостепенна аортна стеноза - Среден градиент над 40 mmHg, представляваща основна индикация за извършване на кардиохирургична операция;
2. Възраст над 65 години;
3. Изчислен предоперативен EuroScore II > 6% ;
4. Фракция на изтласкване на лява камера над 35%;

Спазени са следните критерии за изключване:

1. Пациенти със съпътстваща друга сърдечна патология, изискваща комбинирана оперативна интервенция- съпътстваща коронарна болест, митрално клапно заболяване, аневризма и/ или дисекация на възходяща аорта, анулоаортна ектазия и др.
2. Възраст под 65 години;
3. Изчислен предоперативен EuroScore II < 6%;
4. Наличие на предишна сърдечна операция;
5. Активен ендокардит;
6. Фракция на изтласкване на лява камера под 35%;

2. Дизайн на проучването

Проучването е ретроспективно като за тази цел УМБАЛ“Св.Екатерина“ предостави пълен пакет от пред-, интра- и следоперативни данни за всички пациенти, включени в изследването. Проучването е изградено по следния начин:

2.1 Селекция на пациентите

Селекцията на пациентите е извършена според зададените критерии за включване и изключване, описани по-горе.

2.2 Регистриране на изходните характеристики на пациентите

- **ПОЛ**
- **ВЪЗРАСТ**
- **РИСКОВИ ФАКТОРИ**
 - Захарен диабет и терапия с инсулин;
 - Артериална хипертония и прием на антихипертензивна терапия;
 - Хронична обструктивна белодробна болест, доказана и документирана, ФЕО₁% под 50% ;
 - Хронична бъбречна недостатъчност, доказана и документирана с нива на серумния креатинин над 353 и/или ниво на глумерулна филтрация под 60 мл/мин/1.73 м²
 - Екстракардиална артериопатия- наличие на *клаудикацио; стеноза на каротидна артерия над 50%, периферна съдова болест, ампутация и др.*;
 - Белодробна артериална хипертония с измерени стойности на средното налягане в пулмоналната артерия над 30 mmHg;
 - Ограничена подвижност, поради доказана и документирана съпътстваща мускулоскелетна или неврологична дисфункция;
 - Обезитас – над 2 степен;
 - Тютюнопушене, анамнестични данни за минимум 15 цигари на денонощие;

- **ФУНКЦИОНАЛЕН КЛАС**, отчетен по класификацията на NYHA, регистрирани са болните със следите класове:
 - *Втори клас;*
 - *Трети клас;*
 - *Четвърти клас;*

- **ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ НА ЛЯВА КАМЕРА;**

- **ЕвроСкор;**

- **ДЕБЕЛИНА НА СЕПТУМ И ЗАДНА СТЕНА НА ЛЯВА КАМЕРА**, измерени в милиметри при проведена, непосредствено преди операция, трансторакална ехокардиография;

- **ГРАДИЕНТИ НА АОРТНА КЛАПА-** пиков и среден систолен градиент, измерени при проведена, непосредствено преди операция, трансторакална ехокардиография;

- **телесна повърхност –BSA m²**

2.3 Оперативна техника и оперативни достъпи.

Основна **хирургична интервенция** в това изследване е аортно клапно протезиране чрез използването на два вида биологични клапни протези:

- Хирургични безшевни биопротези;
- Стандартни биологични протези върху стент;

Оперативни достъпи:

- Цялостна срединна стернотомия;
- Горна J- стернотомия;

-Регистриране на продължителността на екстракорпоралното кръвообращение;

-Регистриране продължителността на клампажното време;

2.4 Формиране на главни групи

В проучването се сравняват резултатите на две главни групи, като принципът за тяхното структуриране е изложен подробно в следващата глава.

2.5.Сравняване на изходните характеристики на пациентите от главните групи.

Сравняване със методите на статистиката между изходните характеристики на пациентите от двете групи и определяне на сходност.

2.6 Регистриране на резултатите.

-интраоперативни резултати

- Среден период на ЕКК
- Средна продължителност на клампажно време

-ранни следоперативни резултати- до 24ия час след операцията

- проследяване и следоперативна оценка на функцията на биологичната клапна протеза от проведена контролна ЕхоКГ;
- следоперативно кървене- милилитри
- Продължителност на механична вентилация- часове;
- Нужда от катехоламинова подкрепа;
- нужда от аналгезия;
- нужда от временен пейсмейкър;

-регистриране на резултатите за целия болничен престой:

- проследяване и оценка на биологичната клапна протеза от ежедневно проведени контролни трансторакални ЕхоКГ;

- престой в реанимация в дни;
- общ болничен престой в дни;
- нужда от имплантация на постоянен пейсмейкър;

- Нежелани събития в следоперативния период:

- Следоперативна инфузия с Катехоламини;
- Постоперативна дихателна недостатъчност;
- Постоперативна бъбречна недостатъчност;
- Ревизии за кръвене/ перикарден дренаж;
- Неврологични усложнения;
- Сепсис;
- Раневи инфекции;

2.7. Проследяване

Пациентите са проследени до края на първия следоперативен месец, с контролни прегледи проведени в амбулаторията на УМБАЛ "Света Екатерина" на втора и четвърта седмица, и са отчетени смъртните случаи.

2.8. Сравняване на резултатите на пациентите от главните групи.

Регистрираните в индивидуалните протоколи данни се въвеждат в таблици Microsoft Office Excel и се сравняват със статистически методи, подходящи за вида на изследваната променлива, (количествена или качествена) както и на нейното разпределение.

2.9 Анализ на резултатите и формиране на изводи.

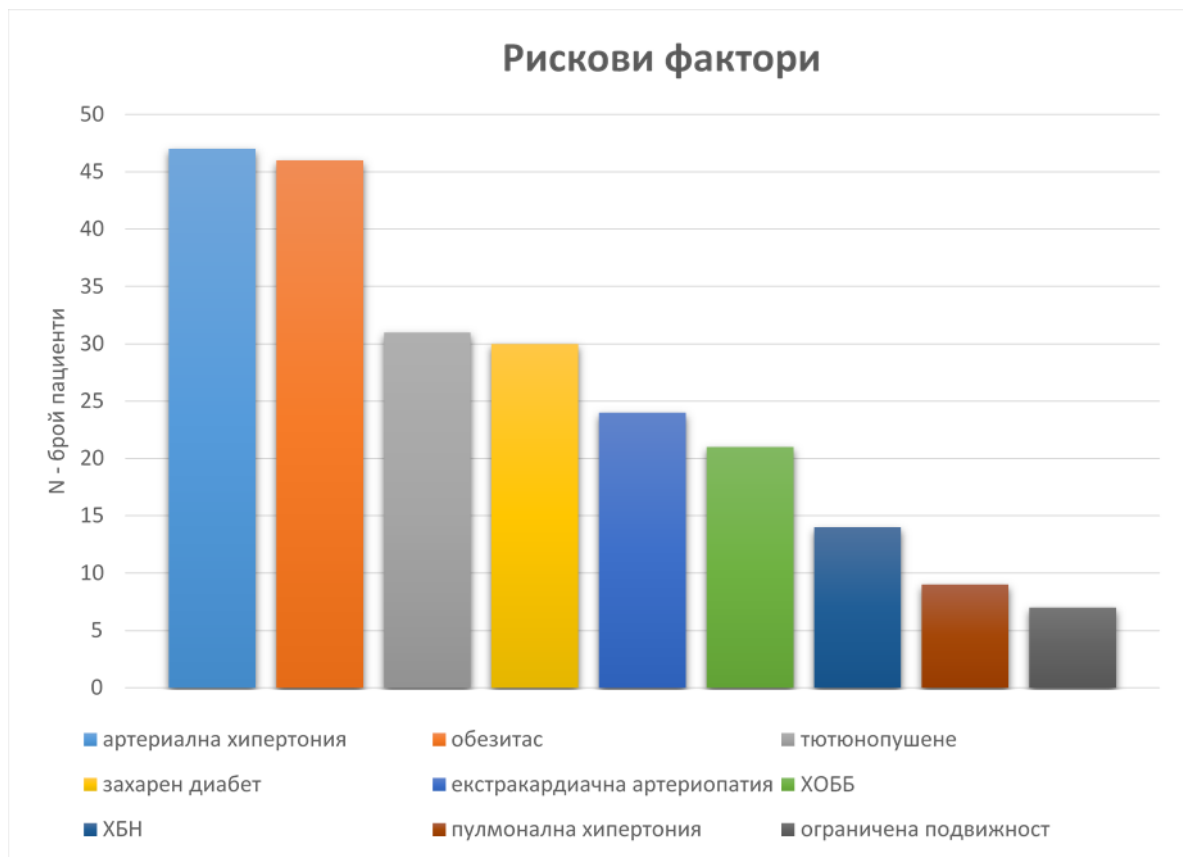
3. Диагностични методи

3.1 Изходни характеристики

Изходните характеристики са регистрирани според данните в наличната медицинска документация от архива на УМБАЛ „Св.Екатерина“, включваща епикризи от пролежавания, резултати от изследвания, контролни прегледи, оперативни протоколи, реанимационни и температурни листи, декурзуси и истории на заболяването, в които са отразени - основната хирургична патология, придружаващите заболявания и рискови фактори за всеки един от включените в проучването пациенти. От анамнезата при приемане се изясняват тежестта на основните оплаквания, породени от наличието на високостепенна аортна стеноза- задух при физическо натоварване, синкоп, стенокардия и клиника на сърдечна недостатъчност. Прогресия на оплакванията, изразяваща се в намаляване на толерантността към физическо натоварване, диспнея при усилие и умора. Тежка диспнея при усилие, пароксизмална нощна диспнея, ортопнея и белодробен оток са белези свързани с наличието на различна по степен белодробна венозна хипертония. Ангинозната симптоматика при пациентите с АС е резултат от комбинацията между повишената нужда от кислород на хипертрофиралия миокард и намалената му доставка поради фиксирания ударен обем характерен за заболяването. Синкопът се причинява от намаляване на мозъчната перфузия, и по-често възниква по време на усилие, когато артериалното налягане спада поради системна вазодилатация, а увеличаването на сърдечния дебит е неадекватно, поради стенозата на аортната клапа.

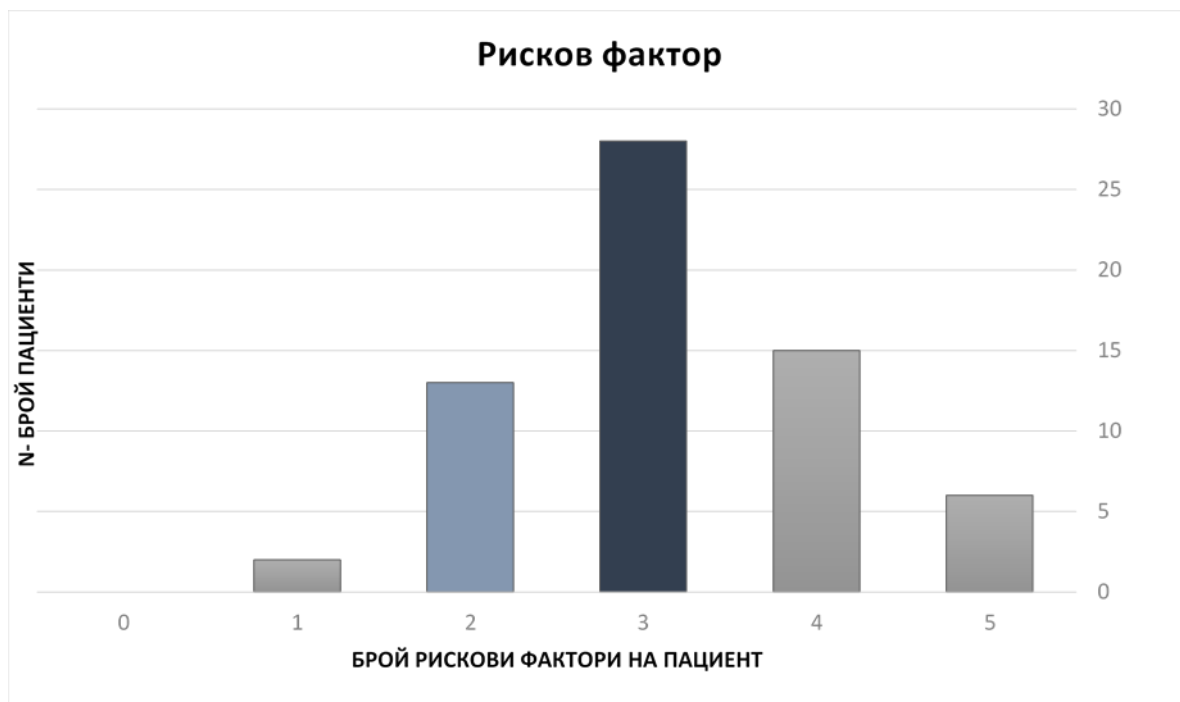
В проучването са отчетени девет предоперативни рискови фактори ,като броят и съотношението им в цялата изследвана популация е представено на диаграма 2 . Сбора от броя на рисковите фактори е по- голям от броя на изследваната популация, защото повечето от пациентите имат повече от един рисков фактор. Най-голям е дела на пациентите с артериална хипертония и обезитас, последвани от пациенти пушачи и тези със захарен диабет. След това се нареждат пациенти с наличие на екстракардиачна артериопатия, която отразява наличие на стеноза > 50% на едната или двете каротидни артерии, клаудикацио или периферна съдова болест. Голям е делът на пациентите, с придружаваща хронична обструктивна белодробна болест. Поради изискването

за селекция на високорискови пациенти, дела на болните предоперативна бъбречна недостатъчност също заемат голям дял в изследваната популация. В по-малка степен са представени пациентите с белодробна хипертония и ограничена подвижност.



Диаграма 2. Общо разпределение на рисковите фактори по брой пациенти

На диаграма 3 е представено разпределението на брой рискови фактори за един пациент. Поради изискването за селектиране на пациенти с висок оперативен риск, от диаграмата ясно се вижда, че делът на болните с три и повече рискови фактора надвишава 70%.



Диаграма 3.Брой рискови фактори за един пациент

Записите на физикалния статус, проведен при всеки един от включените пациенти разкриват допълнителни данни за наличието на разглежданите в изследването характеристики. Описани са позиция в леглото, цвят на кожа и видими лигавици, шиен венозен застой, форма на гръдния кош. Изследването на белия дроб включва аускултация и перкусия, установява се вида на дишане, хрипова находка, продължителност на инспириума и експириума и характеристиките на перкуторния тон. Статусът на сърдечно-съдовата система описва нормалните тонове, наличието на патологични тонове и шумове и техните характеристики, перикардно триене. Коремния статус включва основно, болезненост при повърхностна и дълбока палпация, аускултаторна характеристика на перисталтиката. Извършено е сукусио реналис. Палпация на черен дроб и слезка. Крайниците са преглеждани за цвят и температура на кожата; наличието на отоци, тяхното разположение и симетричност. При всички пациенти са измерени стойностите на периферното артериално налягане. Данните от анамнезата и физикалния преглед са регистрирани подробно в проучването и според тях е извършена първоначалната селекция на кандидатите за включване. Поради екстремното завишаване на риска от изследването са изключени и всички пациенти с регистрирани скорошни (до три месеца преди оперативната интервенция) нарушения на мозъчното

кръвообращение, остра миокардна исхемия, кървене от ГИТ, остър хирургичен корем, тежки диарии и др.

3.2. Инструментални изследвания

3.2.1. Лабораторни изследвания

Всички пациенти, приети в клиниката по кардиохирургия към болница „Света Екатерина“ се изследват по протокол с лабораторен сет, включващ пълна кръвна картина, „пълна“ биохимия- урея, креатинин, ASAT,ALAT, общ и директен билирубин; ензими- MB, СРК, Troponin; кръвни нива на глюкоза, електролити, общ белтък, албумин, С-реактивен протеин, прокалцитонин, INR, АРТТ. Изброените лабораторни показатели не са включени в изследването, а са използвани за установяване на диагнозата, тежестта на заболяването, придружаващите заболявания и рисковите фактори на пациентите кандидати за включване в проучването.

Показателите за хемостаза са използвани за контрол на ефекта от предоперативната антикоагулантна терапия и определяне на риска от завишено следоперативно кървене. При всички пациенти, скринирани за включване в изследването, са регистрирани анамнестичните и лабораторни данни за прием на антиагреганти и антикоагуланти, които трябва да бъдат преустановени за минимум от поне 5 дни преди оперативната интервенция. При установяване на пропуск в това изискване, който завишава риска от увеличено следоперативно кървене, съответния кандидат също е изключван. Отпаднали са и всички пациенти с тежка анемия, данни за цитолиза или остра органна исхемия.

3.2.2. Електрокардиография

ЕКГ е извършвана при всички пациенти, както предоперативно, така и по време на цялото пролежаване на пациентите, както и при всички контролни прегледи. При установени в придружаващата документация, предоперативни ЕКГ данни за остра миокардна исхемия, пациента също е изключван от изследваната популация. С ЕКГ също са проследени- вида на сърдечния ритъм, наличието на новопоявил се AV- блок и нуждата от имплантация на постоянен пейсмейкър.

3.2.3 Ехокардиография

Ехокардиография (ЕхоКГ) е извършвана на всички включени в проучването пациенти при приемането, в периода на пролежаване, както и по време на всички установени контролни прегледи. Използвани са стандартни позиции: парастернална позиция дълга и къса ос, апикална позиция в четирикухинен, двукухинен и петкухинен срез. Прилагани са двуразмерно изобразяване (2D), M mode, цветен доплер- Color Doppler, пулсов доплер- Pulse Wave Doppler, непрекъснат доплер- Continuous Wave Doppler. Фракцията на изтласкване е измервана по метода на Simpson. Спазени са настоящите международни препоръки за ехокардиографска оценка на пациенти с аортна стеноза, измерени са пиков, среден систолен градиент, пиковата трансвалвуларна скорост (V_{max}) и площта на клапата. Информация за тежестта на порока и състоянието на сърдечната функция е получавана от параметри като ударен обем, индекс на доплеровата скорост, степен на клапна калцификация, ЛК функция, наличието или отсъствието на ЛК хипертрофия, както и липсата или наличието на придружаващи увреждания на другите сърдечни клапи, и диаметрите и налаганията в сърдечните кухини в систола и диастола. Трансезофагеалната ехокардиография (ТЕЕ) при пациентите с АС трябва да се има предвид, когато трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) е с неоптимално качество. ТЕЕ е много полезна, когато е необходима детайлна оценка на функционалната клапна анатомия. Интраоперативно извършваната ТЕЕ се използва за оценка на непосредствените резултати от операцията и наличието на дисфункция на протезата. Ехокардиографските показатели, включени в това проучване са

- фракция на изтласкване;
- дебелина на септум и задна стена на лява камера;
- пиков систолен и среден систолен градиент през аортната клапа;

Останалите данни, от ЕхоКГ са използвани за уточняване на диагнозата, за проследяване на резултата от операцията, както и за регистриране на усложнения в ранния следоперативен период- протезна функция- регургитация или стеноза, ЛК-дисфункция, перикардна тампонада.

3.2.4. Рентгенография на сърце и бял дроб

Изследване, което е проведено стандартно при всички пациенти от проучването както предоперативно, така и в хода на пролежаване в болницата. Дава информация за големината на сърдечната сянка, дилатация на сърдечните кухини, наличието на възпалителни изменения и застойни участъци от белодробния паренхим, наличието на перикардни и плеврални изливи и др. Конкретни данни от рентгенографското изследване не са включени в проучването.

3.2.5. Сърдечна катетеризация и коронарна ангиография

Всички пациенти, включени в проучването са на възраст над 65 г. и са индицирани за предоперативна сърдечна катетеризация с коронарна ангиография. Според резултатите от коронарна ангиография, лява вентрикулография и аортографията са идентифицирани кандидатите със сигнификантни стенози по коронарните артерии, изискващи извършване и на аорто-коронарен байпас, и те са изключвани от проучването. Изследваните в това проучване характеристики на селектираните кандидати не включват конкретни данни от инвазивното изследване- градиенти, налягания, данни от вентрикулография.

3.2.6. Компютърна томография и томоангиография

При всички показани за хирургичен достъп през горна J- стернотомия предоперативно е извършена компютърна томография (СТ) за оценка на анатомичните особености – отстояние и позиция на аортата спрямо стернума, ниво на аортната клапа спрямо ребрата и междуребрните пространства и състояние на периферните артерии, както и на степента на калцификация на клапата и аортния корен и техните диаметри. Резултатите от СТ на пациентите не са включени в проучването, а са използвани само за оценка на възможността за извършване на SAVR с минимализиран достъп- горна парциална J-стенотомия.

4. Медикаментозна терапия

Предоперативната медикаментозна терапия на пациентите от изследваната популация е определяна от степента на аортната стеноза, наличието и типа на сърдечна недостатъчност, както и от придружаващите заболявания. Прием на статини и подходяща антихипертензивна терапия са регистрирани при всички пациенти, участващи в проучването.

В ранния следоперативен период всички пациенти са получавали интравенозна инфузия с хепарин, последвана от застъпване с аценокумарол след екстубация. Антикоагулантната терапия с аценокумарол е продължена до третия месец след оперативната интервенция, и при липса на други показания за антикоагулация (предсърдно мъжене, дълбока венозна тромбоза) след контролен преглед в болницата е преустановена и заменена с антиагрегант.

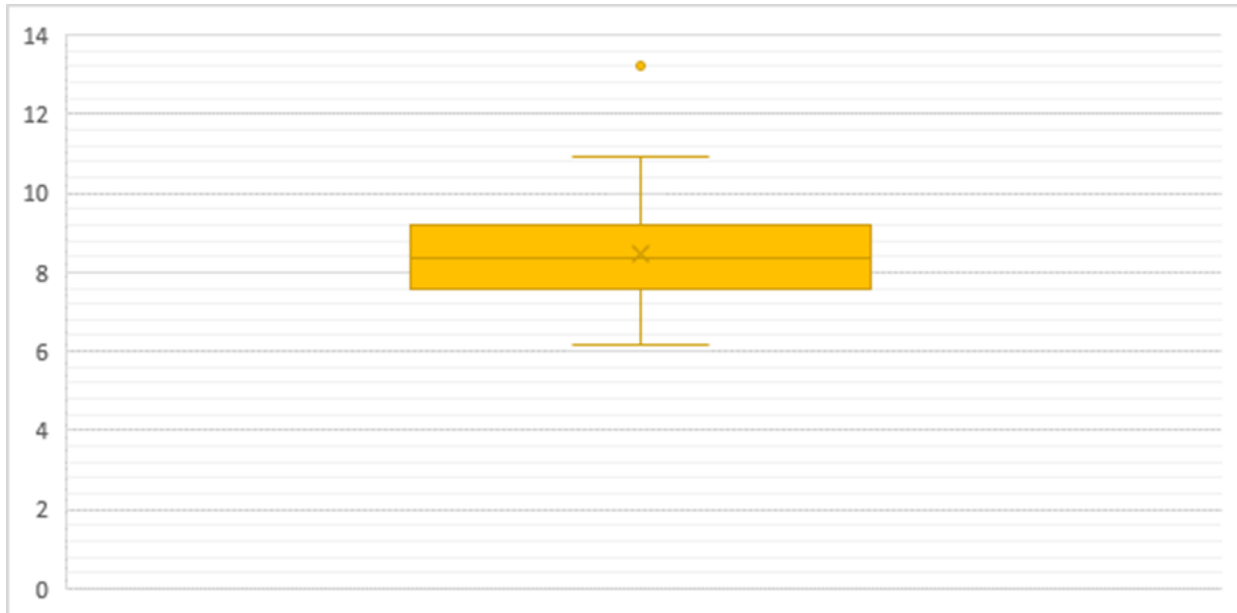
5. Оценка на риска

Оценката на риска е извършена на всички пациенти в проучването, като е използвана системата- EuroScore-II. EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, Европейска система за оценка на риска от сърдечна операция) е система, която позволява изчисляването на риска от смърт след сърдечна операция. EuroSCORE II е представен на конгреса на EACTS в Лисабон на 3 октомври 2011 г, представлява актуализация на логистичния модел EuroSCORE, използваща подобна методология.[120] Препоръчва се за оценка на риска в сърдечната хирургия при възрастни. Моделът отчита 18 показателя, които включват пол и възраст на пациента, придружаващите заболявания, състоянието на сърцето и индицираната операция, като изчислява очаквана оперативна смъртност изразена в проценти.[121] За пациенти с висок риск се приемат тези, при които изчислената стойност на EuroScore-II е над 6 %.[120]

Системата е свободна за онлайн използване на адрес: <http://www.euroscore.org/calc.html> .

Пациентите включени в изследването са с изчислен предоперативен риск по EuroScore-II > 6%. Рискът в изследваната популация варира в граници от 6,16 до 13,2, а средна стойност е още по-висока - $8,34 \pm 1,29\%$. Медианата е близко

разположена до средната стойност и е 8,31. На диаграма 4 е показано разпределението на пациентите според стойността на EuroScore-II.

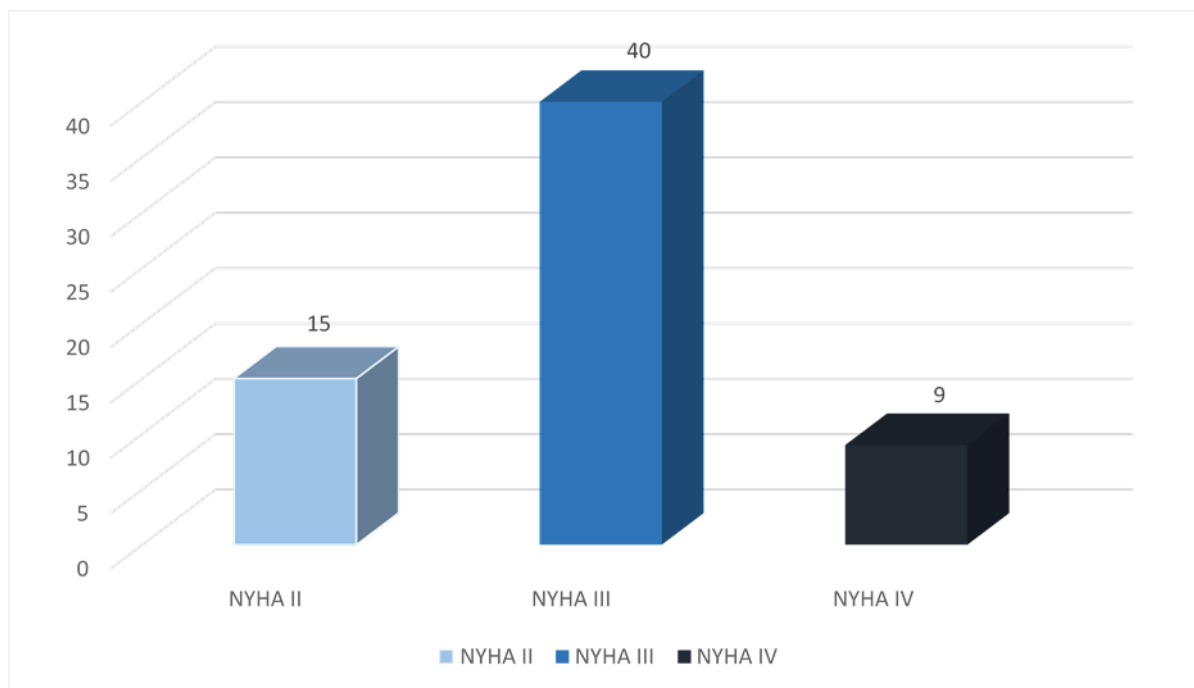


Mean Euroscore 8,34 ± 1,29%
(6,16 –13,2%)
Медиана 8,31

Диаграма 4.

6. Предоперативен функционален клас

Функционалният клас (ФК) на пациентите, участващи в проучването е определян според NYHA класификацията. Нито един от болните не е с предоперативен функционален клас под втори. Разпределението на болните от цялата популация според ФК е представено на диаграма 5.

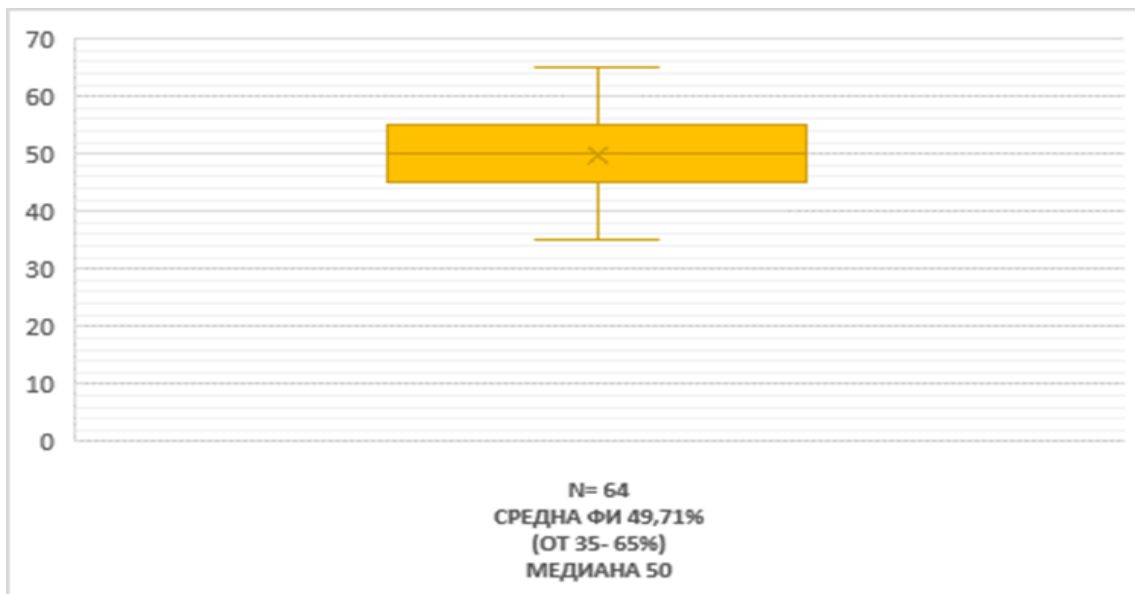


Диаграма 5. Разпределение на болните от цялата популация според ФК

Най-голям е дела на пациентите с NYHA клас III – 40 (62,5%) от популацията. Това са пациенти с клиника на умора и задух при леки физически усилия. Във втори функционален клас са 15 пациенти или 23,5%. Болните в IV ФК са 9, т.е. близо 2/3 от всички пациенти, включени в проучването са с изявени прояви на сърдечна недостатъчност над трети ФК .

7. Предоперативна фракция на изтласкване

При всички пациенти в проучването е проследена фракцията на изтласкване по метода на Симпсън. Предоперативно ФИ на пациентите, включени в проучването варира от 35% до 65%. Средната ФИ на цялата група е $49,71 \pm 6,94\%$ при медиана 50, диаграма 6.

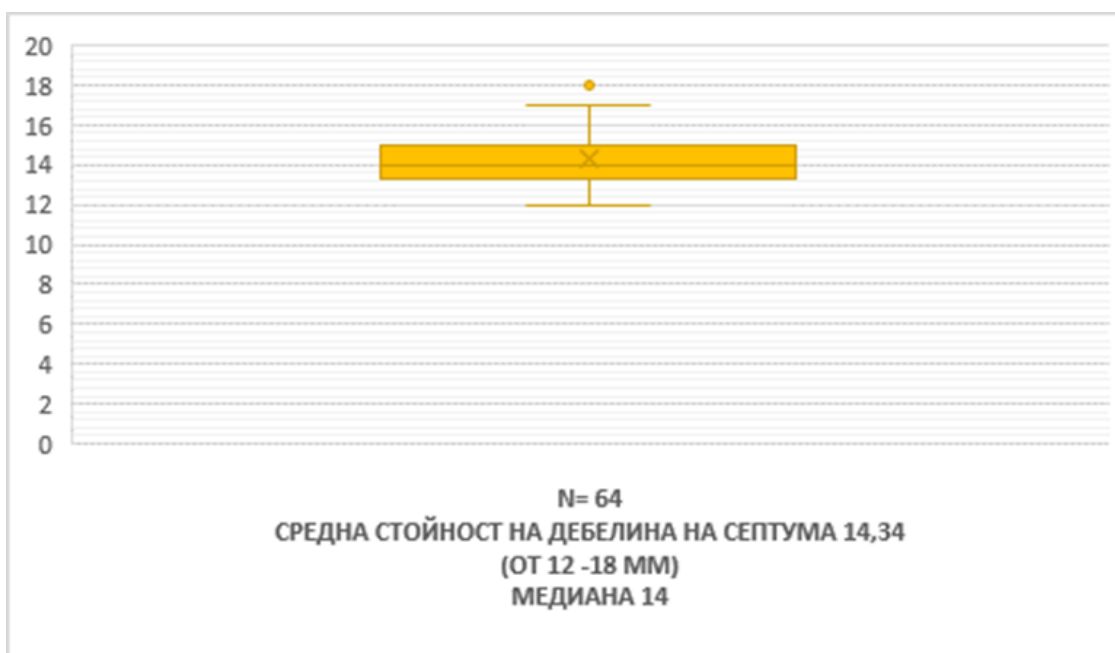


Диаграма 6. Предоперативна ФИ

8. Наличие на левокамерна хипертрофия.

8.1 Дебелина на междукламерния септум

Оценката и тежестта на предоперативната левокамерна хипертрофия се определя от дебелината на междукламерния септум и задната стена на лява камера. Техните стойности са изразени, измерени в милиметри след проведена предоперативна ТТЕ.

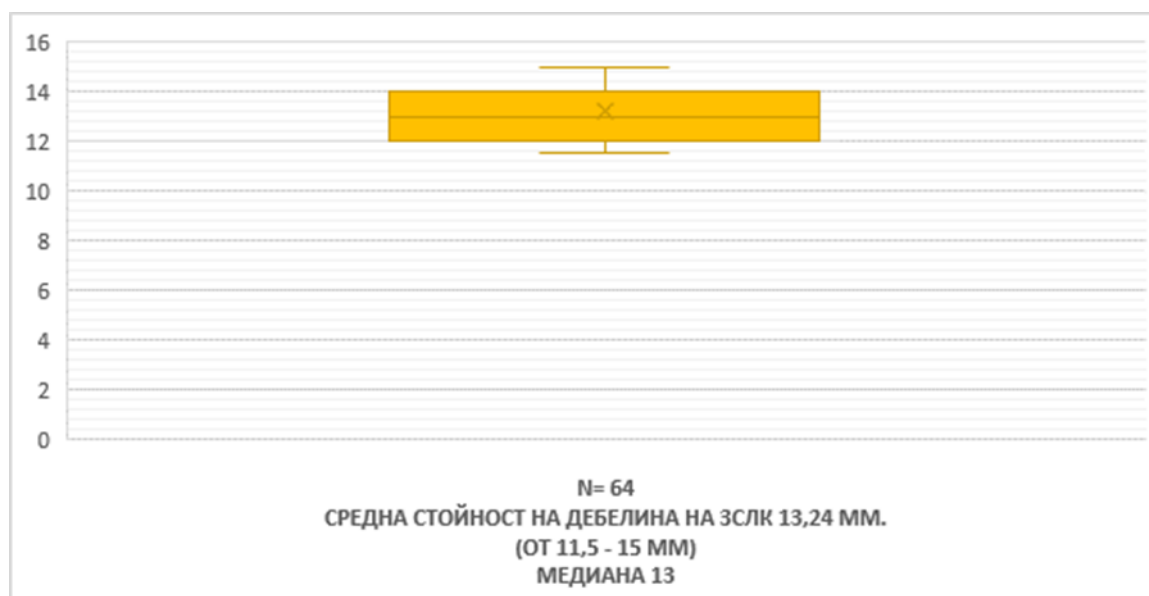


Диаграма 7. Регистрирани размери на дебелината на септума

Регистрираните размери на дебелината на септума на изследваните пациенти варират в границите от 12мм до 18 мм. Средната дебелина на септума в цялата изследвана популация е $14,34 \pm 1,39$ мм., медиана 14. Разпределението е представено на диаграма 7.

8.2 Дебелина на задна стена

По аналогичен начин се регистрира и измерената в милиметри и дебелина на задна стена на лява камера. За включените в изследването, тя варира в граници от 11,5 до 15 мм. Средната дебелина на задна стена на лява камера в цялата популация е $13,24 \pm 1,16$, а медианата е 13.

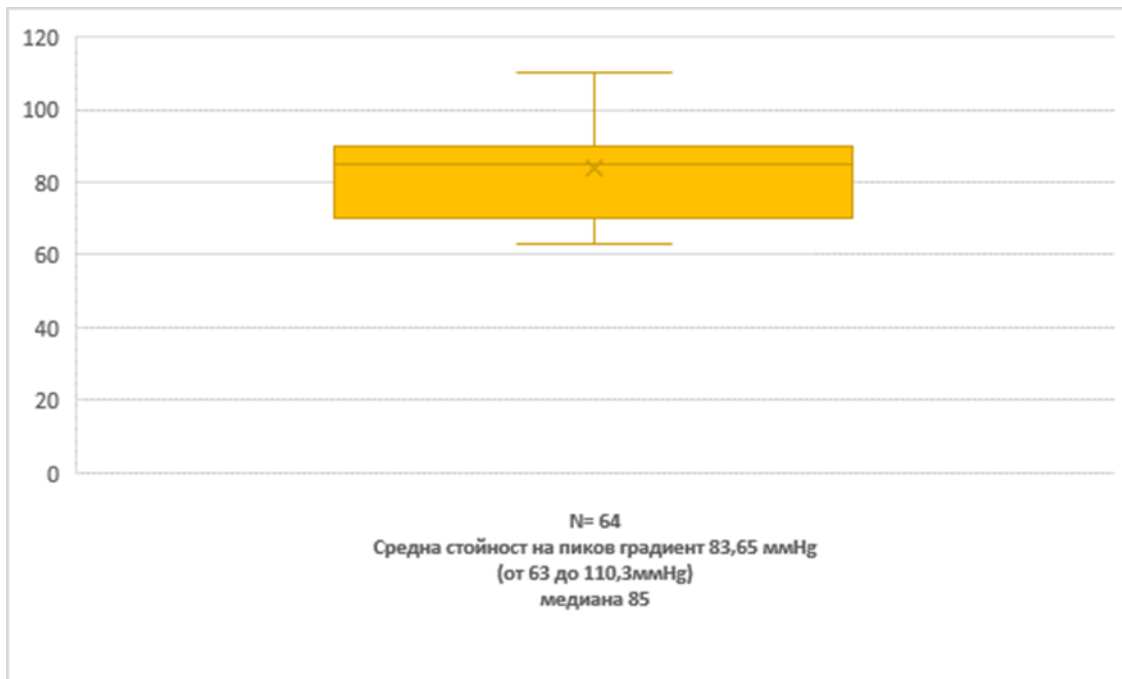


Диаграма 8. Средна дебелина на задна стена на лява камера

9. Предоперативен градиент на аортната клапа

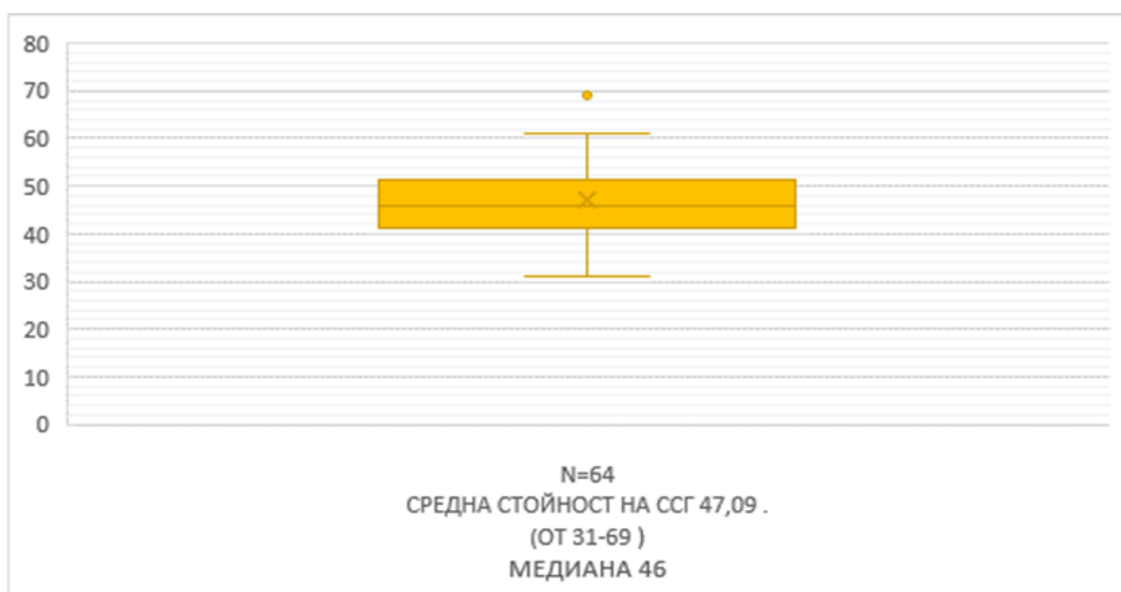
Пиковият и средният трансвалвуларен градиент се измерват с ТТЕ с непрекъснатата доплерова вълна от най-добрия наличен прозорец (апикално, супрастернално, дясно парастернално). Пиковият градиент се изчислява като $4V^2$ max според уравнението на Бернули. Средният градиент се изчислява като интеграл от кривата на скоростта по време на една систола. Пиковият градиент на нативната аортна клапа на пациентите в цялата популация варира от 63 до

110,3. Средната стойност на пиковият градиент е $83,65 \pm 13,19$ mmHg, при медиана 85.



Диаграма 9. Стойности на пиковият градиент през аортната клапа

Регистрирани са и измерените стойности на среден трансвалвуларен градиент в mmHg, които варират от 31 до 69 mmHg. Средната стойност е $47,09 \pm 7,59$ mmHg, при медиана 46.



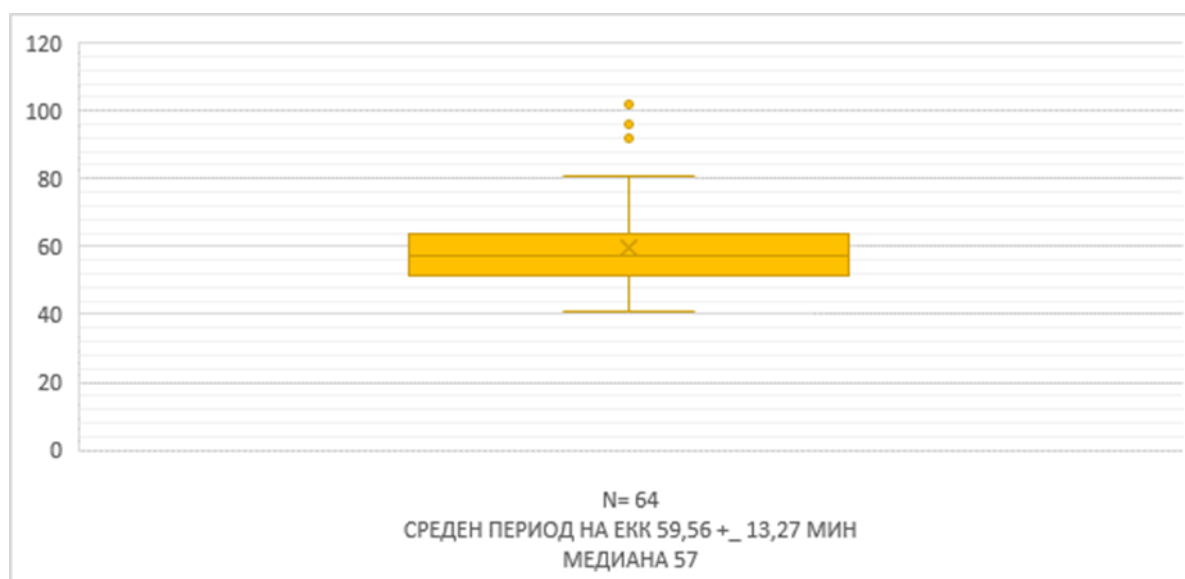
Диаграма 10. Стойности на среден трансвалвуларен градиент

10. Основна хирургична интервенция

Основна интервенция в това проучване представлява хирургична смяна на аортна клапа чрез използване на биологични протези. Всички пациенти са оперирани в клиниката по сърдечна хирургия на болница „Св. Екатерина“, София. Използвани в проучването са два вида оперативни достъпи- срединна надлъжна стернотомия или горна парциална J- стернотомия. Всички сърдечни операции са осъществени в условията на ЕКК и клампаж на аортата с кардиоплегичен арест, осигурен чрез вливане на студена кръвна кардиоплегия антеградно и ретроградно в коронарния синус, по протокол на клиниката. Операциите са извършени при умерена хипотермия. Използвани в проучването са два вида биологични протези- биологични безшевни клапи и стандартни биологични клапни протези върху стент.

11. Среден период на ЕКК

Средното времетраене на периода на ЕКК на пациентите, включени в това проучване варира от 41 до 102 мин. Средния период на ЕКК за всички пациенти е $59,56 \pm 13,27$ мин., при медиана 57. Графично това е представено на диаграма 11.



Диаграма 11. Средния период на ЕКК за всички пациенти

12. Хирургична техника

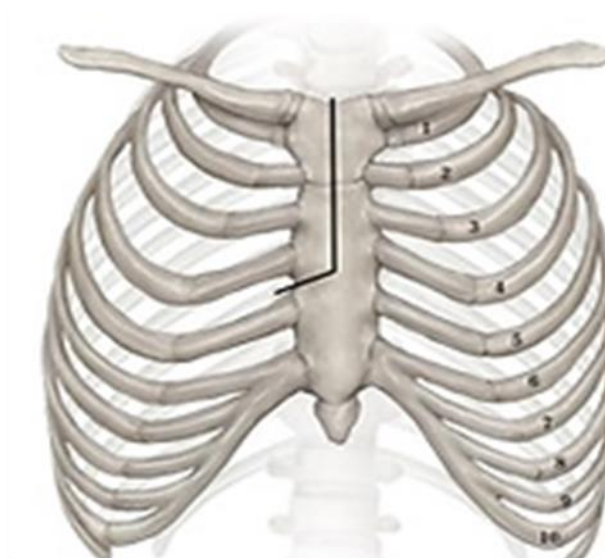
12.1 Хирургична техника с използване на хирургични безшевни биопротези

Оперативната техника е стандартизирана при всички пациенти в проучването, при които е използвана биологична безшевна протеза Perceval S (LivaNova PLC, London, UK) . Безшевната клапа Perceval включва биологичен компонент от говежди перикард, третиран за намаляване на риска от калцификация, и саморазширяващ се и еластичен нитинолов стент, покрит с тънко покритие от Carbofilm™ за подобряване на биосъвместимостта. Стентът се състои от два пръстена, както и девет свързващи подпори, предназначени да поддържат клапата и да я задържат на място след имплантация , без нужда от постоянни конци. Дизайнът на стента имитира анатомията на аортата и в резултат на своята гъвкавост, следва движенията на аортата, и облекчава стреса върху платната. (фигура 6.) [122]



Фигура 6. Perceval S биопротеза от говежди перикард и скелет от нитинолов стент.

Оперативният достъп при болните, получили безшевна клапа в това проучване е горна парциална J-стернотомия до 4-то междуребрие вдясно, както е схематично демонстрирано на фигура 7.



Фигура 7. Горна J-стернотомия, започваща от югуларната ямка и завършваща в 4-то междуребрено пространство

След извършването на описаната Горна J-стернотомия, пациентите се хепаринизират със системна доза 450 UI/kg и след достигане на стойност от над 450 сек. за активираното време на съсирване, през кисийни шевове наложени в стандартите позиции използвани и при операциите с пълна стернотомия, се канюлират дисталната част на възходяща аорта и дясно предсърдие, последвано от инициация на кардио-пулмоналния байпас. Поставя се вентиращ катетър в ЛК през горна дясна белодробна вена. И се извършва клампаж на аортата. Кардиоплегичния арест се постига посредством подаване на студен кръвен кардиоплегичен разтвор анте- и ретроградно. Антеградното подаване на кардиоплегия е извършено в аортния корен, като при пациенти с наличие на съпътстваща аортна инсуфициенция над втора степен, кардиоплегичният разтвор се подава посредством селективно канюлиране на двата коронарни остиума. Ретроградното подаване на кардиоплегията беше осъществено посредством канюлиране на коронарния синус. След установяване на сърдечен арест, се извършва напречна/косонапречна аортотомия на около 1 до 2 см над синотубуларната връзка, по-високо от традиционната техника. Нативната клапа се премахва и анулусът се декалцифицира. След използване на специални оразмерители се избира подходящият размер безшевна клапа протеза. Наличните размери са четири и според техния диаметър се подреждат в следния ред- S, M, L, XL. Размерите на клапите и съответстващите им диаметър на

аортния анулус(mm) и ефективен клапен отвор (cm²) са представени в таблица 3.[123]

Table 1: Perceval sizes and in vitro projected

EOAs

Perceval sizes	S		M		L		XL	
Annulus diameter (mm)	19 (min)	21 (max)	21 (min)	23 (max)	23 (min)	25 (max)	25 (min)	27 (max)
In vitro EOAs (cm ²)	2.07	2.20	2.47	2.63	2.81	2.95	3.11	3.43

Таблица 3.

Имплантирането на тази клапа се счита за възможно, когато размерът на аортния анулус е между 19 mm и 27 mm и съотношението между синотубуларният диаметър и този на аортния пръстен е не повече от 1,3.

Три водещи конца 3/0 (4/0) пролен се поставят в надира на всяко от клапните платна. Подходящата по размер протеза се кримпира върху холдер. Трите водещи конци се прекарават през три примки фабрично монтирани на протезата и протезата се позиционира върху аортния анулус. Чрез системата за освобождаване, холдерът се отстранява и протезата се отваря. С раздуването на балон, до 4 atm за 30 sec, и поливане на протезата с топъл физиологичен разтвор заради термоспецифичните свойства на нитиноловия стент, протезата допълнително прилепва към анулуса. Балонът се отстранява и протезата се инспектира за позиция и функция на платната. Премахват се водещите конци и аортотомията се затваря стандартно. На всички пациенти се извършва трансезофагеална ехокардиография, за да се оцени правилното имплантиране на протезата и наличието на парапротезна инсуфициенция. В случай на неправилна позиция, протезата може да се отстрани чрез завъртане „Х-маньовър“, кримпирана се повторно и може да бъде и реимплантирана отново,

всеки следващ такъв опит обаче увеличава риска от увреждане на патната при кримпиране.[124]

12.2 Хирургична техника с използване на биологични протези върху стент.

Всички пациентите от проучването, при които аортната клапа е заменена със стандартна биологични протеза, са получили протезата Mitroflow (Sorin Group USA Inc, Arvada, Colo).



Фигура 8. Mitroflow биопротеза.

Mitroflow клапата е изградена също от говежди перикард, който е консервиран с глутаралдехид и зашит върху покрит с полиестер полимерен стент. Рентгеноконтрастен, силиконов пръстен е прикрепен към външния периметър на входящата страна на клапата. Наличните размери на тази протеза са- 19 мм, 21 мм, 23 мм, 25 мм и 27 мм. Размерите на протезите и съответстващите им диаметър на аортния анулус(мм) и ефективен клапен отвор (см²) са представени в таблица 4.

VALVE SPECIFICATIONS

Mitroflow Aortic Pericardial Heart Valve – Model 12

	A*	B*	C*	D*	
Model	Inside Diameter (mm)	Outside Diameter (mm)	Overall Height (mm)	Sewing Ring Width (Relaxed) (mm)	** Effective Orifice Area (cm ²)
12A19	15.4	18.5	11	21	1.6
12A21	17.3	20.6	13	24	2.0
12A23	19.0	22.6	14	26	2.4
12A25	21.0	25.0	15	28	3.0
12A27	22.9	27.2	16	32	3.5

*Dimensions illustrated in Fig. 11 below

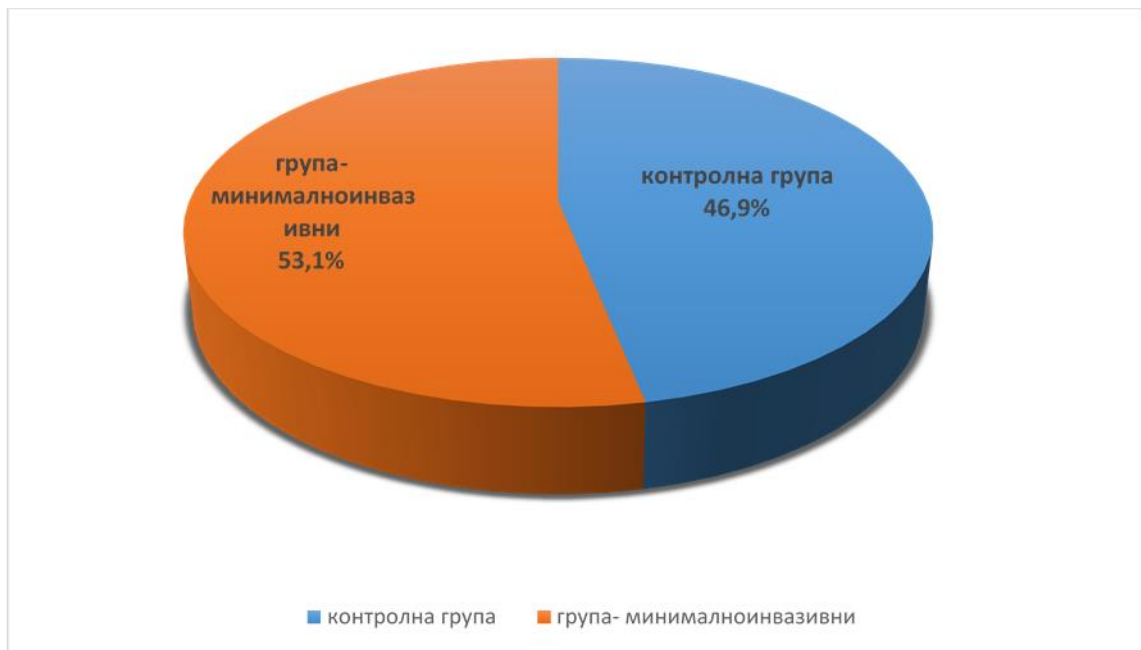
** In vitro data on file

Таблица 4. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/p060038c.pdf

Оперативният достъп при тези пациенти е цялостна срединна стернотомия отново със стандартна канюлация на аорта и дясно предсърдие, левокамерен вент през горна дясна пулмонална вена. Кардиоплегичният арест е по аналогичен начин, отново с анте и ретроградно подаване на студен кръвен кардиоплегичен разтвор при умерена хипотермия. Извършва се косонапречна аортотомия и декалцификация на аортния анулус. След измерване се имплантира подходящия размер клапа посредством използване на единични П-образни конци Cardioxyl 2/0 с филц. Следва стандартно затваряне на аортотомията.

13. Формиране на главни групи

Всички пациенти, включени в проучването са оперирани в УМБАЛ „Света Екатерина“, град София в периода 04.2015 год. до 07.2022 год. и отговарят на първоначално дефинираните критерии за включване и изключване. На всички пациенти е извършено аортно клапно протезиране, поради наличие на изолирана симптоматична високостепенна АС. Сравняват се резултатите на две основни групи пациенти. **Контролна група** - формирана от 30 пациенти (46,9 % от изследваната популация), оперирани в горе посочения период посредством цялостна срединна стернотомия, при които аортната клапа е заменена със стандартна биологична протеза върху стент. **Изследвана група** - формирана от пациенти с минимално инвазивен достъп (J- стернотомия), при които на мястото на стенотичната аортна клапа е имплантирана безшевна клапа. Тя е съставена от 34-ма пациенти или 53,1% от изследваната популация. Операциите при пациентите и от двете групи са извършени при еднакви условия-екстракорпорално кръвообращение, при умерена хипотермия, клампаж на аортата и кардиоплегичен арест, осъществен чрез кръвна кардиоплегия по протокола на болницата, подавана антеградно и ретроградно през коронарния синус. По-нататък в текста тези групи ще бъдат наричани и: група-минималноинвазивни и група-контролни. Разпределението на пациентите в двете групи е представено на диаграма 12.



Диаграма 12. Разпределение на пациентите в двете групи

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3., както и Excel на Office 2021. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието стойност на $p < 0.05$.

При обработката и сравнение на характеристики и резултати са използвани следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ – честотното разпределение на разглежданите признаци представено в табличен вид. Количествените променливи са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение или стойност на медианата в зависимост от вида на тяхното разпределение. Категорийните променливи са демонстрирани в проценти (%).
2. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.
3. Сравняване на относителни дялове.

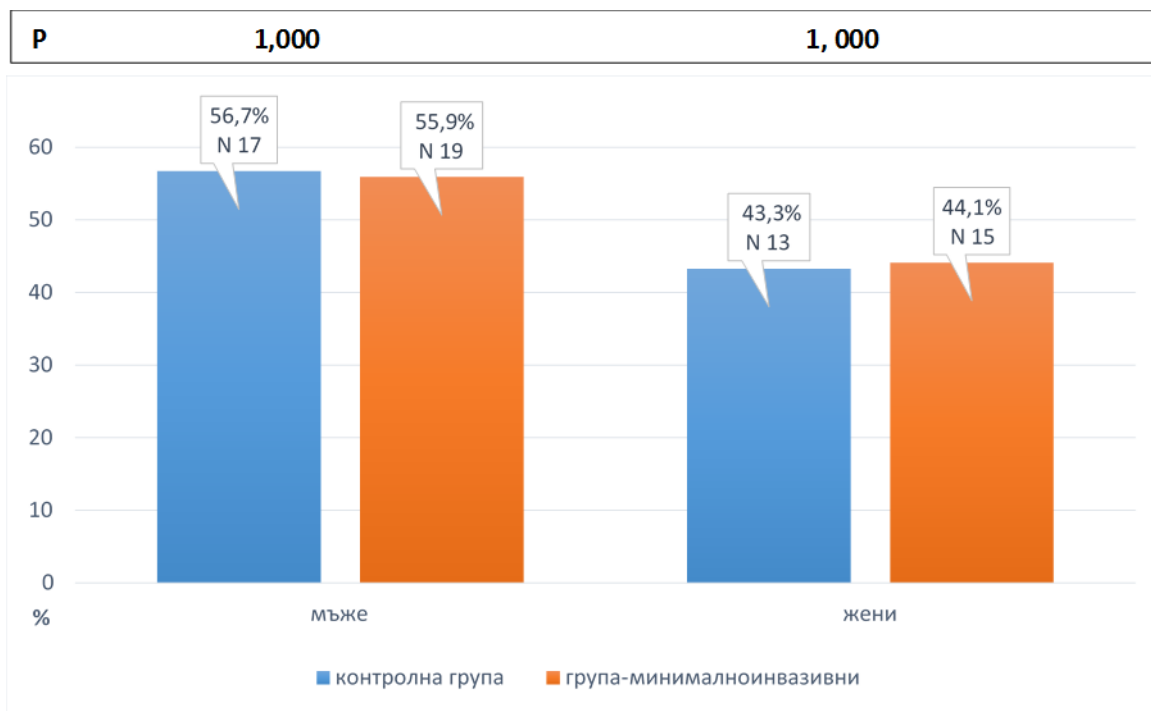
4. Fisher's exact тест, Fisher-Freeman-Halton exact тест и тест χ^2 – за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи.
5. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка на разпределението за нормалност.
6. Т-критерий на Стюдънт - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки.
7. Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
8. Непараметричен тест на Уилкоксон – за проверка на хипотези за различие между две зависими извадки.
9. Непараметричен тест на Фрийдман – за проверка на хипотези за различие между няколко зависими извадки.

14. Сравняване на изходните характеристики на главните групи

Сравняването на изходните характеристики на двете главни групи е извършено, за да се установи степента на сходство между техните дялове с цел установяването на сравнимост на крайните резултати, и максимално ограничаване влиянието на всички останали фактори, освен типа на оперативния достъп и вида на използваната протеза.

14.1 Сравнение по пол

Сравнението на пациентите по пол между групите и стойностите на P са представени на диаграма 13.

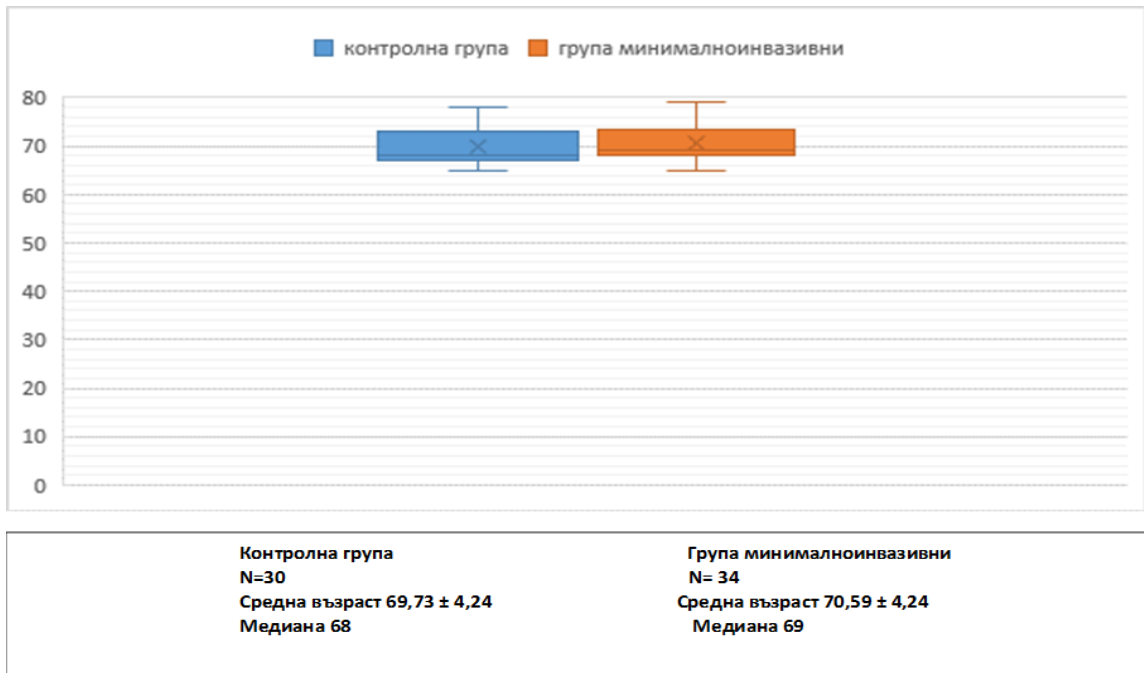


Диаграма 13. Сравнение на пациентите по пол

Предвид стойностите на P, двете групи не се различават статистически значимо според разпределението на групите по пол.

14.2 Сравнение по средна възраст

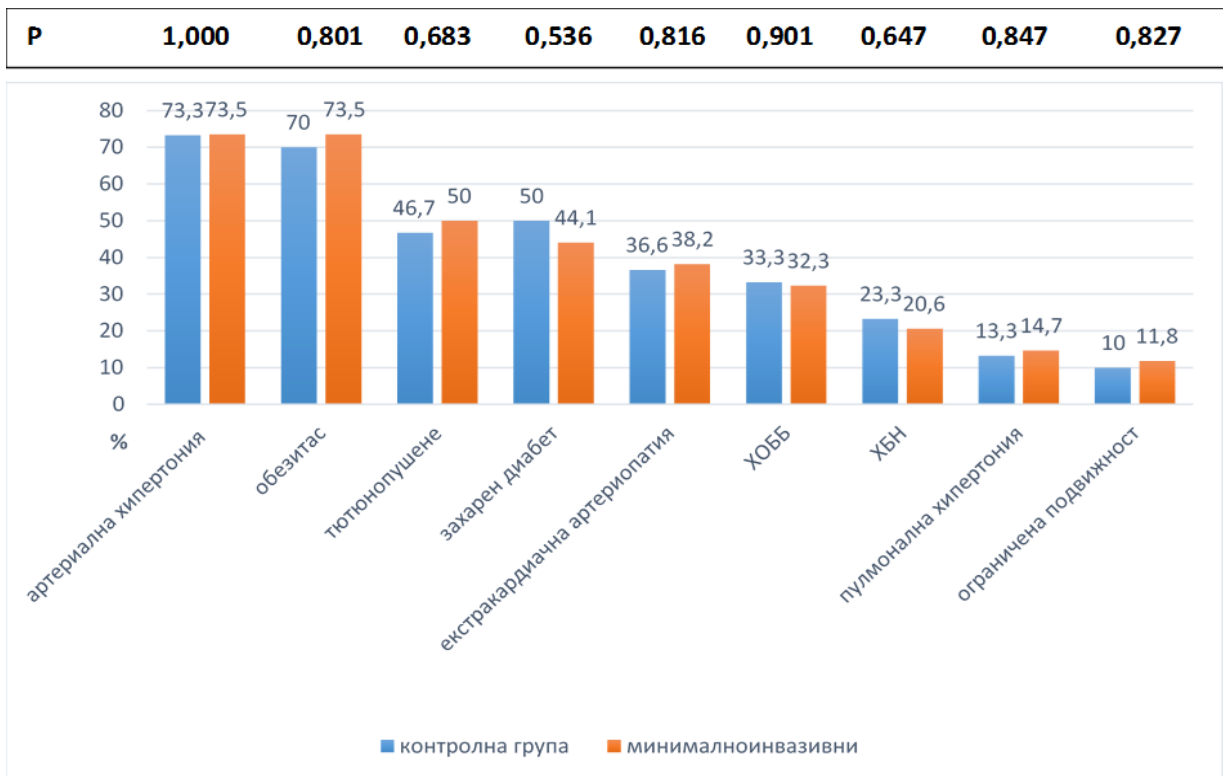
Сравнението по средна възраст на пациентите е представено на диаграма 14. Тестът на Шапиро- Уилк показва, че възрастта няма нормално разпределение и в двете групи. За сравняване се използва непараметричен двуизвадков тест на Колмогоров- Смирнов, при който се сравняват медианите. Тестът не показва сигнификантна разлика между групите по отношение на възрастта, **P= 0,417** . Следователно групите не се различават по отношение на възрастта на включените в тях пациенти и са сравними.



Диаграма 14. Сравнение между групите по средна възраст.

14.3 Сравнение на групите според разпределението на рисковите фактори

Сравнението между групите според разпределението на рисковите фактори на пациентите е представено на диаграма 15.



Диаграма 15. Сравнение на групите според разпределението на рискови фактори.

Разпределението на рисковите фактори сред пациентите в групите са представени в проценти (%) на диаграма 15. За статистически значима разлика се счита $P < 0,05$. От диаграмата ясно се вижда, че нито една стойност на P не е сигнификантна и следователно двете главни групи не се различават по между си по процентното разпределение на регистрираните рискови фактори. Сравняването между пациентите от групите и според средния брой рискови фактори на пациент е демонстрирано на таблица 5. Въпреки по-високия процент в групата минималноинвазивни в сравнение с контролната група, с два, три и четири рискови фактора на пациент, стойностите на P , дефинират тези разлики като несигнификантни и очакваните резултати на двете групите ще са сравними.

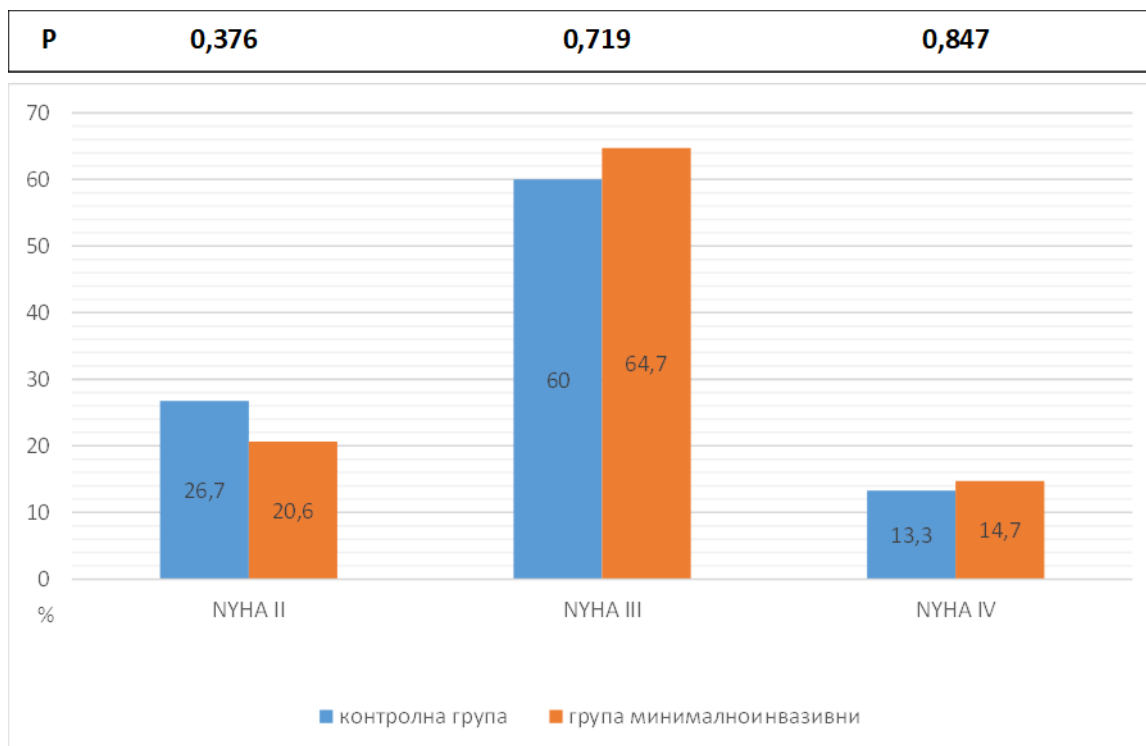
Разпределение по среден брой рискови фактори на пациент

Брой рискови фактори	Контролна група	Група минималноинвазивни	P
	Брой/ процент	Брой/ процент	
0	0 / 0%	0 / 0%	NS
1	1 / 3,3%	1 / 2,9%	
2	11 / 36,7%	13 / 38,2%	
3	16 / 53,3%	21 / 61,8%	
4	5 / 16,7%	7 / 20,6%	
5	2 / 6,7%	2 / 5,9%	

Таблица 5.

14.4 Сравнение на групите според предоперативния функционален клас

Сравнението между пациентите от двете главни групи по отношение на предоперативния функционален клас по NYHA класификацията е демонстрирано на диаграма 16.

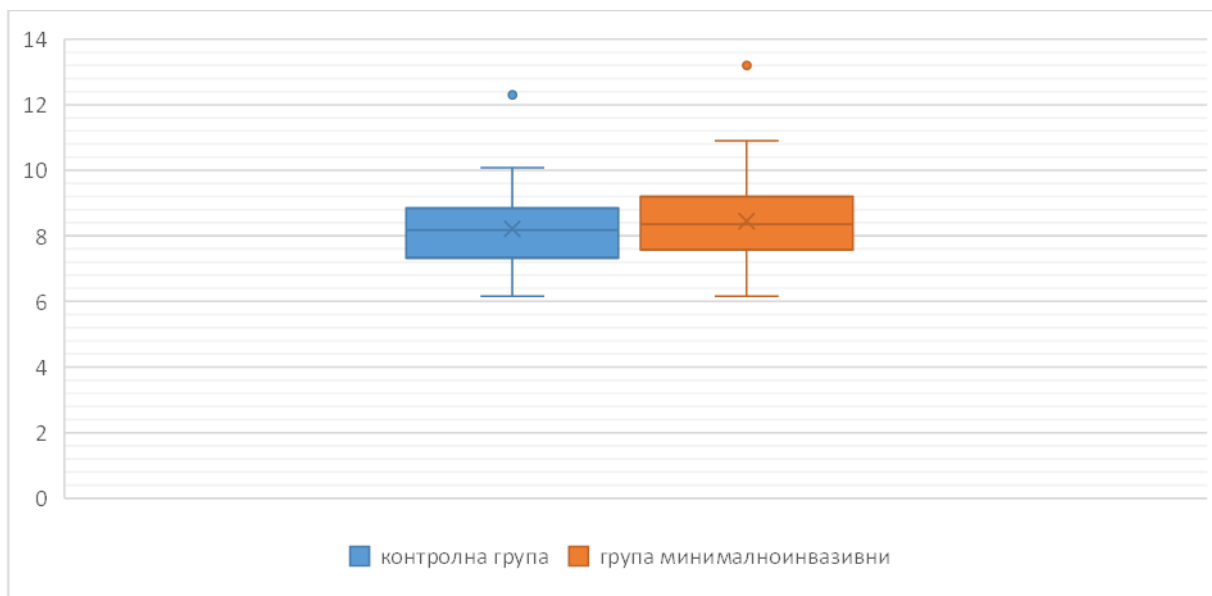


Диаграма 16. Сравнение на групите според ФК

Забелязва се леко по-високия процент на пациентите във втори ФК от контролната група и малко по-големия процент пациенти в трети и четвърти ФК в групата с минимално инвазивен достъп. Статистическата обработка не показва сигнификантност на тези разлики. Следователно групите не се различават според разпределението на пациентите според предоперативния ФК.

14.5 Сравнение между групите според изчисления по ЕвроСкор системата предоперативен риск.

Разпределението на пациентите от двете главни групи според показателя ЕвроСкор е представена графично на диаграма 17. Тестът на Шапиро-Уилк и за този параметър показва ,че няма нормално разпределение и за двете групи. Сравнението изисква използването на непараметричния двуизвадков тест на Колмогоров- Смирнов, при който сравняваме отново медианите.



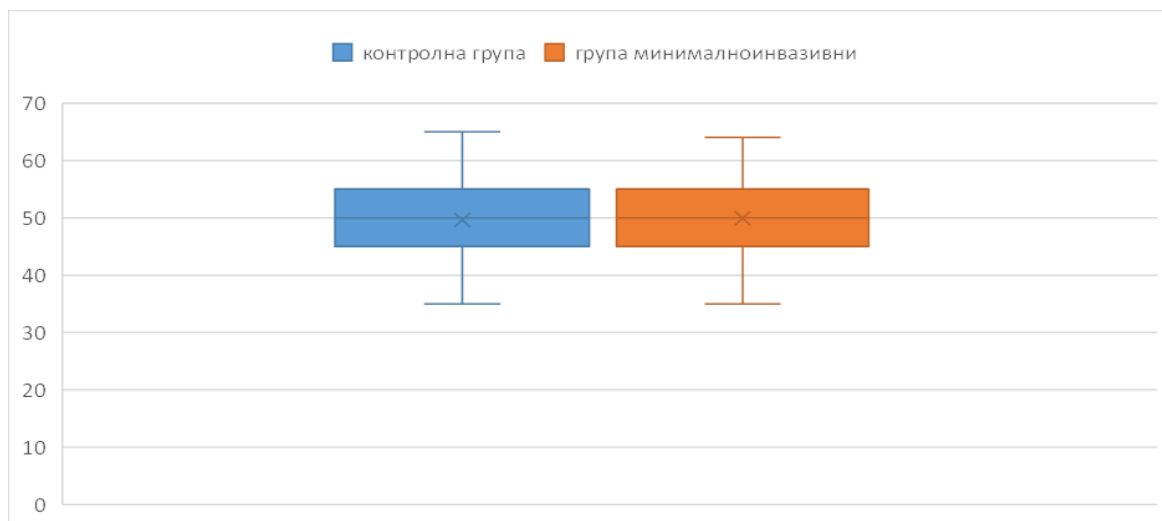
Контролна група N=30 Среден ЕвроСкор 8,22 ± 1,18 Медиана 8,18	група минималноинвазивни N= 34 Среден ЕвроСкор 8,45 ± 1,39 Медиана 8,35
--	--

Диаграма 17. Сравнение между групите според изчисления ЕвроСкор.

Изчислената стойност на **P = 0,097** показва, че не съществува статистически значима разлика между двете главни групи и по този показател.

14.6 Сравняване на групите според предоперативната фракция на изтласкване

Сравнението между двете главни групи според предоперативната фракция на изтласкване на лява камера е представено на диаграма 18. Поради липсата на нормално разпределение и на този количествен показател в двете групи, отново се използва теста на Колмогоров- Смирнов и се сравниха техните медиани. Статистически сигнификантна разлика не беше отчетена, **P= 0,924**. Групите не се различават статистически според стойностите на предоперативната фракция на изтласкване и са сравними и по този показател.

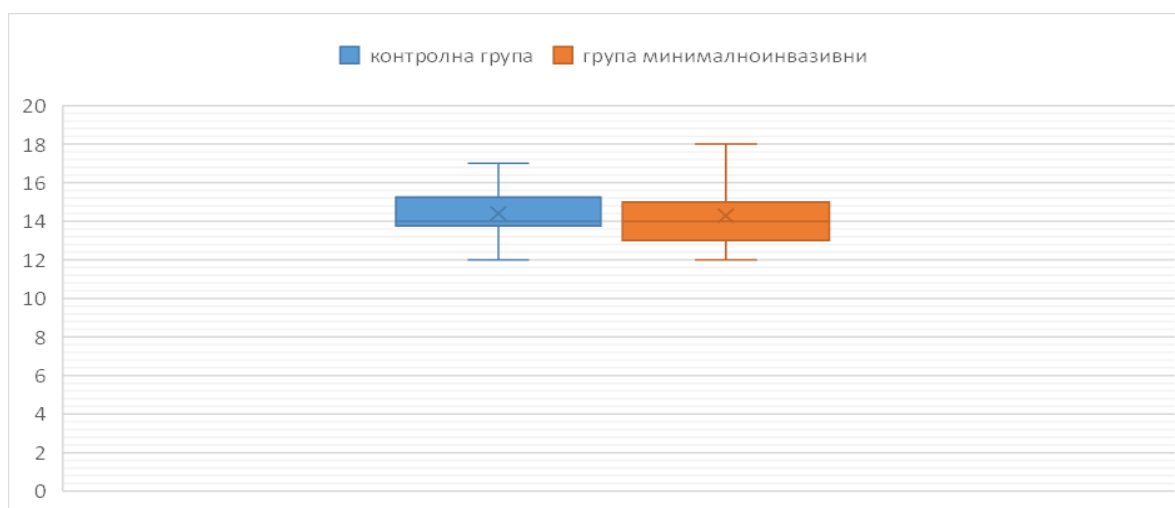


Контролна група N=30 Средна ФИ 49,63 ± 7,12% Медиана 50	Група минималноинвазивни N= 34 Средна ФИ 49,91 ± 7,09% Медиана 50
--	--

Диаграма 18. Сравнение на групите според средна ФИ.

14.7 Сравнение на групите според предоперативно измерени дебелина на септум и задна стена

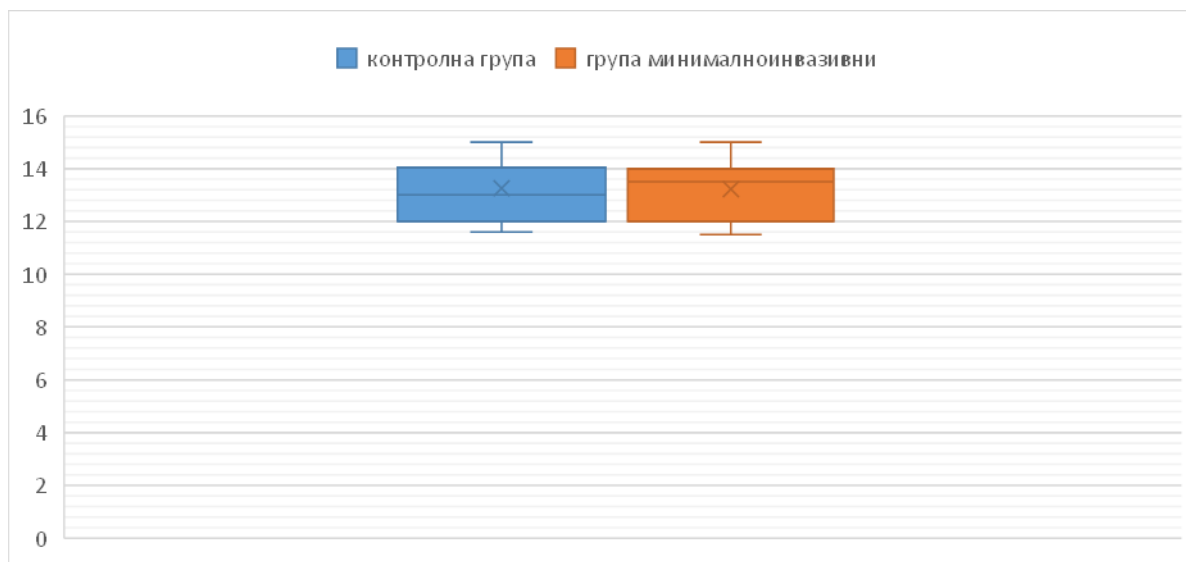
Разпределението на пациентите от двете главни групи според дебелина на септума е представено на диаграма 19. Медианите на отделните групи са еднакви и тяхното сравняване показва липса на статистически значима разлика, **P= 0,504**.



Контролна група N=30 Средна дебелина на септум 14,4 ± 1,33 мм. Медиана 14	Група минималноинвазивни N= 34 Средна дебелина на септум 14,26 ± 1,46 мм Медиана 14
--	--

Диаграма 19. Сравнение на групите според предоперативна дебелина на септум.

Сравниха се и стойностите дебелина на задна стена на лява камера между двете групи, което е демонстрирано на диаграма 20. Медианите на двете групи са с приблизителни параметри. Тестът на Колмогоров- Смирнов показва липса на статистически значима разлика по показателите дебелина на септум и задна стена между двете главни групи, **P= 0,649**.

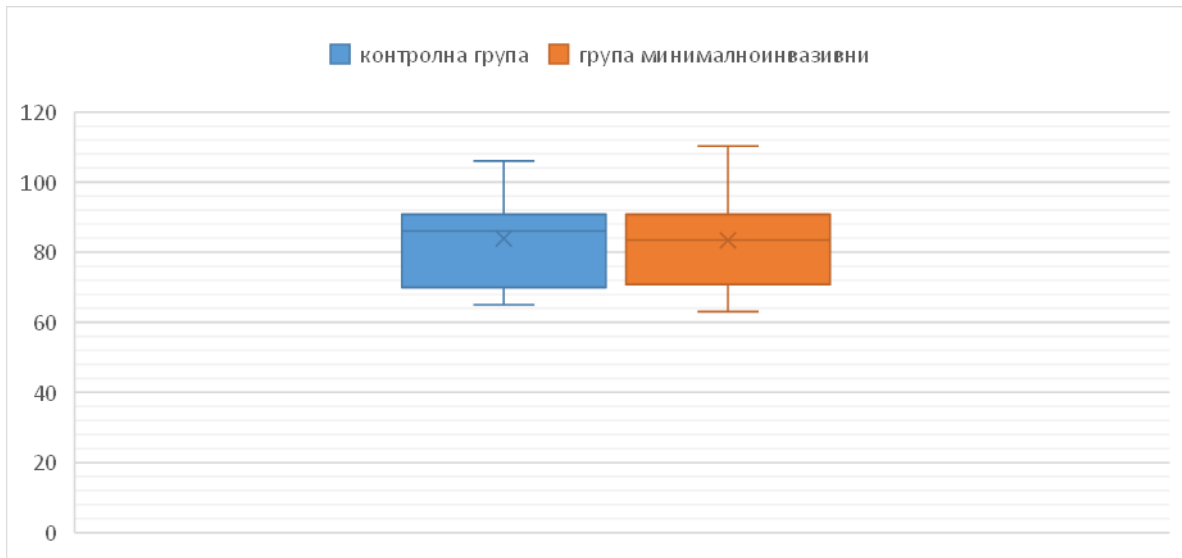


Контролна група	Група минималноинвазивни
N=30	N= 34
Средна дебелина на ЗСЛК 13,26 ± 1,19 мм.	Средна дебелина на ЗСЛК 13,23 ± 1,15 мм
Медиана 13	Медиана 13,5

Диаграма 20. Сравнение на групите според предоперативна дебелина на ЗСЛК.

14.8 Сравняване на групите според предоперативно измерени градиенти на аортна клапа

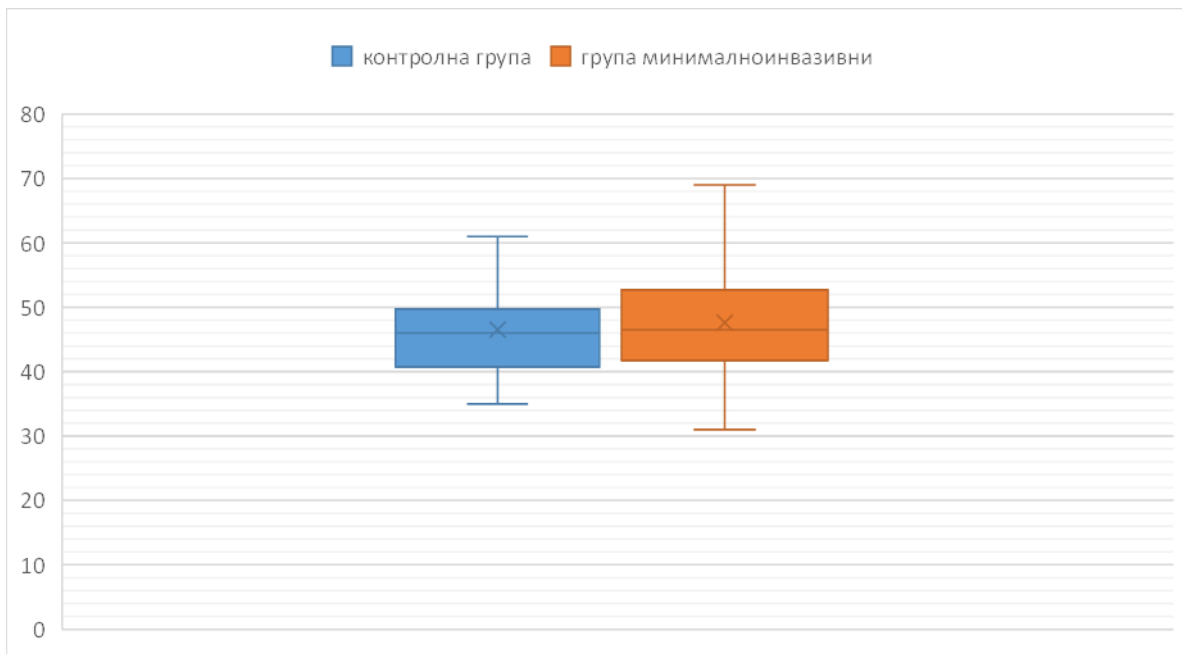
Важно е да се сравнят групите и според стойностите на пиков и среден систолни градиенти на аортна клапа. Сравнението между главните групи спрямо средната стойност на пиков систолен градиент е демонстрирано на диаграма 21. Средните стойности на ПСГ и в двете групи са близки една до друга. Тъй като тестът на Шапиро-Уилк показва липса на нормално разпределение, отново чрез теста на Колмогоров – Смирнов се сравниха техните медиани. Медианите са различни като стойности, но близки една до друга и тяхното сравняване не отчете статистически значима разлика, **P= 0,321**.



Контролна група	Група минималноинвазивни
N=30	N= 34
Средна стойност на ПСГ $83,97 \pm 12,9$ ммHg	Средна стойност на ПСГ $83,38 \pm 13,6$ ммHg
Медиана 86	Медиана 83,5

Диаграма 21. Сравнение на групите според стойностите на ПСГ.

Сравнението между групите спрямо стойностите на среден систолен градиент на аортната клапа се демонстрира по аналогичен начин на диаграма 22.



Контролна група	Група минималноинвазивни
N=30	N= 34
Средна стойност на ССГ $46,5 \pm 6,75$ ммHg	Средна стойност на ССГ $47,61 \pm 8,34$ ммHg
Медиана 46	Медиана 46,5

Диаграма 22. Сравнение на групите според стойностите на ССГ

Медианите са много близо една до друга и тестът на Колмогоров-Смирнов не показва статистически значима разлика между групите спрямо този количествен показател, **P= 0,807**.

14.9 Сравнение на групите според измерената телесна повърхност в зависимост от пола

Телесната повърхност при всички пациенти е изчислена спрямо съответните им килограми и ръст в сантиметри. Включените пациенти бяха разделени на подгрупи според техния пол. Таблица 6.

ПОЛ	BSA (m²) Контролна група	BSA (m²) Група минимално инвазивни
МЪЖЕ	1.98 ± 2.03	1.92 ± 1.65
ЖЕНИ	1.82 ± 1.45	1.79 ± 1.13

Таблица 6. Телесна повърхност на пациентите

Сравнението на средните стойности на BSA ± стандартно отклонение между съответните подгрупи, не показва наличие на сигнификантна разлика – за мъжете **P= 0,745**, а при включените от женски пол- **P= 0,579**.

15. Обобщение и анализ от сравнението на изходните характеристики между двете главни групи.

Всички извършени сравнения между изходните характеристики- демография, и рискови фактори на включените в изследването пациенти не показаха наличие на статистически сигнификантни разлики (таблица 7).

Регистрирани изходни характеристики	Стойности на P
1. Пол	1,000 мъже 1,000 жени
2. Възраст	0,417
3. Рискови фактори	Варира в стойности от 0,536 до 1,000
4. Функционален клас по NYHA	Стойности от 0,376 до 0,847
5. ЕвроСкор	0,097
6. Фракция на изтласкване на ЛК	0,924
7. Дебелина на септум и задна стена на ЛК	Дебелина на септум 0,504 ЗСЛК 0,649
8. Градиенти на аортна клапа	ПСГ 0,321 ССГ 0,807
9. BSA (m ²)	мъже 0,745 / жени 0,579

Таблица 7. Стойности на P при сравнение на изходните характеристики на двете главни групи

Този извод позволява да се предположи с голяма степен на сигурност, че сравнението на резултатите между двете главни групи е възможно и изводите, базирани на тези сравнения ще бъдат валидни.

V. РЕЗУЛТАТИ

Резултатите са регистрирани, както е описано в дизайна на проучването. По време на проследяването няма отпаднали пациенти и всички избрани крайни точки са регистрирани. Сравнителния статистически анализ на данните от двете главни групи включва- интраоперативните резултати, ранни следоперативни резултати –до 24-ия час от оперативната интервенция, резултати от целия болничен престой и данните от контролните прегледи на втора и четвърта седмица от дехоспитализацията. Извършен е и анализ на едногодишната смъртност.

1. Анализ на интраоперативните данни и сравнение между групите

1.1 Определяне на интраоперативни характеристики

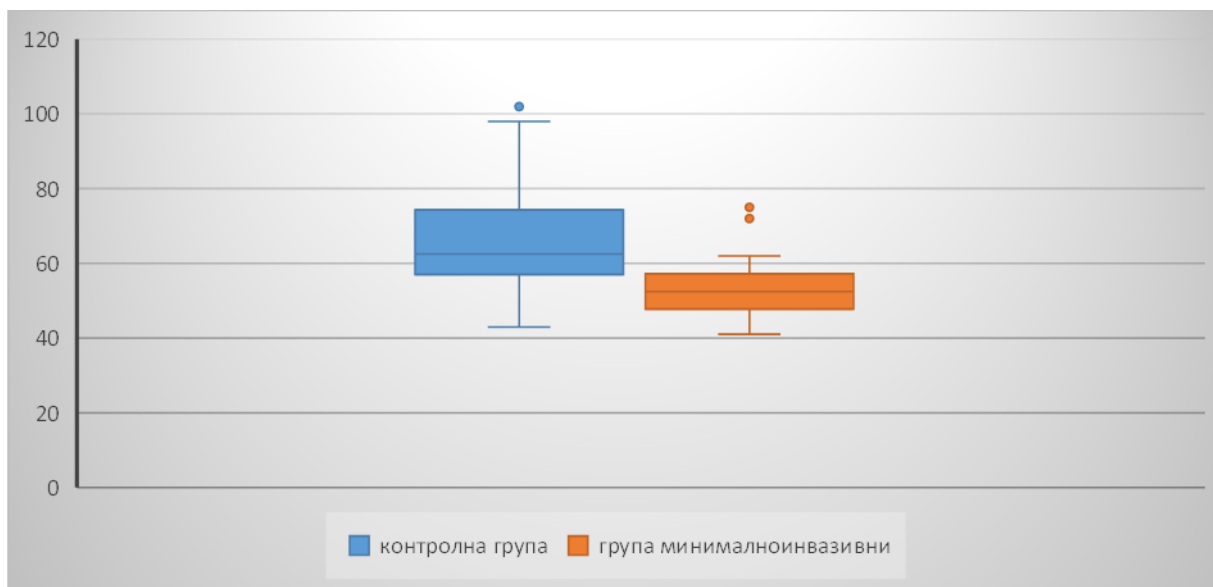
Още при избора на дизайн на проучването бяха определени характеристиките, на базата на които ще се изградят изводите от това проучване. Интраоперативните данни на двете групи, включват две основни интраоперативни характеристики.

-Регистриране на продължителността на екстракорпоралното кръвообращение;

-Регистриране продължителността на клампажното време;

1.2 Сравнение между групите според продължителността на ЕКК

Разпределението на пациентите от двете главни групи според продължителността на ЕКК е представено на диаграма 23.



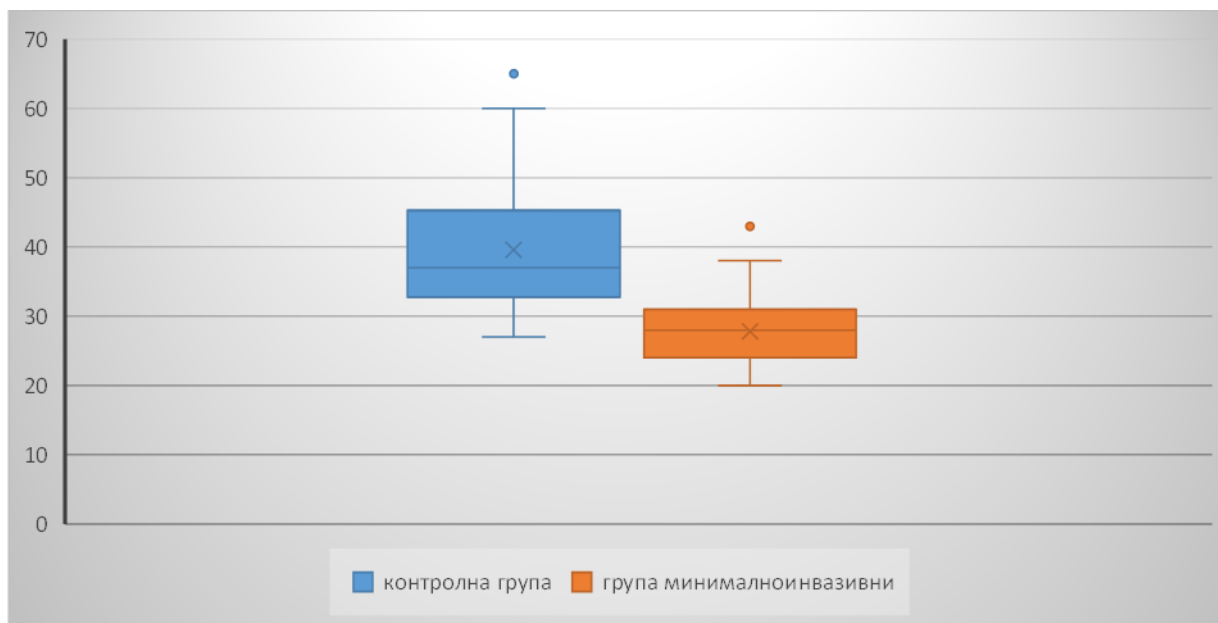
<p>Контролна група N=30 Среден период на ЕКК 66,57 ± 14,9 мин. Медиана 62,5</p>	<p>Група минималноинвазивни N= 34 Среден период на ЕКК 53,38 ± 7,49 мин. Медиана 52,5</p>
--	--

Диаграма 23. Разпределение на пациентите от двете главни групи според продължителността на ЕКК

В контролната група бяха отчетени по-високи стойности на продължителността на ЕКК и видимо по-широкия диапазон на стандартното отклонение. При сравнение на медианите на двете групи с двуизвадковият тест се установи, че между двете групи имат статистически значима разлика по отношение на продължителността на ЕКК, **P= 0,00001**, която е по къса в минималноинвазивната група.

1.3 Сравнение между групите според продължителността на клампажно време

По подобен начин беше извършено и статистическо сравнение на средния период на клампажното време. При пациентите от контролната група средния период на клампажно време ± стандартно отклонение беше **39,6 ± 9,54 мин.**, при **медиана 37**. В групата с минимално инвазивен подход и използвани безшевни биологични клапи същата стойност е : **27,8 ± 5,24мин.**, при **медиана 28**. Статистическите сравнения между тези два резултата представи стойност на **P< 0,00001**, т.е. наличие на статистически значима разлика, която е в полза на миниинвазивната група.



Контролна група	Група минималноинвазивни
N=30	N= 34
Среден период клампажно време 39,6 ± 9,54 мин.	Среден период клампажно време 27,8 ± 5,24мин.
Медиана 37	Медиана 28

Диаграма 24. Разпределение на двете групи по среден период клампажно време.

1.4 Обобщение от сравнението на двете главни групи според регистрираните интраоперативни характеристики.

След цялостната статистическа обработка на данните спрямо двете основни регистрирани интраоперативни характеристики- среден период на ЕКК и средна продължителност на клампажното време, се установи статистически значима разлика между двете групи и по двата показателя, с получените стойности на **P < 0,05**. Относително по-краткият период на ЕКК и скъсеното клампажно време е в полза на групата с минимално инвазивен достъп и използването на безшевни биологични клапи.

2. Сравнение на ранните следоперативни резултати и усложнения до двадесет и четвъртия час след оперативната интервенция

2.1 ЕхоКГ проследяване и оценка на функцията на биологичната клапна протеза.

Провеждането на контролна ЕхоКГ е задължителна процедура за оценка на поставената биологична клапна протеза. Оценката на пациентите от групата с поставена безшевна биологична клапа е рутинна практика и се извършва интраоперативно, чрез ТЕЕ, непосредствено след излизане от ЕКК. При имплантиране на биологична протеза върху стент ТЕЕ не е рутинна процедура, а ЕхоКГ оценката на функционирането на протезата се извършва с контролна ТТЕ проведена в интензивното отделение, непосредствено след извеждането на пациента от операционната зала. В таблица 8 е показано разпределението по размер на имплантираните биологични клапни протези за всички пациенти, участващи в проучването. Ясно е демонстрирано, че в контролната група най-голям е дялът на клапи с размер No 21 – 40% и No 23 – 30% общо 70 %, а за групата с минимално инвазивен достъп най-голям е дялът на болните с M размер – 35,3%, съответстващи на 21-23 мм ефективен отвор, следвани от L размер – 32,3%, съответстващ на 25 мм ефективен отвор, значително по-голям е дялът на болните, при които е използван XL размер- 20%

Вид протеза		Контролна група	Група минимално инвазивни
Биологична протеза върху стент	No 19	2 (6,7%)	-
	No 21	12 (40%)	-
	No 23	9 (30%)	-
	No 25	6 (20%)	-
	No 27	1 (3,3%)	-
Безшевна биологична протеза/ размер на анулус	S 19 - 21 mm	-	4 (11,8%)
	M 21 - 23 mm	-	12 (35,3%)
	L 23 – 25 mm	-	11 (32,3%)
	XL 25 – 27 mm	-	7 (20,6%)

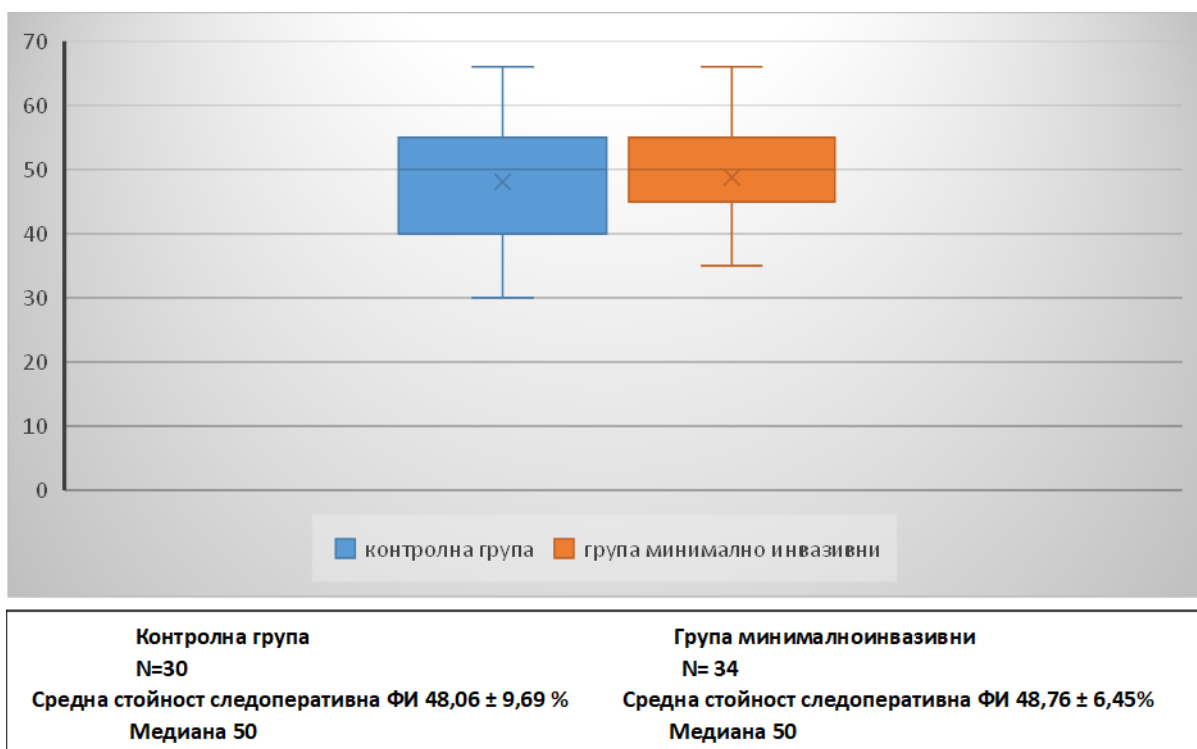
Таблица 8. Разпределение по размер на имплантираните биологични клапни протези

Това разпределение показва, че пациентите с размер на протезата над 23 в групата с минималноинвазивен достъп е близо 53 %, за разлика от контролната група, където този дял е само 23%. Този резултат може да се свърже с по-

оптимална хемодинамика за по-голям дял от пациентите с имплантирана безшевна клапа.

2.1.1 Следоперативна оценка на фракцията на изтласкване на ЛК и сравнение между групите

При провеждането на контролните ЕхоКГ през първите 24 часа, на всички участващи в проучането са оценени - фракцията на изтласкване на ЛК, функцията на клапата- наличие и степен на интра или парапротезна инсуфициенция, пиков систолен и среден систолен градиенти през протезата. след оперативната интервенция. На диаграма 25 е представено разпределението на пациентите от двете групи според средна стойност на следоперативната фракция на изтласкване до 24-ия следоперативен час.

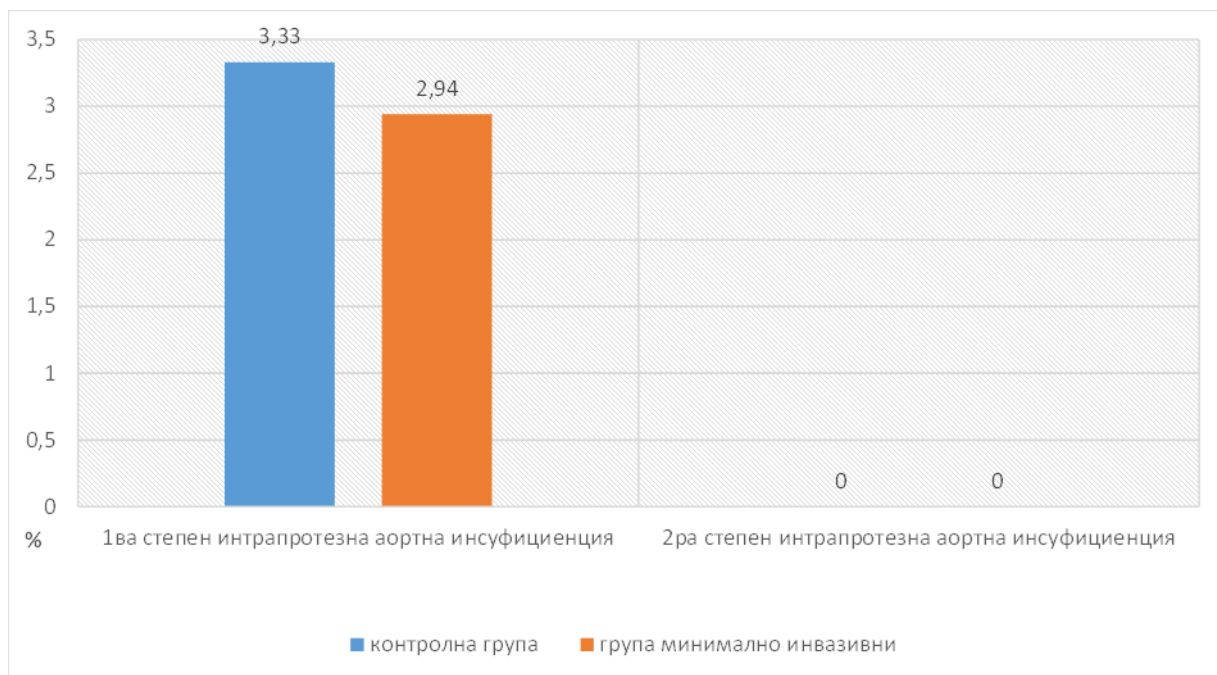


Диаграма 25. Следоперативна ФИ.

Въпреки регистрирания по-широк диапазон от стойности на следоперативната фракция на изтласкване на пациентите от контролната група, при сравняването на медианите на участниците от двете групи, не се установи наличие на сигнификантна разлика - **P= 0,848**.

2.1.2 Следоперативна аортна инсуфициенция и сравнение между групите

Процентното съотношение на пациентите от двете групи със следоперативно установена централна аортна инсуфициенция е представено на диаграма 26.

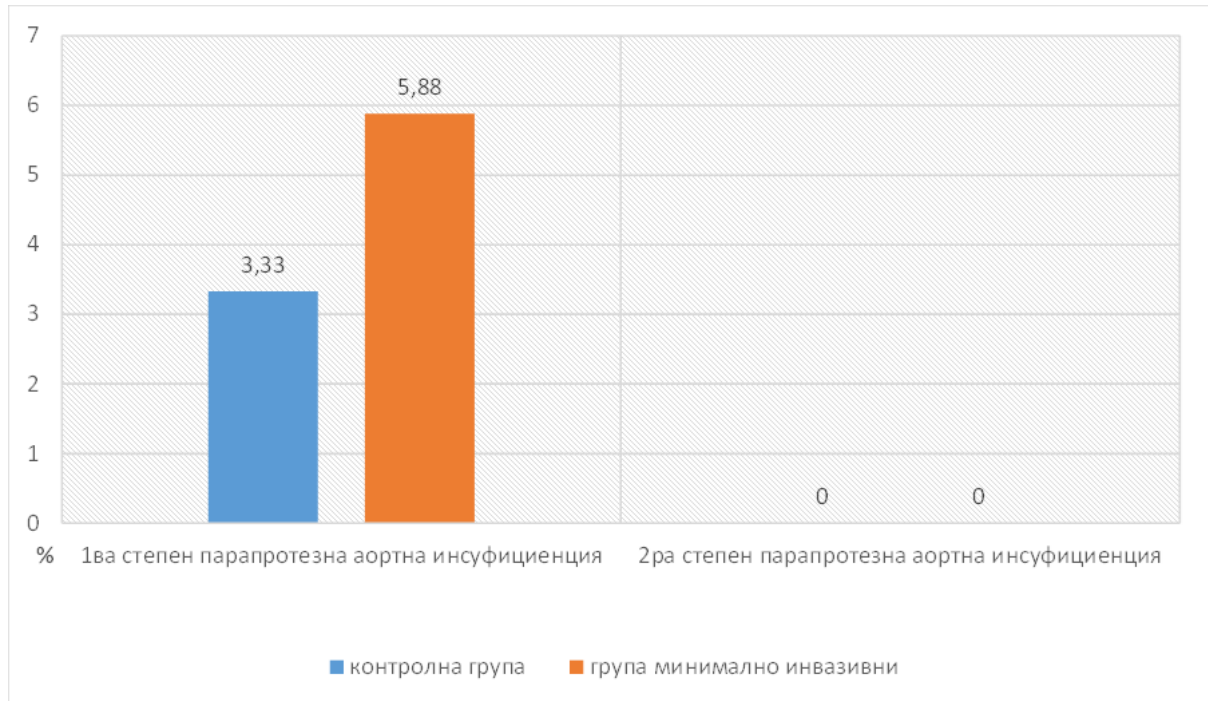


Диаграма 26. Централна аортна инсуфициенция

В контролната група беше регистриран един пациент с до първа степен, централна аортна инсуфициенция - 3,33%, в групата на минималноинвазивните също имаше само един пациент - 2,94% с подобна находка. Сравнението им не показва статистически значима разлика, **P= 1,000**. И в двете групи не бяха регистрирани пациенти с по-висока степен на централна интрапротезна инсуфициенция.

Дяловете на пациентите със следоперативно установена парапротезна инсуфициенция са демонстрирани на диаграма 27. С до първа степен парапротезна аортна инсуфициенция от контролната група е регистриран 1 пациент- 3,33%, докато в групата с използвани безшевни биопротези двама- 5,88%. Въпреки по-високият относителен дял в минимално инвазивената група, разликата не се установи като статистически значима- P= 0,479. Пациенти с

парапротезна инсуфициенция по-висока от първа степен не бяха регистрирани и в двете групи.



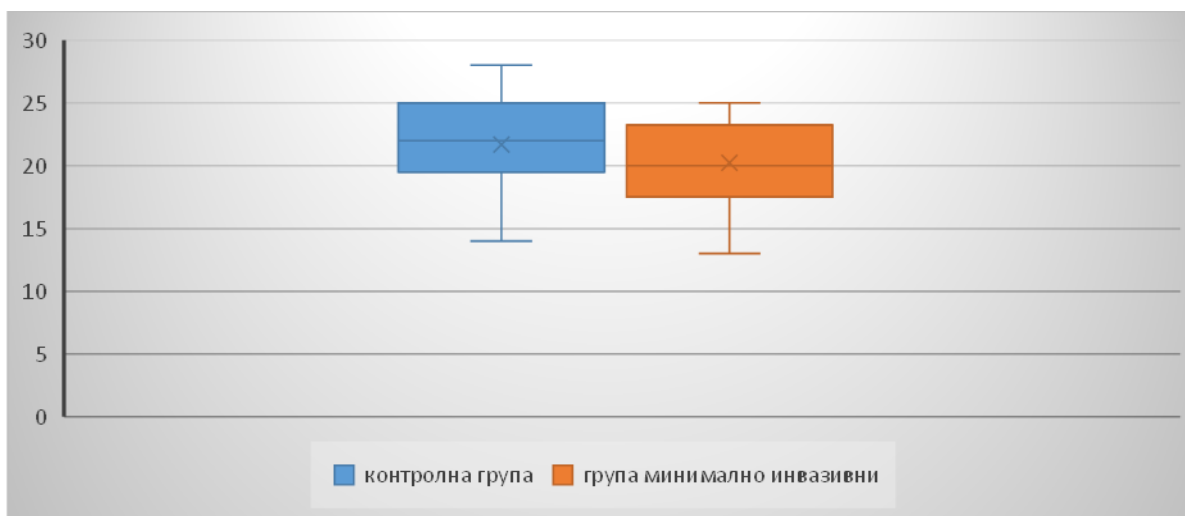
Диаграма 27. Парапротезна аортна инсуфициенция

2.1.3 Градиенти през клапните протези и сравнение между групите.

Отчитането на висок пиков и среден систолен градиент е важен предиктор за наличие на несъответствие пациент- протеза , което е важен проблем при всички оперирани пациенти и в голяма степен определя тяхната отдалечена прогноза. Тези факти превърнаха избора на подходящ размер клапна протеза , отговаряща на телесната повърхност на пациента и профилактирането на несъответствие пациент-протеза в първостепенен проблем на пред- и интраоперативната оценка.

Според представеното разпределение, регистрираните стойности на пиковия систолен градиент, на двете групи не се различават значимо- **P= 0,118**.

Сравнението на медианите на средния пиков градиент също показва липса на разлика между групите, **P= 0,577**.



Контролна група N=30	Група минималноинвазивни N= 34
Средна стойност ПСГ 21,7 ± 3,98 mmHg	Средна стойност ПСГ 20,24 ± 3,64 mmHg
Медиана 22	Медиана 20

Диаграма 28. Пиков систолен градиент

Рискът от несъответствие пациент-протеза е увеличен в случаите с предоперативно установен малък диаметър на аортния анулус. За да се оцени допълнително ролята на избора на протеза и в тези случаи, беше извършен допълнителен поданализ на измерените градиенти само за пациентите с анатомично малък аортен анулус, установен предоперативно, при които са имплантирани протези с размер ≤ 21 мм. При пациентите от контролната група – на двама или 6,7%, е поставена протеза номер 19, а на 12 пациенти или 40 % от групата номер 21. В групата с минимално инвазивен достъп на 4-ма от пациентите (11,82%) е имплантиран S размер безшевна клапа. На други 12 пациенти или 35,3% е имплантиран M размер протеза. Статистически анализ не показва наличие на сигнификантна разлика между групите по отношение на дела на пациентите с малък аортен анулус.

Измерените градиенти през протезите и индексираните стойности на ефективната протезна площ бяха показателите, които използвахме за да оценим адекватността на хемодинамиката при имплантиране на всеки от двата вида протези в подгрупата с анатомично малък аортен анулус.

За статистическите сравнения използвахме ЕхоКГ установените стойности на ЕОА индексирната им стойност, както и средната за подгрупата стойност на пиковия систолен градиент. Получените резултати са представени в таблица 9. Следоперативно измереният пиков трансвалвуларен градиент е по-нисък в групата с безшевни клапи (15 ± 7 mm Hg спрямо 20 ± 11 mm Hg; $p = 0,02$). Ефективна клапна и нейната индексирана средна стойност са сигнификантно по-високи отново при групата на миниинвазивните ($1,12 \pm 0,2$ cm²/m² спрямо $0,82 \pm 0,1$ cm²/m²; $p = 0,002$).

параметър	Извадка от контролна група N=14 (46,7%)	Извадка от група минимално инвазивни N=16 (47%)	P value
Размер протеза мм	19мм 21 мм Ср. 20,7	S (19-21 mm) M (21-23 mm) Ср. 21,5	P < 0,05
Ср. ЕОА (cm ²)	1,72 ± 0,85	2,48 ± 0,56	
Ср. iЕОА (cm ² /m ²)	0,82 ± 0,1	1,12 ± 0,2	
Ср. Пиков трансвалвуларен градиент (mmHg)	20 ± 11 mm Hg	15 ± 7 mm Hg	

Таблица 9. Хемодинамични показатели на протезите в подгрупата с малък аортен анулус

Получените при това подгрупово сравнение резултати потвърждава твърдението, че използването на безшевни биологични клапи при пациенти с малък аортен анулус намалява риска от развитие на несъответствие пациент-протеза и превъзхожда конвенционалните биопротези.

2.2 Следоперативна кръвозагуба

Следоперативната кръвозагуба е една от крайните точки според първоначалния дизайн на проучването, за да се оцени влиянието на достъпа върху размера на следоперативната кръвозагуба. Средната кръвозагуба за контролната група е **412,3 ± 113 мл.**, при медиана **410.**, а за пациентите от група

$\pm 1,76$ ч., при медиана 7. Тестът на Ман-Уитни показва статистически значима разлика между групите, $P=0,0006$, която е в полза на минимално-инвазивните пациенти.

2.4 Нужда от катехоламинава подкрепа

Поради наличието на тежка левокамерна хипертрофия и риск от исхемия на субендокардния слой, приложението на катехоламини при пациентите с аортна стеноза трябва да е сведено до минимум. Въпреки това при голям процент от пациентите и в двете групи на това изследване е извършена инфузия с допамин в ниска дозировка $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Регистрираните данни показват, че 12 пациенти или 40% от контролна група, са имали нужда от инфузия с допамин през първите 24 часа от оперативната интервенция. В групата с Percutaneous катехоламинава подкрепа са получили 14 пациенти, или 41,1%. Сравнението между групите според наличието на катехоламини до 24-ия час е представено на диаграма 30.

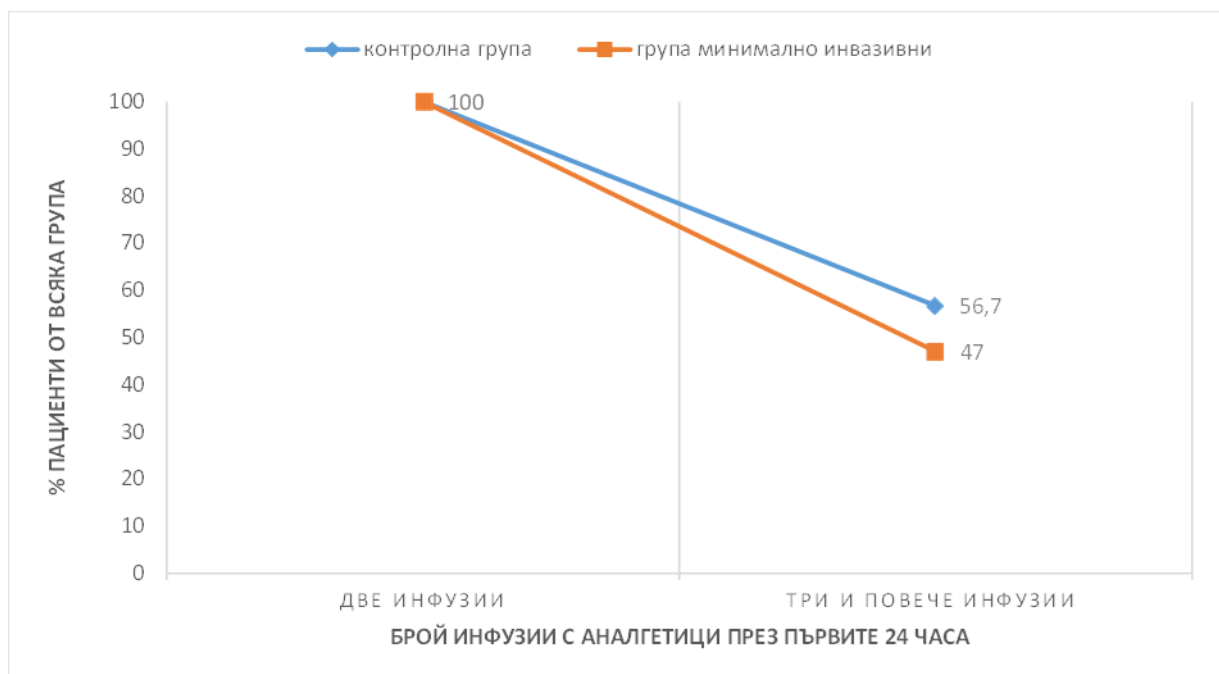


Диаграма 30. Нужда от катехоламинава подкрепа.

Процентните дялове на двете главни групи са близки и разликата не беше отчетена като сигнификантна, $P=0,912$.

2.5 Нужда от допълнителна аналгезия

Следоперативната болка след стандартна стернотомия при сърдечна хирургия е важен фактор, чието адекватно управление редуцира риска от развитие на неблагоприятни хемодинамични и белодробни усложнения. Правилното менажиране на следоперативната болка позволява ранни-екстубация, мобилизация и съкращава престоя в интензивното отделение. Фармакологичната терапия включва парентерални опиоиди или нестероидни противовъзпалителни средства. Сравнението между двете групи е извършено спрямо нуждата от аналгезия до 24-ия следоперативен час. Използвани са данни за вида и количеството на приложените медикаменти според реанимационните листа на пациентите, участващи в проучването- Фентанил, Парацетамол, Морфин, Кетопрофен 100мг/2 мл. Резултатите от сравнителния анализ показват, че всички пациенти и от двете групи са имали нужда от инфузии на поне две ампули от изброените медикаменти през първите 24 часа - заедно или в комбинация.



Диаграма 31. Дял на пациентите, получили допълнителни обезболяващи средства през първите 24 часа

На 17 пациенти или 56,7% от групата с цялостна срединна стернотомия е приложена и трета или повече дози, а в групата с J-стернотомия подобна нужда е регистриран при 16 пациенти или 47%. На диаграма 31 е представено разпределението на пациентите и от двете групи спрямо броя извършени инфузии аналгетична терапия. Въпреки различния процент от пациенти в двете групи, отчетената разлика не беше установена като сигнификантна, **P=0,375**.

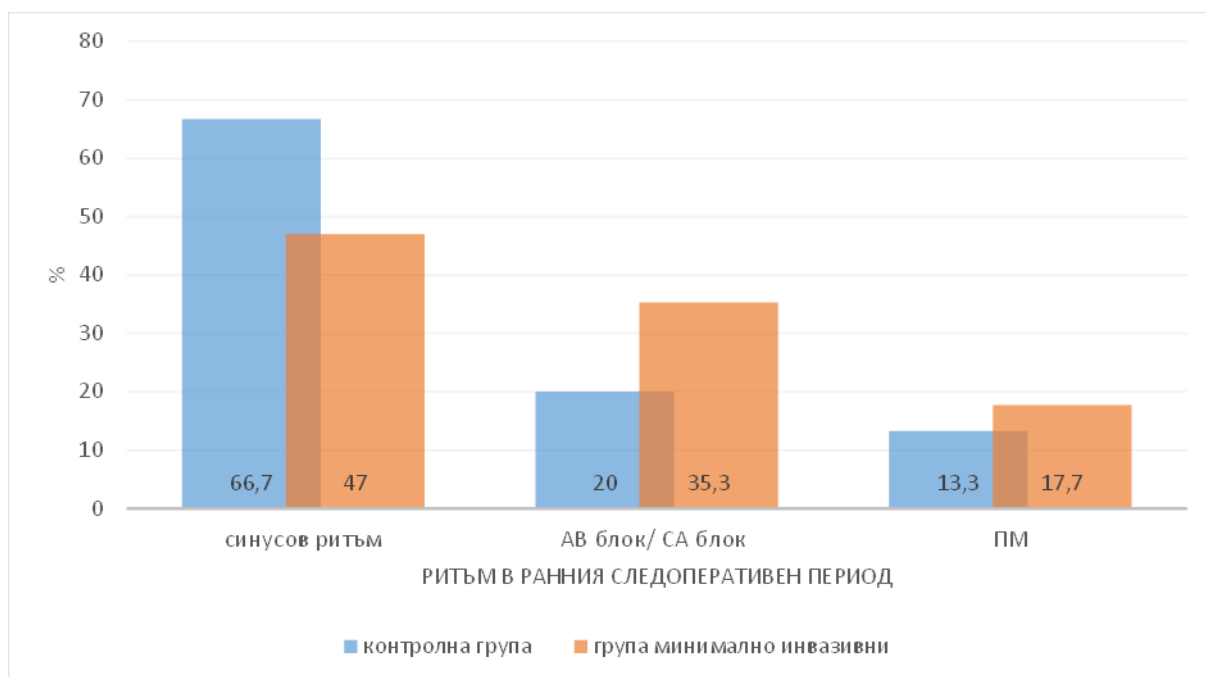
2.6 Следоперативен сърдечен ритъм и нужда от временен пейсмейкър

Регистрираните варианти на сърдечен ритъм на изследваната популация от ранния постоперативен период са четири - СР, ПМ, АВ-блок, СА-блок. Освен тези, четири варианта, които пресъстват в над 90% от ЕКГ записите на пациентите, са вписвани и две допълнителни състояния на сърдечния ритъм, които са наблюдавани епизодично при част от болните, това са- епизоди на ПМ и епизоди на използване на временен пейсмейкър, поради брадикардия.

Под епизод на ПМ в това проучване се разбира регистриран епизод на ПМ, с продължителност под 24 часа, последван от възстановяване на нормалния СР.

Под епизоди на използване на временен пейсмейкър се разбира, регистрирането на обратими постоперативни брадикардии, с честота под 60/мин и продължителност под 24 ч. Причиите за тази нужда са- временен АВ-блок, СА-блок или синусова брадикардия. При болните с продължителност на епизода над 24 часа и сигурни ЕКГ критерии за наличие на блок в проводимостта е имплантиран постоянен пейсмейкър. Този дял от популацията е предмет на отделен анализ и е разгледан подробно в предстоящата глава.

В ранния следоперативен период, следоперативния ритъм, при 66,7% (20 пациенти) от контролната група е синусов, при пациентите от групата с Perceval протези това е отчетено при 47% или 16 пациента. С АВ- блок или СА блок са били 6 има пациенти (20%) от контролната група. А в групата с безшевни клапи процентът този дял е – 35,3% или 12 болните. Епизод на ПМ е отчетен при 13,3% от контролните пациенти, а в групата с минимално инвазивен достъп тези болни са 17,7%. На диаграма 32 е представено процентното разпределение на пациентите в ранния следоперативен период според техния ритъм, регистриран до 24- ия следоперативен час.



Диаграма 32. Ритъм до 24-ия следоперативен час.

Въпреки известната разлика в това процентно разпределение, статистическият анализ не отчете наличие на сигнификантност по отношение на дела на синусов ритъм ($P= 0,073$) и ПМ ($P= 0,465$). По отношение на регистрираните епизоди на АВ блок се установи ясно изразена сигнификантна разлика със стойност на $P= 0,0431$, която е в полза на пациентите със конвенционални протези.

2.7 Обобщение на непосредствените следоперативни резултати и сравнение между групите

На таблица 10. са представени обобщителните резултати на пациентите и от двете групи, регистрирани и проследени през първите 24 часа от оперативната интервенция.

Характеристики	Контролна група	Група минимално инвазивни	P
Контролна ЕхоКГ			
ФИ (%)	48,06 ± 9,69	48,76 ± 6,45	0,848
Интрапротезна инсуфициенция (≤1ва степен)	1 (3,33%)	1 (2,94%)	1,000
Интрапротезна инсуфициенция (≤2ра степен)	0(0%)	0(0%)	
Парапротезна инсуфициенция(≤1ва степен)	1 (3,33%)	2 (5,88%)	0,479
Парапротезна инсуфициенция(>2ра степен)	0(0%)	0(0%)	
ПСГ (mmHg)	21,7 ± 3,98	20,24 ± 3,64	0,118.
ССГ (mmHg)	11,26 ± 2,55	10,93 ± 2,54	0,577
Размер протеза мм	19мм 21 мм	S (19-21 mm) M (21-23 mm)	
Ср. ЕОА (cm ²)	1,72 ± 0,85	2,48 ± 0,56	P < 0,05
Ср. iEOA (cm ² /m ²)	0,82 ± 0,1	1,12 ± 0,2	
Ср. Пиков трансвалвуларен градиент (mmHg)	20 ± 11 mm Hg	15 ± 7 mm Hg	
Кървене за 24 часа (мл)	412,3 ± 113	205,3 ± 60,7	
Количество трансфузии на еритроцитен концентрат	2,6 единици	1,4 единици	<0,001
Продължителност на механична вентилация (ч.)	8,47 ± 1,63	6,85 ± 1,76	0,0006
Катехоламинова подкрепа	12 (40%)	14 (41,1%)	0,912
Аналгезия с две инфузии	30 (100%)	34(100%)	
Аналгезия с три и повече инфузии	17(56,7%)	16(47%)	0,375
Сърдечен ритъм			
синусов	20(66,7%)	16(47%)	0,073
АВ блок/СА блок	6 (20%)	12(35,3%)	0,0431
ПМ	4 (13,3%)	6 (17,7%)	0,465

Таблица 10. Обобщени резултати на пациентите и от двете групи през първите 24 ч

Анализираните показатели, регистрирани като непосредствен следоперативен резултат (до 24-ия час след излизане от операционната зала), показват наличие на сигнификантни разлики между групите по отношение на измерените трансвалвуларни градиенти, ефективения отвор на клапните протези, особено при пациентите с малък аортен анулус, които са в полза на групата на минимално инвазивните пациенти. Като значими се отчетоха и разликите по отношение на нуждата от хемотрансфузия и нейното количество, както и по отношение продължителността на механична вентилация, които са в полза на пациентите с парциална стернотомия. Не се отчетоха като сигнификантни разликите по отношение наличието на пара и интрапротезна инсуфициенции, въпреки че висок е при пациентите в групата с безшевни биологични клапи (5,88%). Значими разлики не се отчетоха и при сравняване на нуждите от катехоламиновата подкрепа и от аналгезия през първото денонощие. Пациентите с възстановен синусов ритъм превалят в контролната група, докато процентът на пациентите с АВ блок е по-голям в групата с Perceval (35,3%), и тази разлика е статистически значима.

3. Анализ на ранните следоперативни резултати и сравнение между групите

Под ранни следоперативни резултати в това проучване се разбират отразяващите състоянието на пациента променливи, които са регистрирани от 2-ри ден след операцията до деня на дехоспитализацията. Всички пациенти, участващи в проучването са проследявани ежедневно по време на целия си болничен престой. Регистрирани са- лабораторни изследвания, контролна рентгенография на гръден кош и данни от ТТЕхоКГ. Всички пациенти са били на постоянен мониторинг на жизнените показатели- артериално налягане, ЕКГ мониториране на сърдечната честота, сатурация, централно венозно налягане, следене на двадесет и четири часова диуреза и регистриране на общия водно-солеви баланс, до деня на тяхната дехоспитализация.

3.1 Контролна трансторакална ехокардиография

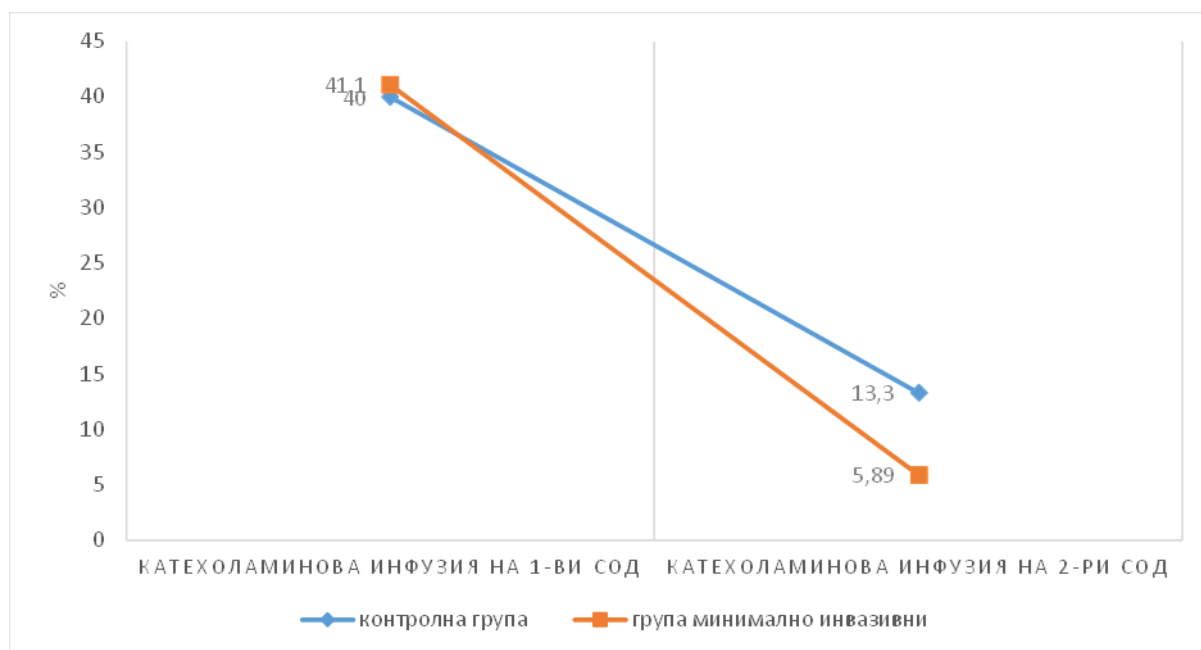
При ежедневно проведените трансторакални ЕхоКГ в следоперативния период до момента на дехоспитализация са регистрирани ФИ на ЛК, функция на клапната протеза, стойностите на пиков и среден систолни градиенти, наличие на парапротезна или интрапротезна инсуфициенция. Важно е и следоперативното проследяване на количеството перикарден излив, чрез ТТЕ на базата на измерване на отслювяването между перикарда и сърцето в милиметри, което се преобразува в количество течност по ежедневно използваната в УМБАЛ "Св.Екатерина" формула. Допълнително се оценява и хемодинамичната значимост на установения излив.

Сравняването на данните от проведените контролни ехографски изследвания не показва наличие на нито една статистически значима разлика, между групите по отношение на измерената ФИ. Не се отчетоха и статистически значими разлики в измерените градиенти- ПСГ и ССГ, като техния порядък остана непроменен по време на целия следоперативен престой. Няма регистрирани допълнително появили се парапротезни или интрапротезни инсуфициенции. До момента на дехоспитализация в контролната група само 1 пациент остава с 1-ва степен интрапротезна инсуфициенция (3,33%) и още един с парапротезна инсуфициенция до 1-ва степен. В групата с безшевни биологични клапи през целия болничен престой бяха регистрирани само двама или 2,94% с централна аортна инсуфициенция, а броя на пациентите с парапротезна инсуфициенция остана два или 5,88%. В групата със срединна стернотомия се регистрираха, двама пациенти с ехографски и клинични данни за хемодинамично значим перикарден излив- 6,67%. На единият от пациентите е извършен перикарден дренаж на 4-ти следоперативен ден, а на другият пациент от групата на 6-ти следоперативен ден. В групата с минимално-инвазивен достъп е регистриран един пациент или 2,94% със значим перикарден излив, при който е извършен субкисфоиден дренаж. Статистическия анализ на тази разлика показва, че тя е несигнификантна (**P= 0,157**).

3.2 Катехоламинова подкрепа

Нужда от катехоламинова подкрепа постепенно намалява. След втория следоперативен ден (СОД) инфузията с допамин е задържана при четирима или

13,3% от пациентите в контролната група, а минималноинвазивната група този дял е 5,89% (2-ма пациенти). След третия СОД, инфузията е продължена при 2-ма от контролната група и е преустановена на четвъртия, а при двамата болни от миниинвазивната група тя е прекратена преди края на втория СОД. Разпределението на пациентите от двете групи според катехоламинната инфузия до втория СОД е представено на диаграма 33. Ясно е визуализирана разликата в дяловете на болните с нужда от катехоламини до втория СОД, и тя е отчетена като значима. Което позволява извода, че при сходни изходни характеристики, пациентите в групата с безшевни биопротези са имали понижена нужда от катехоламинова подкрепа, а когато такава е използвана, то това е било за сигнификантно по-кратък период.

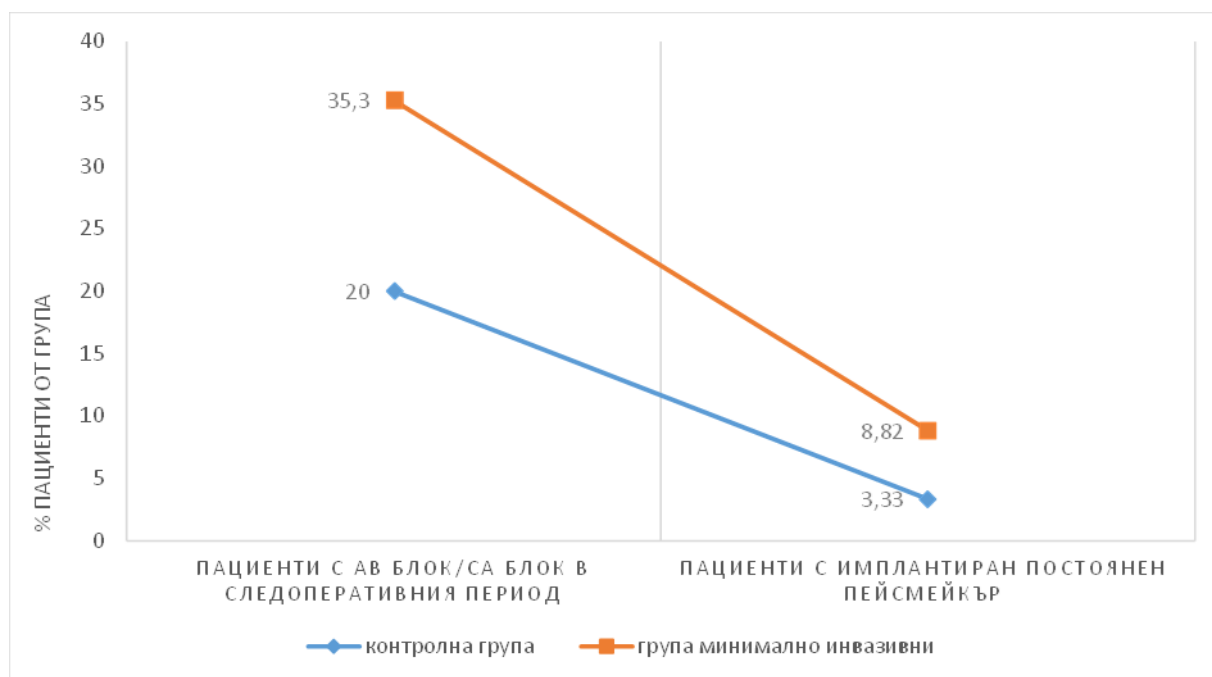


Диаграма 33. Катехоламинива подкрепа с Допамин, за 1-ви и 2-ри СОД.

3.3 Нужда от имплантация на постоянен пейсмейкър

При пациентите развили следоперативен АВ-блок/ СА- блок, който не се преодолява след втория СОД и при сигурни ЕКГ критерии е индицирано имплантирането на постоянен пейсмейкър. В контролната група пациентите с

АВ-блок на първия СОД са - 6-ма или 20 %, при само 1 от тях (3,33% от групата) синусовия ритъм не се е възстановил след втория СОД и това е наложило имплантацията на постоянен пейсмейкър. В групата с имплантирани безшевни биопротези процента на пациентите с АВ блок/СА блок е по-голям. Още през първия СОД той е - 35,3%, 12 пациенти. Поради липса на възстановяване на надкамерен ритъм при 3-ма (8,82%) от тях след втория СОД се е наложило имплантация на постоянен електростимулатор. Въпреки този по-висок дял, статистическият анализ не отчете сигнификантна статистическа значимост на тази разлика, **P=0,131**. Разпределението на пациентите в проценти според нуждата от имплантация на постоянен електростимулатор е представено на диаграма 34. Ясно са демонстрирани направените до тук коментари и относително по-високият дял на болните с нужда от кардиостимулатор в групата с безшевни клапни протези.



Диаграма 34. Нужда от пейсмейкър, за 1-ви и 2-ри СОД.

3.4 Други нежелани събития в следоперативния период

Като допълнителни нежелани събития в следоперативния период на болничния престой за тази популация са анализирани следните състояния-

дихателна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, неврологични усложнения, сепсис, раневи инфекции.

Според изходните характеристики, двете главни групи показаха приблизително сходни процентни съотношения на пациенти и със съпътстваща хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и документиран $\text{FEO}_1\% < 50\%$. Техния дял обхваща- 33,3% от контролната група и 32,3% от минимално инвазивната група. В следоперативния период въпреки целенасоченото следоперативно управление на дихателната функция позволяващо ранната екстубация, при малък процент от пациентите се развиваха краткотрайни епизоди на изострена дихателна недостатъчност, която се поддаде на овладяване с медикаментозна терапия (бронходилататори, кортикостероиди), кислородо лечение през маска, или интермитентно приложение на задължителна неинвазивна вентилация с положително налягане в дихателните пътища (CPAP). Регистрираните дялове от пациенти с подобни усложнения бяха, съответно- 13,3% (4-ма пациенти) в контролната група и 5,88(2-ма пациенти) в минимално инвазивната група. При всички тези пациенти изострената дихателна недостатъчност беше овладяна с описаните методики, без нужда от повторна интубация и механична вентилация.

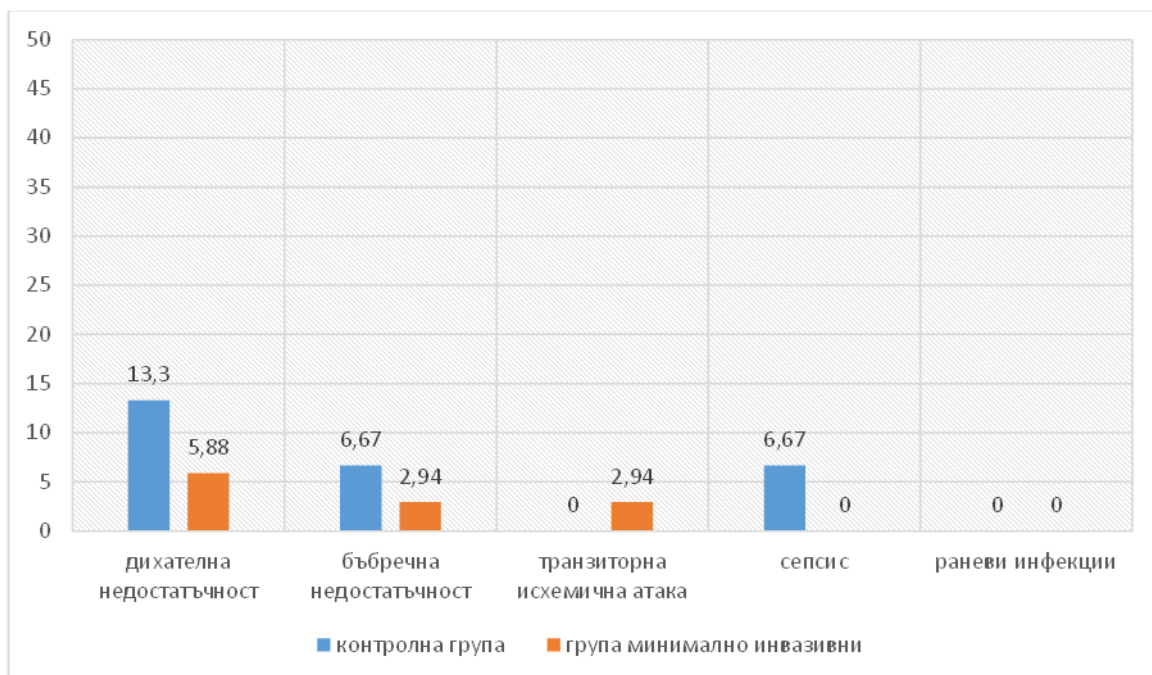
Понеже това е кохорта, конструирана при включващи критерии селектиращи високорискови пациенти, дела на пациентите с предоперативна хронична бъбречна недостатъчност е висок - 23,3% от контролната група и 20,6% в група минимално инвазивни. Следоперативна нужда от продължителна вено-венозна хемофилтрация поради изострена хронична бъбречна недостатъчност е регистрирана при 2-ма пациенти (6,67%) от контролната група и при 1 пациент (2,94%) от групата с безшевни клапи като статистическия анализ не установи значимост на тази разлика.

В следоперативния период и в двете групи не бяха регистрирани никакви тежки неврологични усложнения с остатъчна симптоматика. При 1 пациент (2,94%) от минимално инвазивната група се регистрира епизод на транзиторна исхемична атака, без груб неврологичен дефицит, чийто симптоми отшумяха след лечение в следващите няколко часа от появата им. Проведената КАТ на глава, не установи наличие на изменения, които могат да бъдат асоциирани с исхемични огнища.

При нито един пациент не беше наблюдавана разгърната клиника или дори симптоми, които да бъдат асоциирани със сепсис. Положителни хемокултури със сигнификантна бактериемия и единични фебрилитети бяха отчетени при 2-ма пациенти (6,67%) от контролната група, те са понесли удължен седемдневен антибиотичен курс, след който е настъпило нормализиране на лабораторните и клинични маркери. В групата с J-стернотомия положителни хемокултури и септични състояния не са регистрирани. Нито един пациент и от двете групи не разви тежки раневи инфекции.

На диаграма 35 е представено процентното разпределение на нежелани събития от следоперативния период.

P	0,0593	0,157	0,068	NS	1,000
---	--------	-------	-------	----	-------

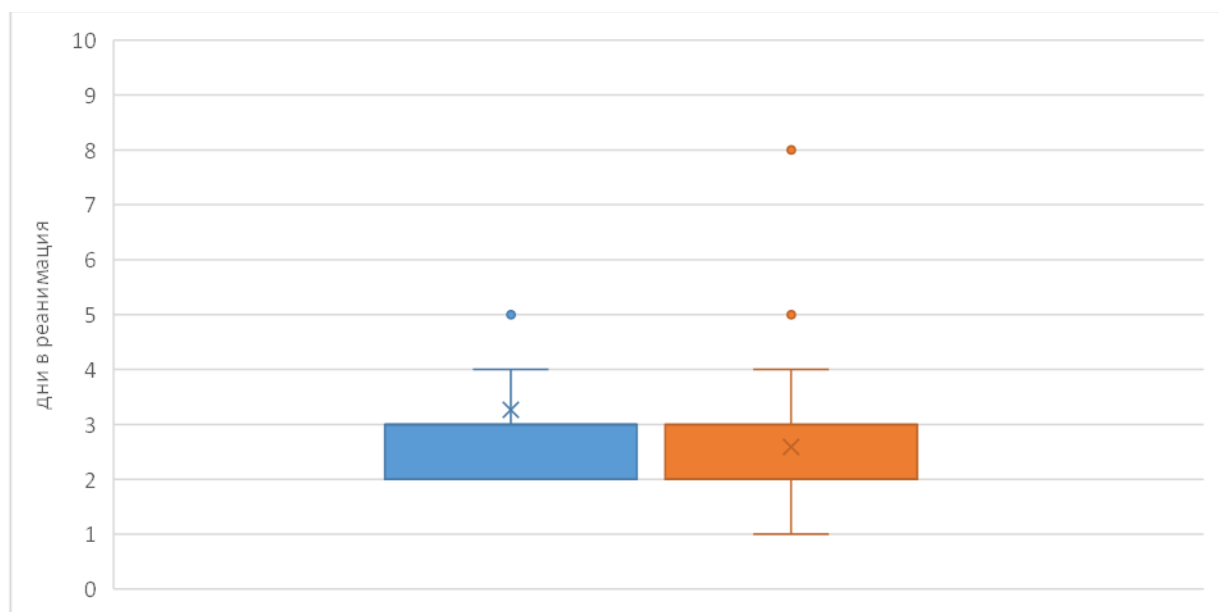


Диаграма 35. Разпределение на нежелани събития от следоперативния период

Статистическите сравнения между двете групи по отношение на тези данни не показаха наличие на значимост на регистрираните разлики.

3.5 Среден престой в реанимация

Престоят в реанимация е проследен и регистриран в дни за всички пациенти в това проучване. Сравнението между двете главни групи според среден престой на пациентите в реанимация е представено на диаграма 36. Тестът на Шапиро-Уилк показа, че средния престой в реанимация няма нормално разпределение, затова за сравнението се използва тест на Колмогоров-Смирнов, при който се сравняват медианите.



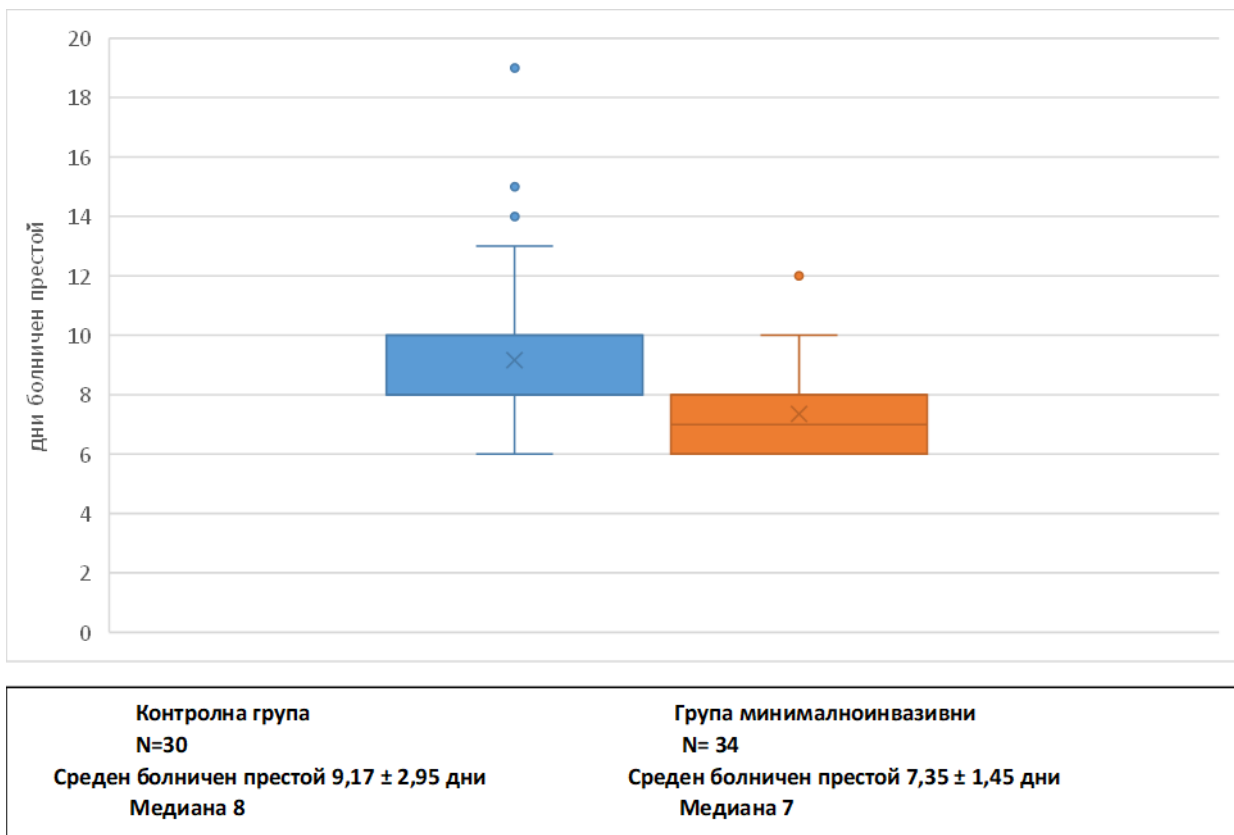
Контролна група N=30	Група минималноинвазивни N= 34
Среден престой в реанимация 3,27 ± 1,05 дни	Среден престой в реанимация 2,59 ± 1,42 дни
Медиана 3	Медиана 2

Диаграма 36. Среден престой на пациентите в реанимация в дни.

Отчетеният среден престой в реанимация за пациентите от контролната група е $3,27 \pm 1,05$ дни, при медиана 3. За групата с парциална стернотомия средният отчетен престой е $2,59 \pm 1,42$ дни, при медиана 2. Въпреки видимо по-високата стойност на среден престой в реанимация, отчетена в дни в полза на контролната група, сигнификантна разлика между двете главни групи не беше отчетена, **P= 0,124**.

3.6 Среден болничен престой

Средният болничен престой на пациентите от контролната група е $9,17 \pm 2,95$ дни, при медиана 8. В групата с минимално – инвазивен достъп отчетеният среден болничен престой е $7,35 \pm 1,45$ дни, с медиана 7. Поради асиметричното разпределение по този количествен показател и в двете групи, отново за сравнение между групите се използваха техните медиани. Сравнението е демонстрирано на диаграма 37.



Диаграма 37. Среден болничен престой

Сравнението на медианите показва статистически значима разлика между групите - $P = 0,0003$. Престоя в болница е значимо по-кратък при пациентите с минимално-инвазивен достъп

3.7 Обобщение на следоперативните резултати

Обобщеният анализ на следоперативните резултати на включените в проучването пациенти не установи наличие на статистически значими разлики

между двете главни групи по отношение на почти всички сравнявани променливи, с изключение на средния болничен престой, който е сигнификантно по-къс в групата с минимално инвазивни операции. Обобщените резултати са представени в таблица 11.

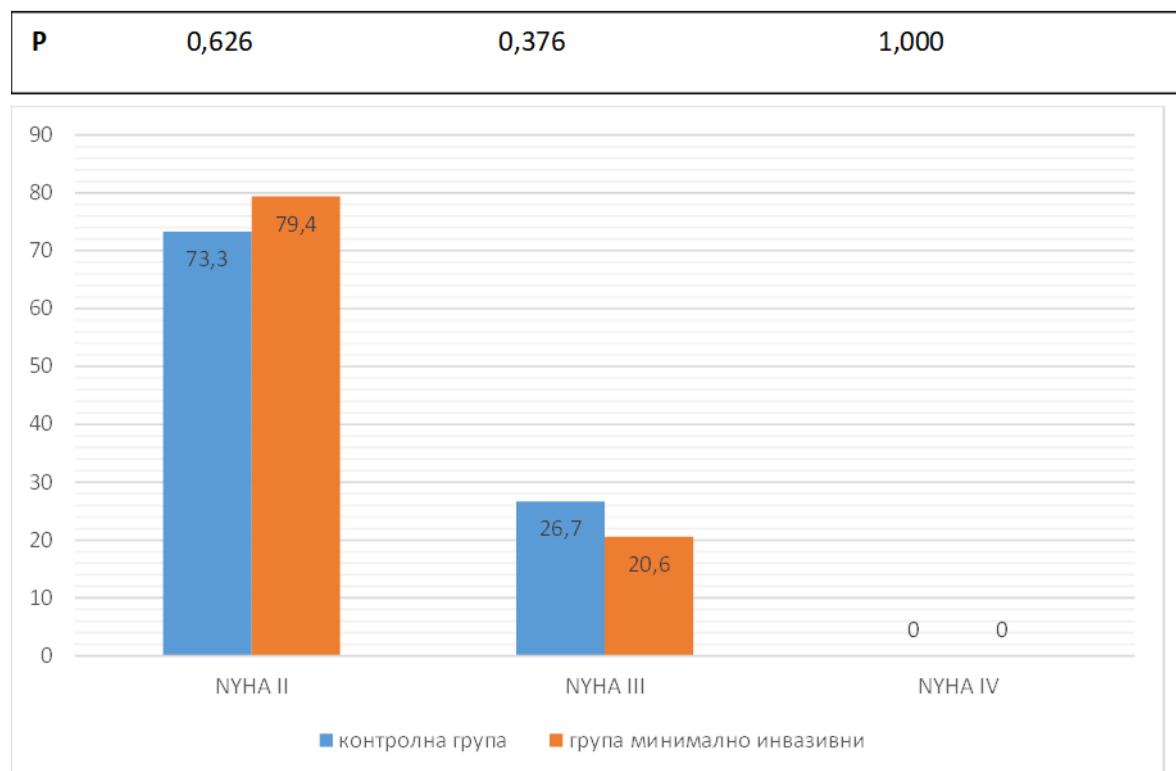
Характеристики	Контролна група	Група минимално инвазивни	Стойности на P
Контролна ЕхоКГ			
Интрапротезна инсуфициенция (1ва степен)	1 (3,33%)	1 (2,94%)	1,000
Интрапротезна инсуфициенция (2ра степен)	0(0%)	0(0%)	
Парапротезна инсуфициенция(1ва степен)	1 (3,33%)	2 (5,88%)	0,479
Парапротезна инсуфициенция(2ра степен)	0(0%)	0(0%)	
Хемодинамично значим перикарден излив	2(6,67%)	1(2,94%)	0,157
Катехоламинова подкепа на 2ри СОД	4(13,3%)	2 (5,89%)	0,0593
Имплантация на постоянен пейсмейкър	1 (3,33%)	3(8,82%)	0,131
Дихателна недостатъчност	4(13,3%)	2(5,88%)	0,0593
Вено-венозна хемофилтрация	2(6,67%)	1(2,94%)	0,157
Неврологични усложнения	0(0%)	1(2,94%) транзиторна ишемична атака	0,068
Сепсис	2(6,67%)	0(0%)	NS
Раневи инфекции	0(0%)	0(0%)	1,000
Среден престой в реанимация	3,27 ± 1,05 дни	2,59 ± 1,42 дни	0,124
Среден болничен престой	9,17 ± 2,95 дни	7,35 ± 1,45 дни	0,0003

. Таблица 11.Обобщени следоперативни резултати

4. Сравнение на данните от проследяването

Пациентите, включени в проучването са проследени до един месец след дехоспитализация, с контролни прегледи, извършвани в амбулаторията на УМБАЛ "Света Екатерина" на втора и четвърта седмица. На всеки от контролните прегледи е снета щателна анамнеза и статус на пациента, измерени стойности на артериално налягане, извършен е ЕКГ мониторинг, и трансторакална ЕхоКГ. Отразени са всички промени във фракцията на изтласкване, функцията на клапните протези, а получените резултати са сравнени с регистрираните по време на болничния престой.

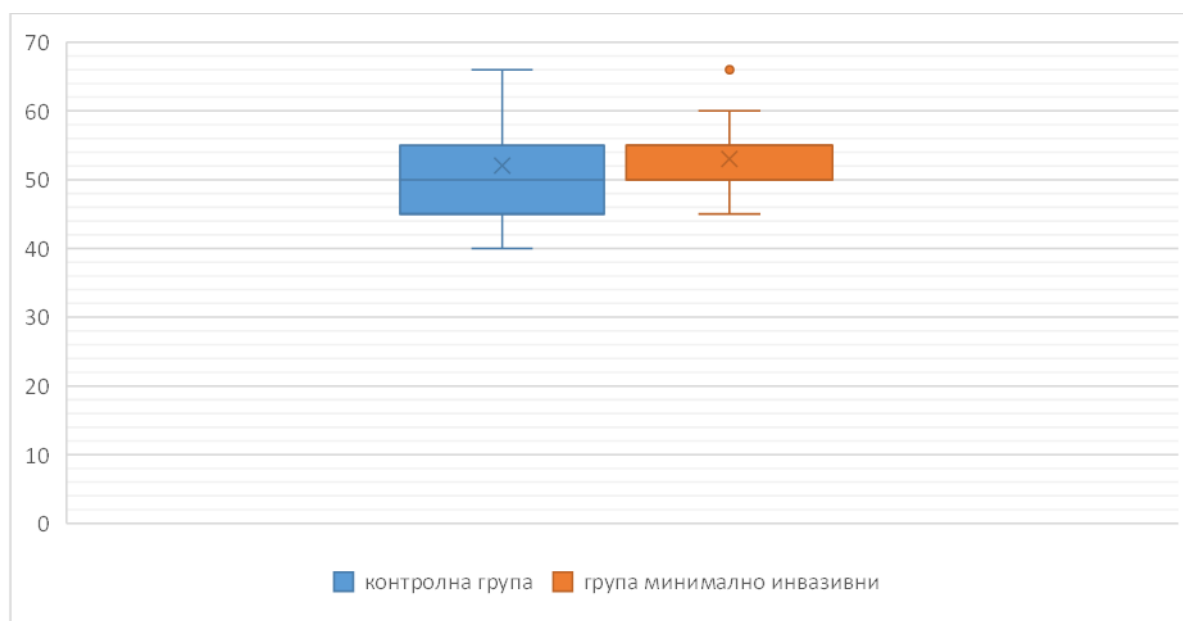
В хода на проследяването и в двете групи няма регистрирани новопоявили се или увеличени по степен пара- или интрапротезни инсуфициенции. Не се установи статистически значима разлика в измерените трансвалвуларни градиенти (както в ПСГ, така и в ССГ). И в двете групи е отчетено повишение във Функционалния клас, в края на периода на проследяване спрямо регистрирания предоперативно.



Диаграма 38. Функционален клас в края на едномесечното проследяване

Още преди края на проследяването няма нито един пациент в четвърти ФК. В трети ФК са общо 15 пациенти от изследваната популация, като 8 или 26,7% от тях са в контролната група, а 7 (20,6%) в групата с минимално инвазивен достъп. Под втори ФК са общо 49 от пациентите. Двадесет и двама са от контролната група (73,3%), а 27 (79,4%) са от групата с безшевни биологични клапни протези. Повишението във ФК на пациентите и от двете групи, установено на контролните прегледи в края на проследяването е демонстрирано на диаграма 38. При сравнение между двете главни групи не се установи наличието на статистическа разлика по отношение тези дялови разпределения.

Според дизайна в това проучването в края на периода на проследяването се регистрира и ФИ на пациентите. Обобщените данни на болните от двете групи и резултата от сравнението на техните медиани е представена на диаграма 39. Наблюдава се общо повишение във средната стойност на ФИ и в двете групи, без наличие на значима статистическа разлика, между тях ($P = 0,415$).

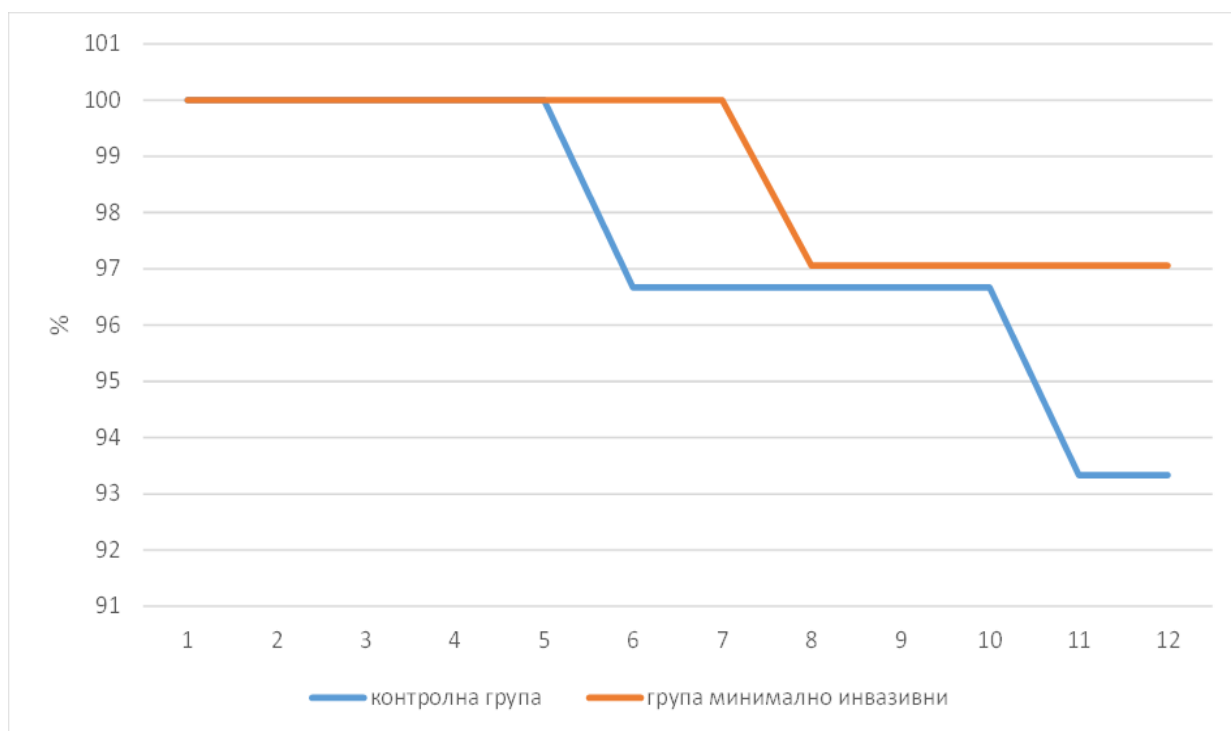


<p>Контролна група N=30 Средна ФИ в края на 1ви месец $52,03 \pm 6,74 \%$ Медиана 50</p>	<p>Група минималноинвазивни N= 34 Средна ФИ в края на 1ви месец $53,03 \pm 5,04\%$ Медиана 55</p>
--	---

Диаграма 39. ФИ в края на периода на проследяване

5. Анализ на едногодишна преживяемост

По време на ранния следоперативен престой, смъртността и в двете групи е нула. През първия месец на период на проследяване също няма нито един починал пациент. Според изчисления предоперативно среден ЕвроСкор очакваната едномесечна смъртност би трябвало да е 8,34%. До края на първата следоперативна година, общата смъртност на цялата популация досига 4,67%, което е трима болни. В групата с минимално инвазивен достъп на осмия месец е починал 1 пациент (2,94%) , а в контролната група са починали двама болни (6,67%)- един на шестия месец и един на единадесетия месец. Общата смъртност за период от 1 година е илюстрирана на диаграма 40. Статистическият анализ показва липса на сигнификантна разлика между групите по отношение на процента починали пациенти и тяхната едногодишна преживяемост.

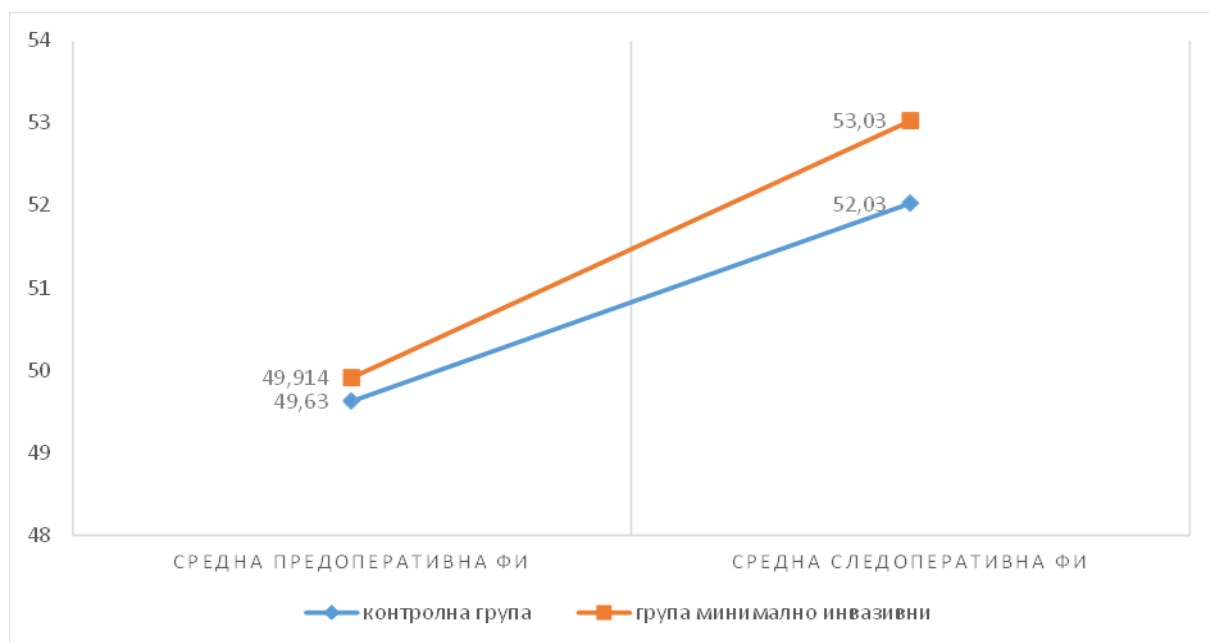


Диаграма 40. Обща смъртност до края на първата година в проценти

6. Обобщение на късните следоперативни резултати

Проследяването на пациентите от проучването обхваща периода от операцията до края на първия следоперативен месец, по време на който са регистрирани по-добри резултати в групата с имплантирана безшевна биопротеза. По-нататъшно проследяване не е извършвано поради провеждането на следващите контролни прегледи на всеки от болните при кардиолога му по район.

Преимущество на групата с минимално-инвазивен достъп се изразява в по-малкия дял на нежелани събития в следоперативния период. И въпреки че тази разлика е сигнификантна само за няколко от регистрираните променливи, тя не беше отчетена нито веднъж в полза на контролната група. На база на тези резултати с голяма сигурност може да се твърди, че ако не категорично преимущество, то липсата на значима разлика в честотите на нежелани събития, прави приложението на новото поколение безшевени биологични аортни протези безопасно при сигурни данни за отлична ефективност.



Диаграма 41. Еволюция на фракцията на изтласкване на лява камера

В края на периода на проследяване, ФК на пациентите показва обща тенденция за подобрение и в двете групи, а еволюцията на Фракцията на изтласкване спрямо отчетените предоперативни стойности, дори за този кратък

период на проследяване демонстрира преимущество за групата с безшевни клапи. Този резултат е илюстриран на диаграма 41.

Регистрираната обща смъртност е на база телефонни обаждания и данните от системата на „Националния осигурителен институт“, разпределението на починалите до края на първата година, не показва наличие на сигнификантна разлика между групите.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

Аортната стеноза е едно от най-разпространените клапни заболявания в развитите страни. Общото разпространение сред Европейското население на възраст 55–74 години е 2,9% и на възраст >75 години достига 13,6%.

Медикаментозната терапия не оказва влияние върху естествената еволюция на аортната стеноза. Статините не повлияват прогресията на заболяването, а клиничните проучвания, насочени към метаболитните пътища на калция, все още са в процес на проучване.

Хирургичното протезиране на аортна клапа винаги се е считало за златен стандарт за лечение на тежка симптоматична аортна стеноза, с отлични резултати, особено при асимптоматични пациенти със запазен функционален статус. Въпреки това, честотата на следоперативните усложнения е пряко зависима от вида и степента на други съпътстващи заболявания – захарен диабет, артериална хипертония, бъбречна недостатъчност, ХОББ и др. Операцията се извършва в условия на екстракорпорална циркулация и клампаж на аортата, като тяхната продължителност е директно асоциирана с увеличаване на следоперативната заболеваемост и смъртност, особено при пациентите с висок риск. Следователно въвеждането на нови технологии и хирургични техники, позволяващи редуциране на нежеланите следоперативни събития, се превърна в приоритетна цел за сърдечната хирургия. Безшевните клапи са ново поколение хирургични биопротези с уникален дизайн, който улеснява тяхното имплантиране и намалява продължителността на хирургичната процедура. От момента на тяхното въвеждане в литературата постоянно нараства броя на позитивните доказателства, че тази стратегия има потенциал да подобри следоперативните резултати, особено при пациентите със среден и висок оперативен риск. Използването им е особено подходящо при минимално инвазивните хирургични достъпи, каквато е и горната, парциална J-стернотомия. Способността на тези протези да ограничават вредното въздействие на един от основните проблеми в аортното клапно протезиране- "несъответствие пациент-протеза" при пациентите с малък аортен пръстен, който доказано скъсява значително очакваната преживяемост след операция, е още един фактор доказващ ползата от тяхното широко използване.

Настоящото проучване отразява и състоянието на проблема в България и предлага опция за неговото решение, която е адекватна и актуална по цял свят.

1. Анализ на изследваната популация

В проучването са включени 64-ма пациенти, показани за сърдечна операция поради високостепенна АС, оперирани в УМБАЛ „Света Екатерина“, град София за периода 04.2015 год. до 07.2022 год. Проучването е ретроспективно, със селекция от пациентите, подчинена на предварително заложили критерии за включване и изключване. Общите изходни характеристики на изследваната група болни показват, че в тази извадка пациенти няма статистически значими разлики по отношение на разпределението по пол - 28 жени (44%) и 36 (56%) мъже. Средната възраст на пациентите, включени в проучването е $70,18 \pm 4,04$, при медиана 69.

Това проучване има основна задача да изследва влиянието на две конкурентни хирургични стратегии върху резултатите от лечението на пациенти с тежка АС и висок оперативен риск, определен чрез включване на пациенти с множество придружаващи заболявания, отчетени като рискови фактори. Въвеждането на включващи критерии селектира специфична изследвана популация, в която преобладават пациентите с два и три рискови фактора, последвани от пациенти с 4 рискови фактора. От тях най-голям е дела на пациентите с артериална хипертония и обезитас, последвани от пациентите пушачи и тези със захарен диабет. След това се нареждат пациенти с наличие на екстракардиачна артериопатия- наличие на едно- или двустранна стеноза каротидните артерии > 50%, клаудикацио или периферна съдова болест. Голяма е и квотата на пациентите, с придружаваща хронична обструктивна белодробна болест. Наличието на различна по степен на изразеност, бъбречна недостатъчност също ангажира значителна пропорция от включените пациенти. В по-малка степен са представени пациентите с белодробна хипертония и ограничена подвижност.

На всички пациенти в проучването е извършена оценка на риска чрез едната от двете най-използвани скорови системата за очаквана периоперативна

смъртност (до един месец от операцията)- EuroScore-II, който според предварително зададените критерии за включване трябва да бъде > 6%. Изчисленият риск варира в граници от 6,16 до 13,2 при висока средна стойност $8,34 \pm 1,29\%$. Медианата е близко разположена до средната стойност и е 8,31. С най-съществен принос за високите стойности на изчислената очаквана следоперативна смъртност са- относително напредналата възраст на пациентите и значителния дял на придружаващите заболявания и рискови фактори в селектираната популация- бъбречна недостатъчност, ХОББ, периферна съдова болест.

Предоперативния функционален клас на пациентите, участващи в проучването е определян според NYHA класификацията. Най-голям е дела на пациентите с NYHA клас III – 40 (62,5%) от популацията. Това са пациенти с клиника на умора и задух при леки физически усилия. Петнадесет пациенти (23,5%) са с NYHA клас II. Болните в IV ФК са 9 (14%) и те имат изразени оплаквания асоциирани със сърдечна недостатъчност в покой. Така конструираната популация съдържа дял от близо 2/3 от пациентите, чиито ФК е над трети по NYHA.

При всички пациенти в проучването е проследена фракцията на изтласкване на лява камера измерена по метода на Симпсън. Предоперативната ФИ на пациентите, включени в проучването варира от 35% до 65%. Средната предоперативна ФИ на цялата група е $49,71 \pm 6,94\%$, нейната медиана е 50.

Оценката и тежестта на предоперативно отчетената левокамерна хипертрофия в това проучване се определя от дебелината на септума и задната стена на лява камера, измерени в милиметри при проведена трансторакална ехокардиография. Средната дебелина на септума в цялата изследвана популация е $14,34 \pm 1,39$ мм., медиана 14. Аналогично средната измерена дебелина на задна стена на лява камера на цялата изследвана популация е $13,24 \pm 1,16$, при медиана 13.

Пиковият и средният трансвалвуларен градиент са основни параметри определящи тежестта на АС. Те се измерват с непрекъснатата доплерова вълна от най-добрия наличен прозорец. Средната стойност на пиковия градиент в изследваната популация е $83,65 \pm 13,19$ mmHg, при медиана 85. Регистрираният среден трансвалвуларен градиент варира от 31 до 69 mmHg, а изчислената му средна стойност е $47,09 \pm 7,59$ mmHg, при медиана 46.

Основна оперативна интервенция за лечение на АС в това проучване е хирургичната замяна на увредената аортна клапа на пациентите с два вида биологични клапни протези. Всички пациенти са оперирани в клиниката по сърдечна хирургия на болница „Св. Екатерина“, София. Клапните протезирания са извършени през два основни оперативни достъпа - срединна надлъжна стернотомия за имплантация на конвенционални биологични клапни протези- Mitroflow и горна парциална J- стернотомия за имплантация на безшевни биологични клапни протези- Perceval. Всички сърдечни операции са осъществени в условията на ЕКК, клампаж на аортата и кардиоплегичен миокарден арест, осигурен чрез вливане на студена кръвна кардиopleгия, антеградно и ретроградно в коронарния синус по протокол на клиниката. Всички операции са извършени при умерена хипотермия- 32°C. Средния период на ЕКК за всички пациенти е $59,56 \pm 13,27$ мин., при медиана 57.

Всички пациенти, включени в проучването, са с доказана симптоматична високостепенна АС и са индицирани за аортно клапно протезиране в ускорен порядък, с решение на кардио-хирургичен консилиум.

Дефинирани са две основни групи пациенти. Контролната група е формирана от 30 пациенти (46,9 % от изследваната популация), оперирани в горе посочения период посредством цялостна срединна стернотомия и използвана биологична протеза върху стент. Другата главна група е формирана от пациенти с минимално инвазивен достъп (J- стернотомия), при които е имплантирана безшевна клапна протеза. Това са 34-ма пациенти или 53,1% от изследваната популация. Всички пациенти в изследването са с висок периперативен риск определен от наличието на значителния процент придружаващи заболявания и рискови фактори в популацията. Ретроспективният характер на изследването и липсата на рандомизация са основните недостатъци на изследването, които ограничават до известна степен тежестта на постигнатите заключения.

2. Сравнение между изходните характеристики на двете групи

Двете главни групи се сравниха според техните изходни характеристики с цел да се установи степента на съпоставимост между тях. Като изходни

характеристики са отчетени- пол, възраст, рискови фактори, функционален клас по NYHA, предоперативно изчислен, според системата ЕвроСкор, риск за ранна смъртност, фракция на изтласкване на лява камера, дебелина на септум и задна стена в милиметри, градиенти на аортна клапа и телесна повърхност. Не бяха установени значими статистически разлики (при определена предварително граница на $P < 0,05$) между двете формиращи главни групи, както в ранга на количествените, така и в пропорцията на качествените характеристики. Това заключение позволява постигнатите с двете хирургични стратегии резултати в главните групи да бъдат сравнявани и отчетените между тях разлики да бъдат анализирани за значимост със съответните статистически методи, подбрани според характера на изследваните променливи и типа на тяхното разпределение.

3. Резултати

Резултатите на проведеното проучване са продукт на извършения цялостен сравнителен анализ между следоперативните данни на пациентите от двете главни групи. Те включват следните променливи:

- интраоперативните резултати- продължителност на периодите на ЕКК и клампаж на аортата,
- ранни следоперативни резултати (до 24-ия час от оперативната интервенция),
- резултати от следоперативния болничен престой
- резултати отчетени в периода на проследяването- контролни прегледи на втората и четвърта седмица от дехоспитализацията,
- анализ на общата смъртност до края на първата година след оперативната интервенция.

Сравняването между постигнатите резултати в двете главни групи по методите на статистиката показва следните тенденции:

Продължителност на ЕКК и продължителност на клампажното време. Регистрирания среден период на ЕКК за контролната група е $66,57 \pm 14,9$ мин, а постигнатия в групата минимално инвазивни е $53,38 \pm 7,49$ мин. По

отношение на среден период на аортен клампаж, са получени следните средни стойности - $39,6 \pm 9,54$ мин. за контролната група и $27,8 \pm 5,24$ мин. за групата с безшевни клапи. Статистическият анализ на тези резултати, проведен с U- теста на Mann-Whitney за рангово сравнение на две независими извадки се установи , че регистрираните разлики са статистически значими. По-краткият период на ЕКК и клампажно време са изцяло в полза на групата на минималноинвазивните. Според представените в литературния обзор доказателства - продължителността на ЕКК и клампаж на аортата са независими рискови фактори за увеличена постоперативна заболеваемост и смъртност, особено при пациентите с АС. Следователно постигнатото в групата на минималноинвазивните сигнификантно редуциране на продължителността на тези два периода има доказан потенциал да ограничи развитието на свързаните с тях рискове. Основната причина за този резултат е иновативния дизайн на използваното концептуално, ново поколение протези, чиято имплантация е значително улеснена и изисква налагането само на три водещи конеца, които не се връзват, последвано от кратко дозалепване (< 1 мин), чрез раздуване на протезата с балон до 4 atm. Постигнатият резултат потвърждава данните от други проучвания проведени извън България, че използването на безшевни биологични клапни протези при аортно клапно протезиране, редуцира продължителността на ЕКК и клампажно време и има потенциал да намали и свързаните с тях нежелани ефекти и усложнения на хирургичната терапия при АС, особено при високорискови пациенти.

Подробно бяха анализирани и ранните следоперативни резултати (до 24-и следоперативен час). Регистрираните характеристики включват данни от - контролни ЕхоКГ (ФИ, функция на клапната протеза, наличие на пара- или интрапротезна инсуфициенция, транспротезни градиенти). Средната измерена стойност на ФИ в този период е $48,06 \pm 9,69$ % за контролната група и $48,76 \pm 6,45$ % за група минимално инвазивни. Статистическото съпоставяне на тези резултати не установи наличието на сигнификантна разлика по отношение на този показател. При нито един от оперираните и в двете групи не се установи дефект във функцията на протезите, както и наличие на интра- или парапротезна инсуфициенция по високи от първа степен. С до първа степен централна аортна инсуфициенция в контролната групата беше регистриран 1 пациент- 3,33%,

подобна находка беше установена също само при един пациент (2,94%) от групата с безшевни биологични клапи. Сравнението на дяловете не показва наличие на статистически значима разлика. Броя на пациентите с регистрирана парапротезна инсуфициенция под първа степен в контролната група беше един (3,33%), а в групата на минималноинвазивните – двама (5,88%). Въпреки повишият процент на пациентите с до 1-ва степен парапротезна инсуфициенция в групата с Perceval, статистическият анализ показва липса на сигнификантна разлика между двете групи. Множество подобни проучвания съобщават за подобен по стойност нисък процент на лекостепенна парапротезна инсуфициенция при протезите Perceval, без данни за отрицателен ефект на тази находка върху функцията на протезата и увеличаване на риска за пациента.

Правилното измерване на анулуса, коректният избор на подходящ размер протеза и щателната ануларна декалцификация са най-критичните фактори при имплантацията на изолзваните безшевни биопротези, които определят тяхната следоперативна функция. Регистрирането на грешки при изпълняването на тези ключови моменти от имплантацията е директна причина за реализацията на следните усложнения- паравалвуларна регургитация (най-често при избор на по-голяма от нужната протеза) интрапротезна регургитация (при имплантация на протеза с по-малък от нужния диаметър), в по-тежките случаи тези грешки могат да доведат дори до миграция на клапната протеза или при екстремна диспропорция с имплантиране на много по-голяма от анулуса протеза-разкъсване на аортния корен или изходния тракт на ЛК, поради прекомерно увеличено напрежение върху стените на аортния корен. Понякога тези грешки могат да причинят инвагинация на стента, фатална аритмия, тежкостепенна регургитация със свив на хемодинамиката. В това изследване няма регистрирано нито едно подобно усложнение, което може да се обясни със пунктуалното спазване на протокола за имплантация и строгия интраоперативен контрол чрез ТЕЕ.

Стойностите на пиковия и среден систолен градиент през протезата са важен индикатор за наличие на несъответствие пациент- протеза (patient-prosthesis mismatch, PPM), което е важен рисков фактор за снижена дългосрочна смъртност и увеличена заболеваемост при пациентите подложени на аортно клапно протезиране. Повечето автори смятат, че PPM има комплексно въздействие,

обусловено от: по-високи трансвалвуларни градиенти, намаляване на сърдечния индекс, забавяне на следоперативната регресия на левокамерната хипертрофия, влошаване на функционалния клас по NYHA. Проблемът не е рядко срещан и може да бъде профилактиран чрез коректен избор на подходяща по размер спрямо телесната повърхност на пациента, клапна протеза. Рискът от PPM е особено силно изразен при пациентите с малък аортен анулус. За да оценим безопасността и ефективността на новото поколение безшеви клапни протези, извършихме допълнителен поданализ, като сравнихме регистрираните стойности на измерените следоперативно с ЕхоКГ, градиенти и ефективни клапни отвори, при подгрупа от пациенти с предоперативно установен малък аортен анулус ≤ 21 мм. От пациентите в контролната група това бяха 16 болни, при двама от тях (6,7%) беше поставена протеза номер 19, а останалите 12 пациенти (40 %) от групата номер 21. В групата с минимално инвазивен достъп броя на подобните болни беше също 16, на 4-ма (11,82%) от тях се имплантира безшевна клапна протеза - S размер, който отговаря на ефективния отвор на анулус с диаметър- 19мм-21мм. На другите 12 пациенти (35,3%) от същата група се имплантира- M размер протеза, която отговаря на ануларен диаметър - 21мм-23мм. Сравнението на изходните характеристики на пациентите формиращи тези две подгрупи -пол и телесна повърхност, не установи наличие на разлики между тях. Статистическият анализ, проведен посредством Т-тест метода, позволи сравнение между ехокардиографските измервания на пациентите формиращи описаните подгрупи. Следоперативно измереният пиков трансвалвуларен градиент е по-нисък в групата с безшеви клапи (15 ± 7 mm Hg спрямо 20 ± 11 mm Hg; $p = 0,02$). Индексиранията ефективна клапна площ е отново в полза на същата група ($1,12 \pm 0,2$ cm²/m²) спрямо $0,82 \pm 0,1$ cm²/m²; $p = 0,04$). Статистически анализ на тези резултати установи, че наличната разлика е сигнификантна. Както се отбеляза по-горе, PPM е основен проблем в аортното клапно протезиране, неговото избягване трябва да бъде основна цел за хирурга. При невъзможност за имплантиране на подходяща по размер протеза в съображение влиза използването на различни техники за разширяване на аортния корен или имплатацията на хомографт, но всички тези операции изискват допълнително удължаване на периода на клампажно време и ЕКК, което при високорискови пациенти не е добра алтернатива. Получените от настоящото проучване резултати изцяло потвърждават твърдението, че

използването на безшевни биологични клапи при пациенти с малък аортен анулус намалява значително риска от развитие на несъответствие протеза-пациент и ги превръща в задължителна опция в случаите на АС с малък аортен анулус и висок оперативен риск.

Следваща задача на проучването беше оценка на ефикасността и безопасността на достъпа чрез сравняване на данните, отразяващи следоперативната кръвозагуба. Средната кръвозагуба за контролната група беше $412,3 \pm 113$ мл., при медиана 410, а за група минимално инвазивни средната стойност на този показател беше $205,3 \pm 60,7$ мл., при медиана 210. Статистическата обработка на този резултат показва, че тази разлика е значима и е в полза на групата с парциална стернотомия. Регистрираната по-малка кръвозагуба беше идентифицирана и като директна причина за понижена нужда от трансфузия на еритроцитен концентрат в групата с минимално инвазивен достъп спрямо оперираните с цялостна стернотомия (средно 1,4 срещу 2,6 единици, $P < 0,001$). Този резултат потвърждава изводите от множество подобни проучвания, защитаващи тезата, че основен източник на кръвене в сърдечната хирургия е гръдната кост. Рискът за увеличена кръвозагубата при използване на J-стернотомията произтича от факта, че тя се екстендира в четвърто дясно междуребрено пространство, което може да причини нараняване на дясната вътрешна гръдна артерия, придружено със засилена кръвозагуба. Този риск изисква повишено внимание при затварянето на стерналната рана и може да бъде една от основните причини за сниженото количество на следоперативно кръвене.

Следващата разлика между характеристиките на двете групи в проучването, която показва наличие на статистическа значимост беше отчетена при анализа на продължителността на механична вентилация, представена в часове (периода от момента на извеждане на пациента от операционната зала в реанимация, до часът на екстубация). Средната продължителност на интубация за пациентите от контролната група е $8,47 \pm 1,63$ ч. , а за групата с минимално-инвазивен достъп $6,85 \pm 1,76$ ч., $p < 0,05$. Върху продължителността на механична вентилация в ранния следоперативен период голямо влияние имат редица фактори, но хирургичния достъп и свързаната с него болка, са един от основните. Ранната екстубация е важен компонент от т.нар Fast-track Recovery, протоколи

за бързо възстановяване, които значително редуцират времето за възстановяване след сърдечна операция, болничния престой и размера на болничните разходи. Освен снижените нива на кървене, J-стернотомията определя и друго важно предимство за пациентите- запазване целостта на долната половина на гръдната кост и стабилитета на гръдния кош, с което се запазва механиката на дихателните движения.

Поради наличието на тежка левокамерна хипертрофия и риск от исхемия на субендокардния слой, катехоламиновата подкрепа при пациентите с АС трябва да бъде избягвана до възможния минимум. Въпреки това в изследваната популация е отчетена необходимост от приложение на катехоламини при 12 от пациентите (40%) в контролна група през първите 24 часа. В групата с Perceval катехоламинова подкрепа са получили 14 пациенти (41,1%). Тази разлика не беше отчетена като сигнификантна.

Постоперативната болка след сърдечна операция има многофакторна етиология. Разрезът на кожата, дисекцията на тъканите, ретракцията на гръдната кост, поставянето на гръдни дренажи, ендотрахеална интубация и стерналната остеосинтеза- директно нараняват тъканите и предизвикват освобождаването на панел от проинфламаторни медиатори, включително азотен оксид и цитокини. Тези медиатори активират аферентните ноцицептивни влакна и причиняват ноцицептивна болка. По-тежка ретракция на гръдната кост може да доведе и до фрактура на ребра, което е водеща причина за тежък следоперативен болкови синдром, който ограничава рехабилитацията и възпрепятства бързото следоперативно възстановяване. Болката ограничава задоволителното откашляне и дълбокото дишане. Това води до натрупване на секрети по бронхиалните пътища и повишен риск от хиповентилация, ателектаза и пневмония, важни фактори предопределящи повишен риск от продължителен болничен престой, механична вентилация и нужда от антибиотично лечение. Сравнение между усещането за болка и нейния магнитуд при пациентите от проучването е базирано на регистрираните нужди от аналгезия до 24ия следоперативен час. Адекватната техника на следоперативна аналгезия позволява ранна екстубация, мобилизация и изписване от интензивното отделение. Фармакологичната терапия под формата на парентерални опиоиди или нестероидни противовъзпалителни средства е в основата на аналгетичната терапия за следоперативно лечение на болката в сърдечната хирургия.

Резултатите от сравнителния анализ показват, че при всички пациенти и от двете групи са извършени поне две инфузии през първите 24 часа като монотерапия или като комбинация от горепосочените аналгетици. При 17 пациенти (56,7%) от групата с цялостна срединна стернотомия е отчетена завишена нужда от аналгезия с приложението на трета и повече приложения на аналгетици, а в групата с J-стернотомия дози дял се състой от 16 пациенти (47%). Въпреки множеството литературни данни, отчитащи значително по-ниски нива на следоперативна болка в полза на пациентите с парциална стернотомия спрямо цялостната, в нашето проучване не беше отчетена подобна тенденция, $P=0,375$.

Регистрираните варианти на сърдечен ритъм на изследваната популация по време на ранния постоперативен период са четири - СР, ПМ, АВ-блок, СА-блок. Тяхното разпределение е следното:

- синусов ритъм - 66,7% (20 пациенти) от контролната - 47%(16)
- АВ- блок или СА блок- 6-има пациенти(20%) от контролната група- Percival – 35,3%(12)
- предсърдно мъждене- 13,3% от контролната група - 17,7% в групата с минимално инвазивен достъп.

Въпреки отчетените разлики в процентното разпределение, статистическа сигнификантност по отношение на синусов ритъм ($P= 0,073$) и предсърдно мъждене ($P= 0,465$) не бяха отчетени. За разлика от това установихме наличието на изразена сигнификантна разлика по отношение дяловете на пациентите с АВ блок или СА блок между двете главни изследвани групи, $P= 0,0431$. При всички тези пациенти се е наложило включването на временен пейсмейкър.

Обобщено, обработката на данните от първите 24 следоперативни часа показва наличието на няколко важни статистически значими разлики между двете главни групи.

Контролната ЕхоКГ установи наличие на по-ниски стойности на измерените транспротезни градиенти и увеличен индексирани ефективни клапен отвор при пациентите с малък аортен анулус от групата с безшевни биопротези, $P<0,05$.

Като сигнификантни бяха отчетени и разликите в количеството извършени хемотрансфузии и средната стойност на регистрирана кръвозагуба, отново в полза на групата с минимално-инвазивен достъп.

Статистически значима беше и разликата между групите по отношение продължителността на механична вентилация, която е по-кратка при пациентите с парциална стернотомия.

Не бяха отчетени сигнификантни разлики по отношение наличието на пара- и интрапротезна инсуфициенции, въпреки че процента на остатъчна парапротезна инсуфициенция в групата с безшевни биологични клапи е по-висок (5,88%).

Разлики по отношение на нуждата от катехоламинова подкрепа също не бяха отчетени. Аналогичен беше и резултата от сравненията между пациентите с повишена нужда от аналгезия. Въпреки наличието на множеството публикации в литературата, които доказват значително по-високи нива на успех по отношение на тези характеристики в полза на минимално инвазивната хирургия. Този резултат вероятно се дължи на малкия брой пациенти включени в нашето изследване.

Пациентите с възстановен синусов ритъм превалят в контролната група, докато делът на пациентите с АВ блок е по-голям в групата с Perceval (35,3%).

Данните, отчетени за втория следоперативен ден показаха следните тенденции.

Проведените контролни ехографски изследвания установиха наличие на статистически значими разлики между групите по отношение на фракцията на изтласкване. Не беше установена и сигнификантна промяна на тези стойности в рамките на всеки отделен пациент по време на целия период на проследяване. Не се наблюдаваха и статистически значими изменения в измерените транспротезни градиенти. Не се отчетоха новопоявили се случаи с парапротезни или интрапротезни инсуфициенции. До момента на дехоспитализация в контролната група с интрапротезна регургитация остана един пациент (3,33%) и при един пациент е регистрирана парапротезна инсуфициенция с магнитуд до първа степен. В групата с безшевни биологични клапи през целия болничен престой бяха регистрирани 2,94% с централна аортна инсуфициенция, а при други 5,88% беше установена нискостепенна (до I-ва степен) парапротезна инсуфициенция.

Въпреки липсата на ревизии или случаи с неовладяно следоперативно кървене в цялата изследвана популация, на трима от пациентите по време на

болничния престой се е наложила евакуация на хемодинамично значим перикарден излив. Това се е осъществило при двама (6,67%) пациенти от групата със срединна стернотомия. При първия пациент, перикардния дренаж е осъществен на 4-ти следоперативен ден, а при другия пациент на 6-ти СОД. В групата с минимално-инвазивен достъп това усложнение е регистрирано само при 1 пациент (2,94%), при който също беше извършен субксифоиден дренаж. Въпреки по-високото процентно съотношение в полза на контролната група, разликата не беше отчетена като статистически значима ($P=0,157$).

Въпреки липсата на сигнификантна разлика между групите относно нуждите от катехоламинова подкрепа през първите 24 часа от оперативната интервенция, анализът на данните регистрирани през втория СОД, показва наличието на значима тенденция за снижена нужда от катехоламинова подкрепа в групата с минимално-инвазивен достъп (13,3%) спрямо контролната (5,89%). Тези резултати показват, че в групата на минималноинвазивните нуждите от катехоламинова подкрепа се изчерпват в по-скъсен период. Важна роля за регистрирането на този резултат играе добрата хемодинамика и функция на безшевните биологични клапи, доказани с измерването на по-ниски градиенти и увеличена ефективна площ, както разбира се и на скъсените периоди на клампаж на аортата и времетраене на ЕКК.

Епизодите на АВ-блок/ СА- блок с продължителност над 24 часа са основна причина за имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор. В изледваните групи тяхното разпределение е следното- контролната група 1 пациент (3,33%), в групата с имплантирани безшевени биопротези този дял е по-висок и достига - 8,82% (трима болни). Въпреки по-високият процент пациенти с имплантиран постоянен кардиостимулатор в групата с минимално инвазивен достъп, отчетената разлика не беше статистически значима ($P=0,131$). Множество статии в литературата също демонстрират по-висок процент от пациенти с нужда от имплантация на постоянен електростимулатор след използване на безшевна биопротеза спрямо лекуваните с конвенционални аортни клапни протези. Според литературните данни, от факторите имащи съществено значение за намаляване на нуждата от имплантация на постоянен пейсмейкър са: коректната декалцификация на анулуса, селектиране на правилният размер протеза, прецизно позициониране на водещите шевове и

балонна дилатация без прераздуване. Безшевната аортна биопротеза Perceval S разчита на запазване на стабилната си позиция на радиерната сила, която нейната нитинолова рамка упражнява върху стената на аортата. Счита се, че компресията на проводната система от тази радиерна сила е основният механизъм на следоперативните нарушения на проводимостта след аортно клапно протезиране с използвана безшевна биопротеза. Това е в контраст със стандартното клапно протезиране, където компресията на проводната система е причинена от следоперативен оток и може да претърпи обратно развитие след неговото отшумяване. Настоящото проучване демонстрира наличие на подобна разлика, но тя не беше отчетена като сигнификантна.

Като допълнителни нежелани събития в следоперативния период в това проучване са анализирани следните състояния- дихателна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, неврологични усложнения, сепсис, раневи инфекции.

Като пациенти с ХОББ в проучването са регистрирани тези с доказан и документиран ФЕО1% под 50%. Техният дял в контролната група е 33,3% (10 болни), а в минимално инвазивната група те са 32,3% (11 пациенти). Това високо ниво на подобни пациенти в изследваната популация се дължи на критериите за тяхната селекция, чиято цел беше да се състави кохорта с висок периперативен риск. Двете главни групи не се различават по отношение разпределението на пациентите в тях по този изходен показател. В следоперативния период малък процент от пациентите с ХОББ развиха краткотрайна дихателна недостатъчност, която беше овладяна с медикаментозна (бронходилататори, кортикостероиди) и кислородо терапия, различни методики за неинвазивна вентилация (CPAP, full face mask) и засилена дихателна рехабилитация. Регистрираните с дихателна недостатъчност пациенти от контролната група бяха четирима или 13,3%, а техният брой в групата с минимално инвазивен достъп беше двама или 5,88%. Тази разлика е в полза на минимално инвазивната стратегия, но статистическата обработка на данните не успя да отчете наличие на сигнификантност.

Отново поради селектирана популация на високорискови пациенти, разпределението на пациентите с ХБН в двете групи е значително по-високо от колкото в нормалната популация. Двете групи не се различават сигнификантно и по отношение предоперативните дялове на тези изходни характеристики -

контролната група - 23,3% , минимално инвазивни - 20,6% (7). Нужда от продължителна вено-венозна хемофилтрация след оперативната интервенция е регистрирана при 2-ма пациенти (6,67%) от контролната група и при 1 пациент (2,94%) от групата с безшевни клапи, разлика която отново не беше отчетена като сигнификантна. Въпреки че изразеното предимство на минимално инвазивната група беше търсен резултат в това изследване, предполагаемата полза за пациентите от скъсяването на периодите на клампаж на аортата и на ЕКК не оказва достатъчно силно влияние за регистриране на сигнификантно преимущество по отношение развитието на остра бъбречна недостатъчност. Вероятна причина за отчитане на настоящия резултат е факта, че времената на клампаж на аортата и продължителността на ЕКК и в контролната група не са изключително удължени, въпреки сигнификантно скъсените им стойности в групата на минимално инвазивните. Изводът, който може да се направи на база на тази находка и данните от литературата е, че проуването потвърждава границата от 60 мин. за аортен клампаж като съществен фактор за намаляване на постоперативната заболеваемост.

В проучването не се отчетоха пациенти с траен груб неврологичен дефицит. В групата с пачиална стернотомия е регистриран пациент с един епизод на транзиторна исхемична атака, който се възстанови напълно без остатъчна симптоматика в рамките на 24 часа. Може да се заключи, че достъпът не оказва влияние върху развитието на неврологични усложнения и горната стернотомия е безопасна алтернатива на стандартния достъп по отношение на този тип усложнения, с което като несъстоятелни могат да се отхвърлят някои притеснения за увеличени трудности при декалцификацията и обезвъздушаването на сърдечните кухини при използване на мини инвазивен подход.

Случаите с разгърната клинична картина на постоперативен сепсис в изследваната популация са нула. При 2-ма пациенти (6,67%) от контролната група с единични фебрилитети се установи сигнификантна бактериемия, регистрирана с положителна хемокултура. И при двамата беше проведено седемдневно антибиотично лечение, което позволи пълно овладяване на състоянието с нормализиране на клиниката и лабораторните маркери за

възпаление. В групата с J- стернотомия положителни хемокултури и септични състояния не са регистрирани.

И в двете групи не са отчетени и пациенти с тежки раневи инфекции, изискващи насочено хирургично лечение.

Обобщено, дяловете на всички изследвани нежелани събития и усложнения от следоперативния период, показаха ниски нива в изследваната популация. Установените разлики в разпределението на всички тези характеристики вътре в главните групи бяха в полза на минималноинвазивната група, но статистическите методики не установиха значимост на тези резултати. Въпреки логически издържаното очакване за значимо преимущество на минималноинвазивно третираните пациенти, поради значимо по-кратките продължителност на ЕКК и клампажно време, които са важни предиктори за увеличена заболяемост и смъртност в подобни високорискови популации. Важна роля в понижението на риска би трябвало да играе и минимално инвазивния достъп, за който категорично се доказва, че може да бъде директна причина за снижена следоперативна кръвозагуба ($205,3 \pm 60,7$ мл. срещу $412,3 \pm 113$ мл.) и нужда от хемотрансфузии (1,4 срещу 2,6 единици, $P < 0,001$). Тези предимства намериха отражение в липсата на задълбочаване степента на бъбречна недостатъчност след операция и продължителността на механичната вентилация, характеристики върху които предприетата стратегия в минималноинвазивната група вероятно има по-силно влияние. В нашето проучване не беше регистрирана и сигнификантна разлика между дяловете на пациентите с неврологични усложнения в двете главни групи. Всички интракардиални процедури изискват внимателно обезвъздушаване на левите сърдечни кухини, за да се предотврати появата на системна въздушна емболия, която може да доведе до тежка неврологична и миокардна дисфункция. Деаерирането по време на минимално инвазивен достъп създава определени предизвикателства поради ограничения достъп до перикардното пространство и трудността за директна манипулация на сърцето. Но въпреки ограничените граници за прилагане на подобни маньоври, според използваните в проучването данни, минимализираният достъп не беше идентифициран като рисков фактор за реализация на подобни тежки усложнения, свързани със затруднената деаерация, и следователно може да бъде препоръчан като сигурна и безопасна

алтернатива на конвенционалната стернотомия дори при подобни популации от пациенти с висок оперативен риск.

Анализът на резултатите относно отчетените в дни, среден престой в реанимация и среден болничен престой установи следните тенденции: Отчетеният среден престой в реанимация за пациентите от контролната група е $3,27 \pm 3,05$ дни, при медиана 3. За групата с парциална стернотомия средния отчетен престой е $2,59 \pm 1,42$ дни, при медиана 2. Въпреки по-високата стойност на среден престой в реанимация, на пациентите от контролната група, разликата не беше отчетена като сигнификантна, $P = 0,124$. По отношение на средния болничен престой, данните показват, че за контролната група той е $9,17 \pm 2,95$ дни, при медиана 8, а за групата с минимално – инвазивен достъп - $7,35 \pm 1,45$ дни, при медиана 7. Статистическото сравнение на този резултат показва наличие на значима разлика между групите, $P = 0,0003$. Следователно може убедено да се предположи, че стратегията за минимализиран достъп и имплантация на безшевна клапа протеза е сигурен предиктор за снижен болничен престой и бързо следоперативно възстановяване.

4. Проследяване

Пациентите, включени в проучването са проследени до края на първия месец след дехоспитализация, с контролни прегледи, извършвани в амбулаторията на УМБАЛ "Света Екатерина" на втора и четвърта седмица. Резултатите от проследяването на пациентите показаха липса на значими разлики между групите относно регистрираните ехографски параметри в момента на дехоспитализация- транспротезни градиенти, и не се отчетоха новопоявили се пациенти с пара или интрапротезна инсуфициенция. И в двете групи още в края на периода на проследяването е отчетено повишение на Функционалния клас спрямо регистрирания предоперативно. Нито един пациент от цялата популация не е в четвърти ФК. В трети ФК са останали 15 пациенти от изследваната популация, като 8 от тях (26,7%) са от контролната група, а 7 (20,6%) са от групата с минимално инвазивен достъп. Под втори ФК са общо 49 от пациентите. Двадесет и двама са от контролната група (73,3%), а 27 (79,4%) са от групата с безшевени биологични клапи. При сравнение между двете главни групи не се

установи наличието на статистическа разлика по отношение на ФК на четвърта седмица след дехоспитализация. Основна причина за общото повишение на средния ФК и в двете групи е самата хирургична корекция на АС, а не вида използвана биопротеза.

Средната ФИ в края на 1-ви месец в контролната група е $52,03 \pm 6,74 \%$, при медиана 50. В групата с безшевни клапи тази стойност в края на 1-вия месец е $53,03 \pm 5,04\%$, при медиана 55. Не се установи наличие на статистически значима разлика между двете групи ($P= 0,415$). По-нататъшно проследяване и анализиране на тези показатели не е проведено според дизайна на проучването. Краткият период на следоперативно проследяване е един от недостатъците на изследването, но неговата основна цел е да оцени ефективността на новопредложената стратегия за хирургично лечение на АС с имплантация на безшевни биопротези при минимализиран хирургичен достъп- горна парциална стернотомия. Предложеният период на проследяване при изложеният дизайн на проучването бяха приети като напълно достатъчни.

5. Смъртност

Общата смъртност на всички пациенти за една година в изследваната популация е 4,67%, което отговаря на трима болни. Според изчисления предоперативно среден Евроскор очакваната смъртност в изследваната популация би трябвало да е 8,34%.

В групата с минимално инвазивен достъп на осмия месец е починал 1 пациент (2,94%), а от контролната група са починали двама болни (6,67%)- един на шестия месец и един на единадесетия месец.

И тримата оперирани са починали след третия месец и извън нашата институция, а събитието е регистрирано по данни на близките, това превръща в некоректен коментара на конкретната причина за смъртния изход. Анализът, който се направи почива на регистрираните данни от предоперативния период, интраоперативните показатели и отчетените такива по време на болничния престой и контролните прегледи на 2-ра и 4-та седмица от дехоспитализацията.

За контролната група- единият от починалите пациенти е на 74 години, с високостепенна АС, разгърната клинична картина и няколко епизода на синкоп преди да потърси лекарска помощ и да бъде хоспитализиран в нашето лечебно заведение. ЕвроСкор на пациента е 10,24%. Предоперативната му ФИ -38%, а предоперативно отчетеният ФК – Трети. Като придружаващи заболявания са регистрирани обезитас, артериална хипертония, инсулинозависим диабет с недобър контрол на стойностите на кръвната захар от 15 години, и ХОББ. Извършено е аортно клапно протезиране в планов порядък по конвенционалния метод с продължителност на ЕКК 58 мин. Следоперативният период е протекъл относително затегнато с нужда от инфузия с Допамин и удължен вътреболничен престой. На 11-ти следоперативен ден пациентът е изписан с ФИ 40%, компенсирани до втори ФК. На контролните прегледи пациентът е с регистрирана нормална функция на биологичната протеза, запазена ФИ както при изписването. Други контролни прегледи в нашата клиника пациентът не е провеждал и след телефонен разговор с близките се установи, че пациентът е починал на шести следоперативен месец.

Другият починал болен от контролната група е мъж на 72 години с придружаващи заболявания обезитас, артериална хипертония, периферна артериопатия и ХБН. ЕвроСкор- 9,18 %, предоперативна ФИ- 42%. Извършено е аортно клапно протезиране с използване на биологична протеза. В реанимационния период пациентът е на катехоламинава поддръжка с Допамин. Последвало е обостряне на ХБН, изискващо бъбречно заместителна терапия с вено-венозна хемофилтрация. Пациентът е изписан от клиниката на 14-ти следоперативен ден с близка до предоперативната стойност ФИ. Без новопоявили се оплаквания и усложнения на контролните прегледи. Отново според данни на близките, пациентът е починал на 11-ти следоперативен месец в болнично заведение по местоживееене по време на хоспитализация по спешност с клинични данни за транзиторна исхемична атака и обострени на този фон сърдечна и бъбречна недостатъчност.

Починалият пациент от групата минимално инвазивни е мъж на 71 години с придружаващи заболявания обезитас- III степен, артериална хипертония, ХОББ и белодробна хипертония, систолно налягане в артерия пулмоналис- 100mmHg. ФИ на ЛК е 45%. Предоперативно изчисления ЕвроСкор е 10,32%.

Извършено е аортно клапно протезиране с използване на безшевна биопротеза и минимално инвазивен достъп. Пациента е имал протрахиран следоперативен период на инфузия с Допамин. С развита клинична картина на дихателна недостатъчност в ранния следоперативен период, която е овладяна с бронходилататори, кортикостероиди и СРАР процедури в рамките на два дни. След протрахиран болничен престой пациентът е изписан на 13-ти следоперативен ден, рехабилитиран до втори ФК, като описаното състояние се запазва и при проведените контролни прегледи на 2-ра и 4-та седмица. Болният е починал на 8-ми месец от дехоспитализацията отново в друго лечебно заведение с картина на исхемичен мозъчен инсулт и данни за тежка дихателна недостатъчност.

И тримата починали пациенти са високорискови, със сериозни придружаващи рискови фактори и понижена предоперативна ФИ. Имали са затегнато протекъл следоперативен период с развитие на остра бъбречна или дихателна недостатъчност. Тези характеристики не позволяват да се отдиференцира един единствен фактор отговорен за смъртния изход, тъй като и тримата пациенти са с висок риск и липсват медицински данни за състоянието на пациентите след проведените задължителни контролни прегледи на 2-ра и 4-та седмица от дехоспитализацията им. От проведеният анализ на починалите пациенти в извадката, участваща в нашето проучване и различаващата се близо два пъти процентна стойност на смъртността (2,94% в група минимално инвазивни и 6,67% в контролната група) можем да твърдим, че използването на безшевени биопротези е безопасен и ефективен метод за лечение на високостепенна АС, който не увеличава, а дори има потенциал да редуцира едногодишната смъртност, особено при подобни на включените в това изследване високорискови пациенти.

VII. ИЗВОДИ

1.Формираните две главни групи са сравними според изходните им характеристики;

2.Добрият подбор на пациенти е предпоставка за добри резултати и най-вече за липса на сериозни усложнения;

3.Продължителността на ЕКК и клампажно време са по-кратки при използване на безшевни биопротези за аортно клапно протезиране, което е от особено значение при високорискови пациенти тъй като периодът на ЕКК и исхемичното време са независими предиктори за ранна заболяемост и смъртност;

4. Използването на безшевни биопротези при аортно клапно протезиране е ефикасен и надежден метод за лечение на високорискови пациенти с високостепенна аортна стеноза

5. Щателната ануларна декалцификация, подходящо избрания размер клапа, правилно позиционирани водещи шевове и раздуване на протезата до подходящите атмосфери без това да доведе до прераздуването ѝ, са основните ключови етапи определящи риска от следоперативна пара- или интрапротезна инсуфициенция;

6. Използването на безшевни биологични клапи при пациенти с малък аортен анулус демонстрира подобрен индексирен ЕОА и намален риск от развитие на несъответствие между протеза-пациент спрямо регистрираните при имплантация на конвенционалните биопротези.

7. Безшевните биологични клапи са подходящи за имплантация при пациенти с тежка калциноза на аортния корен;

8.Безшевните клапи са златен стандарт при използване на минимално инвазивен достъп за аортно клапно протезиране;

9. Сигнификантни разлики в полза на групата с J-стернотомия са:

- намалена следоперативна кръвозагуба,
- снижена нужда от хемотрансфузии,

- съкратена продължителност на механичната вентилация;

10. Използването на безшевни клапи носи по-висок риск от проводни нарушения и имплантация на постоянен електростимулатор;

11. Броят и тежестта на нежеланите събития е значително по-малък в групата с минимално инвазивен достъп, което се потвърждава от бързото възстановяване и по-краткия болничен престой на пациентите от тази група;

12. Двете групи не се различават сигнификантно по отношение на едногодишната смъртност;

VIII. ИНДИКАЦИИ И АЛГОРИТЪМ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ НА БЕЗШЕВНИ БИОПРОТЕЗИ ПРИ АОРТНО КЛАПНО ПРОТЕЗИРАНЕ

1. Индикации

На базата на резултатите и изводите от това проучване се дефинираха индикации за имплантиране на безшевна аортна протеза при аортно клапно протезиране:

1. Изолираната симптоматична аортна стеноза е основната индикация за извършване на този тип кардиохирургични операции;
2. Пациенти > 65 годишна възраст, при които е подходящо използването на биологична протеза;
3. Пациенти с размер на аортния анулус между 19 и 27 мм.
4. Изчислен предоперативен EuroScore II > 6% и решение от кардио-хирургичен консилиум, че пациента е подходящ за оперативно лечение въпреки повишения му риск;
5. Пациенти с едно или няколко придружаващи заболявания, изискващи максимално кратък период на ЕКК и клампажно време, с цел намаляване на периперативния риск;
6. Пациенти с малък аортен анулус и висок риск от развитие на несъответствие пациент- протеза;
7. Пациенти с тежка калциноза на аортния корен;
8. Пациенти с подходяща анатомия за използване на минимално инвазивен достъп за аортно клапно протезиране;

2. Алгоритъм за имплантиране на безшевна биопротеза при аортно клапно протезиране

Съгласно казаното до тук, основния резултат от това изследване е създаване на алгоритъм за подбор на подходящите за имплантиране на безшевна биологична клапа пациенти с АС. Той е изцяло на база анализа на характеристиките на пациентите от това проучване и постигнатите резултати. Алгоритъмът е представен на схема 1.

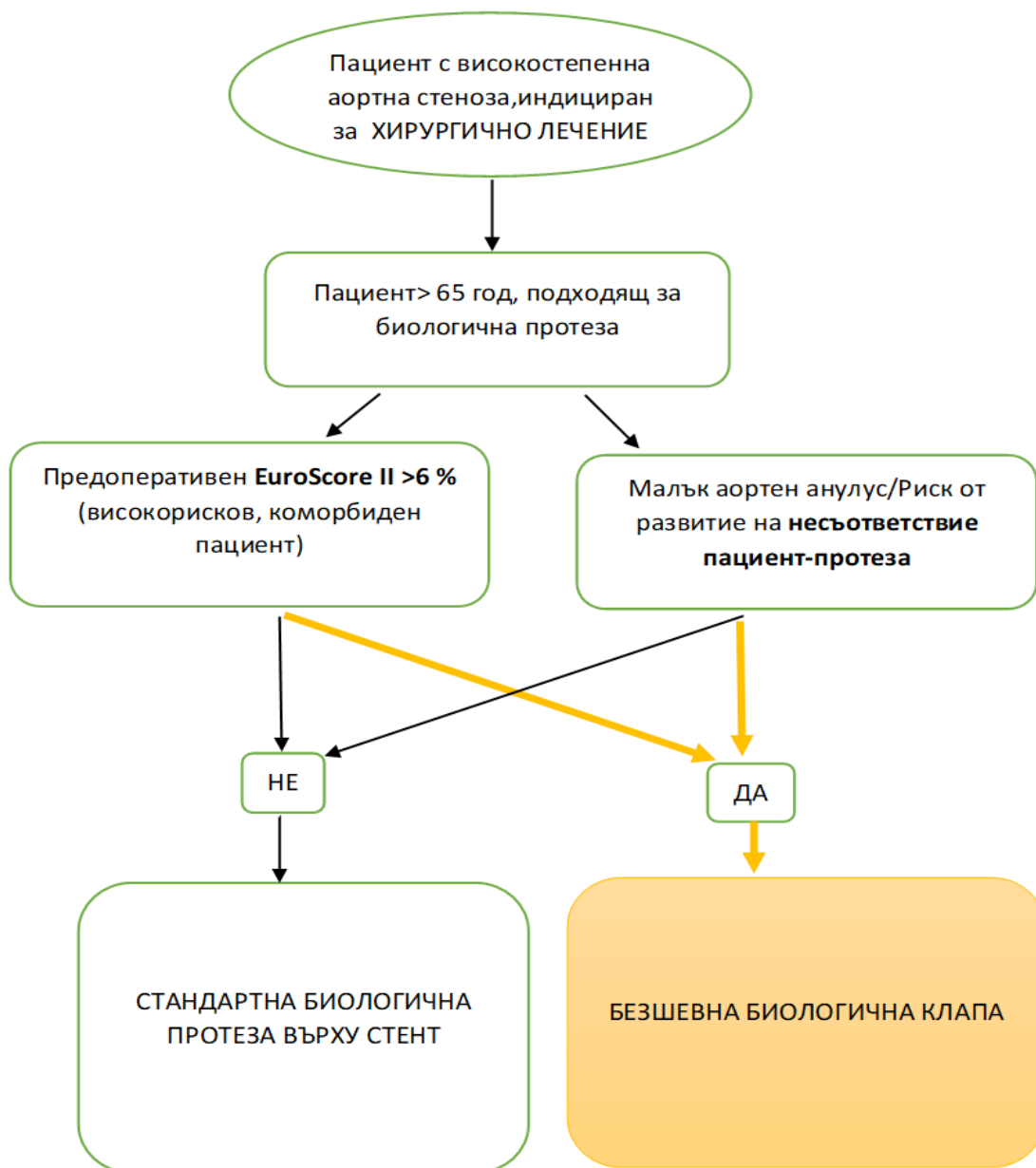


Схема 1.

IX. ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА

1. В настоящия дисертационен труд е направен обстоен сравнителен анализ на две групи високорискови пациенти с изолирана симптоматична високостепенна аортна стеноза, оперирани в условията на ЕКК – при едните, формиращи групата минимално инвазивни, основен хирургичен достъп е J-стернотомия и е използвана ново поколение безшевна биологична протеза за аортно клапно протезиране, а при другите т.нар. контролна група операцията е извършена с цялостна срединна стернотомия, а клапата е заменена с конвенционална биологична протеза върху стент.

2. За първи път в България е направено ретроспективно нерандомизирано проучване на хирургичното лечение при високорискови пациенти с високостепенна аортна стеноза;

3. За първи път в България се прави анализ на резултатите от лечението на високорискови пациенти с АС, посредством имплантация на ново поколение безшевени биопротези;

4. Анализирани са подробно интраоперативните, ранните и късни следоперативни резултати на включените пациенти с висок оперативен риск подложени на две хирургични алтернативи за аортно клапно протезиране;

5. Извършен е анализ на едногодишната преживяемост при високорискови пациенти с АС, подложени на хирургично лечение;

6. Потвърждават се данните от множество други проучвания, че безшевните клапни протези имат отлични хемодинамични характеристики, добрите ранни и късни следоперативни резултати, по-кратък болничен престой. Имплантацията им носи полза, изразяваща се в снижената заболяемост.

7. Сравнявайки двете групи по отношение на следоперативните резултати се доказва, че имплантацията на безшевни биопротези през минимално инвазивен достъп е добра алтернатива на стандартния подход и ефективен метод за лечение на високорисковите пациенти с АС;

8. Потвърждава се ползата от използването на безшевни протези при АС за профилактиране на риска от несъответствие пациент-протеза, особено при високорискови пациенти с малък аортен анулус.

9. Потвърди се, че парциалната горна стернотомия е безопасен и ефективен достъп за осъществяване на аортно клапно протезиране при високорискови пациенти.

10. Изграден е алгоритъм за индициране имплантацията на безшевни биологични клапни протези;

X. ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Основните ограничения на проучването произлизат от ретроспективния модел, използван при колекцията на данни;
2. Проучването представя клиничен опит в един център- УМБАЛ „Света Екатерина“. Едноцентровият характер на изследването поставя под въпрос неговата обобщаемост, която донякъде се компенсира от факта, че операциите са извършвани от няколко различни хирурзи.
3. Изследването е краткосрочното следоперативно проследяване на селектирана извадка пациенти;

XI. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Lung B & Vahanian A (2012) Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart* 98: iv7–iv13
2. Ross J Jr & Braunwald E (1968) Aortic stenosis. *Circulation* 38: 61–67.
3. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, Dearani JA, Daly RC & Orszulak TA (2008) The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135: 308–315.
4. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, Dell'Amore A, Lamarra M, Contini GA, Gherli T, Gabbieri D, Ghidoni I, Cristell D, Zussa C, Pignini F, Pugliese P, Pacini D & Di Bartolomeo R (2011) Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141: 940 – 947.
5. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, Castelvecchio S, de Vincentiis C & Pistuddi V (2012) Aortic cross-clamp time, new prostheses, and outcome in aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 21: 732–739.
6. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V & McGovern E (2011) Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. *Int J Surg* 9: 104–109.
7. Meuris B, Flameng WJ, Laborde F, Folliguet TA, Haverich A & Shrestha M (2015) Five-year results of the pilot trial of a sutureless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 150: 84–84.
8. Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, Flameng W, Carrel T, Madonna F, Misfeld M, Folliguet T, Haverich A & Laborde F (2016) European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 49: 234–241.
9. Gersak B, Fischlein T, Folliguet TA, Meuris B, Teoh KH, Moten SC, Solinas M, Miceli A, Oberwalder PJ, Rambaldini M, Bhatnagar G, Borger MA, Bouchard D, Bouchot O, Clark SC, Dapunt OE, Ferrarini M, Laufer G, Mignosa C, Millner R, Noirhomme P, Pfeiffer S, Ruyra-Baliarda X, Shrestha M, Suri RM, Troise G, Diegeler A, Laborde F, Laskar M, Najm HK & Glauber M (2016) Sutureless, rapid deployment valves and stented bioprosthesis in aortic valve replacement: recommendations of an International Expert Consensus Panel. *Eur J Cardiothorac Surg* 49: 709–718.
10. Miceli A, Santarpino G, Pfeiffer S, Murzi M, Gilmanov D, Concistré G, Quaini E, Solinas M, Fischlein T & Glauber M (2014). Minimally invasive aortic valve replacement with Perceval S sutureless valve: early outcomes and one-year survival from two European centers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148: 2838–2843.
11. Gilmanov D, Miceli A, Ferrarini M, Farneti P, Murzi M, Solinas M & Glauber M (2014) Aortic valve replacement through right anterior minithoracotomy: can sutureless technology improve clinical outcomes? *Ann Thorac Surg* 98: 1585–1592.
12. Makkar RR, Jilaihawi H, Mack M, Chakravarty T, Cohen DJ, Cheng W, Fontana GP, Bavaria JE, Thourani VH, Herrmann HC, Pichard A, Kapadia S, Babaliaros V, Whisenant BK, Kodali SK, Williams M, Trento A, Smith CR, Teirstein PS, Cohen MG, Xu K, Tuzcu EM, Webb JG & Leon MB (2014) Stratification of outcomes after transcatheter aortic valve replacement according to surgical inoperability for technical versus clinical reasons. *J Am Coll Cardiol* 63: 901–911.
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd & Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (2014) 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 63: e57–e185.
14. De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, Serrani M, Stasiak J & Moggridge GD (2015) Prevalence, Treatment Eligibility and Postoperative Survival for Europeans with Aortic Stenosis (abstract). *Journal of Cardiothoracic Surgery* 10(Suppl 1): A162.

15. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N & Kappetein AP (2013) Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 62: 1002–1012.
16. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP & Otto CM (2011) Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation* 124: 1783–1791.
17. Pasipoularides A (In press) Calcific Aortic Valve Disease: Part 1-Molecular Pathogenetic Aspects, Hemodynamics, and Adaptive Feedbacks. *J Cardiovasc Transl Res*.
18. Pawade TA, Newby DE & Dweck MR (2015) Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol* 66: 561–577.
19. Capoulade R & Pibarot P (2015) Assessment of Aortic Valve Disease: Role of Imaging Modalities. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 17: 49.
20. Alec Vahanian, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz, Milan Milojevic, Stephan Baldus, Johann Bauersachs, Davide Capodanno, Lenard Conradi, Michele De Bonis, Ruggero De Paulis, Victoria Delgado, Nick Freemantle, Martine Gilard, Kristina H Haugaa, Anders Jeppsson, Peter Jüni, Luc Pierard, Bernard D Prendergast, J Rafael Sádaba, Christophe Tribouilloy, Wojtek Wojakowski, ESC/EACTS Scientific Document Group , ESC National Cardiac Societies , 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 7, 14 February 2022, Pages 561–632.
21. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H & Maurer G (2010) Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 121: 151–156.
22. Pibarot P & Dumesnil JG (2006) Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 92: 1022–1029.
23. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W & Voigt JU (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28: 1–39.
24. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I & Reichek N (1986) Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 57: 450–458.
25. Orwat S, Kaleschke G, Kerckhoff G, Radke R & Baumgartner H (2013) Low flow, low gradient severe aortic stenosis: diagnosis, treatment and prognosis. *EuroIntervention* 9 Suppl: S38–S42.
26. Garbi M, Chambers J, Vannan MA & Lancellotti P (2015) Valve Stress Echocardiography: A Practical Guide for Referral, Procedure, Reporting, and Clinical Implementation of Results From the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging* 8: 724–736.
27. Otto CM & Prendergast B (2014) Aortic-valve stenosis - from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 371: 744–756.
28. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, Dodek A & Jue J (1998) The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest* 113: 1109–1114.
29. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G,

- Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 33:2451–2496.
30. Gosavi S, Channa R & Mukherjee D (2015) Systemic Hypertension in Patients with Aortic Stenosis: Clinical Implications and Principles of Pharmacological Therapy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 13: 50–53.
 31. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR & Lockowandt U (2012) EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 41: 734–744.
 32. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, Di Bartolomeo R & Parolari A (2013) Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J* 34: 22–29.
 33. STS Adult Cardiac Surgery Database Version 2.81 (2016) URI: <http://http://riskcalc.sts.org/>. Cited 2016/03/03.
 34. Shih T, Paone G, Theurer PF, McDonald D, Shahian DM & Prager RL (2015) The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Version 2.73: More Is Better. *Ann Thorac Surg* 100: 516–521.
 35. Biancari F, Juvonen T, Onorati F, Faggian G, Heikkinen J, Airaksinen J & Mariscalco G (2014) Meta-analysis on the performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons Scores in patients undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 28: 1533–1539.
 36. Kuwaki K, Inaba H, Yamamoto T, Dohi S, Matsumura T, Morita T & Amano A (2015) Performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons Score in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 56: 455–462.
 37. Wang TK, Choi DH, Stewart R, Gamble G, Haydock D & Ruygrok P (2015) Comparison of four contemporary risk models at predicting mortality after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 149: 443–448.
 38. Tralhão A, Teles RC, Almeida MS, Madeira S, Santos MB, Andrade MJ, Mendes M & Neves JP (2015) Aortic valve replacement for severe aortic stenosis in octogenarians: patient outcomes and comparison of operative risk scores. *Rev Port Cardiol* 34: 439–446.
 39. Holinski S, Jessen S, Neumann K & Konertz W (2015) Predictive Power and Implication of EuroSCORE, EuroSCORE II and STS Score for Isolated Repeated Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 21: 242–246.
 40. Anselmi A, Ruggieri VG, Harmouche M, Mascle S, Auffret V, Le Breton H, Beneux X & Verhoye JP (2015) Is the EuroSCORE II best suited for reoperative risk estimation in patients with structural deterioration of aortic bioprostheses? *Med Hypotheses* 84: 470–473.
 41. Emren ZY, Emren SV, Kılıçaslan B, Solmaz H, Susam İ, Sayın A, Abud B, Aydın M & Bayturan Ö (2014) Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *J Cardiothorac Surg* 9: 153.
 42. Shibayama K, Daimon M, Watanabe H, Kawata T, Miyazaki S, Morimoto-Ichikawa R, Maruyama M, Chiang SJ, Miyauchi K & Daida H (2016) Significance of Coronary Artery Disease and Left Ventricular Afterload in Unoperated Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circ J* 80: 519–525.
 43. Di Gioia G, Pellicano M, Toth GG, Casselman F, Adjedj J, Van Praet F, Stockman B, Degrieck I, Trimarco B, Wijns W, De Bruyne B & Barbato E (In press) Clinical Outcome of Patients with Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease Not Treated According to Current Recommendations. *J Cardiovasc Transl Res*.
 44. Thalji NM, Suri RM, Daly RC, Greason KL, Dearani JA, Stulak JM, Joyce LD, Burkhart HM, Pochettino A, Li Z, Frye RL & Schaff HV (2015) The prognostic impact of concomitant coronary artery bypass grafting during aortic valve surgery: implications for revascularization in the transcatheter era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 149: 451–460.

45. Fukui T, Bando K, Tanaka S, Uchimuro T, Tabata M & Takanashi S (2014) Early and mid-term outcomes of combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 45: 335–340.
46. Litmathe J, Boeken U, Feindt P & Gams E (2003) Concomitant CABG-procedures in elderly patients undergoing aortic valve replacement. An additional risk factor? *Z Kardiol* 92: 947–952.
47. Sasaki Y, Hirai H, Hosono M, Bito Y, Nakahira A, Suehiro Y, Kaku D, Okada Y & Suehiro S (2013) Adding coronary artery bypass grafting to aortic valve replacement increases operative mortality for elderly (70 years and older) patients with aortic stenosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 61: 626–631.
48. Li Z, Anderson I, Amsterdam EA, Young JN, Parker J & Armstrong EJ (2013) Effect of coronary artery disease extent on contemporary outcomes of combined aortic valve replacement and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 96: 2075 – 2082.
49. Biancari F, Martin M, Bordin G, Vettore E, Vinco G, Anttila V, Airaksinen J & Vasques F (2014) Basic data from 176 studies on the immediate outcome after aortic valve replacement with or without coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 28: 1251–1256.
50. Danson E, Hansen P, Sen S, Davies J, Meredith I & Bhindi R (In press) Assessment, treatment, and prognostic implications of CAD in patients undergoing TAVI. *Nat Rev Cardiol*.
51. Elmariah S (2015) Patterns of left ventricular remodeling in aortic stenosis: therapeutic implications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 17: 391.
52. Gerdtts E, Rossebø AB, Pedersen TR, Cioffi G, Lønnebakken MT, Cramariuc D, Rogge BP & Devereux RB (2015) Relation of Left Ventricular Mass to Prognosis in Initially Asymptomatic Mild to Moderate Aortic Valve Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 8: e003644.
53. Une D, Mesana L, Chan V, Maklin M, Chan R, Masters RG, Mesana TG & Ruel M (2015) Clinical Impact of Changes in Left Ventricular Function After Aortic Valve Replacement: Analysis From 3112 Patients. *Circulation* 132: 741–747.
54. Călin A, Roșca M, Beladan CC, Enache R, Mateescu AD, Ginghină C & Popescu BA (2015). The left ventricle in aortic stenosis - imaging assessment and clinical implications. *Cardiovasc Ultrasound* 13: 22.
55. Chin CW, Pawade TA, Newby DE & Dweck MR (2015) Risk Stratification in Patients With Aortic Stenosis Using Novel Imaging Approaches. *Circ Cardiovasc Imaging* 8: e003421.
56. Une D, Mesana L, Chan V, Maklin M, Chan R, Masters RG, Mesana TG & Ruel M (2015) Clinical Impact of Changes in Left Ventricular Function After Aortic Valve Replacement: Analysis From 3112 Patients. *Circulation* 132: 741–747.
57. Rossi A, Dandale R, Nistri S, Faggiano P, Cicoira M, Benfari G, Onorati F, Santini F, Messika-Zeitoun D, Enriquez-Sarano M & Vassanelli C (2014) Functional mitral regurgitation in patients with aortic stenosis: prevalence, clinical correlates and pathophysiological determinants: a quantitative prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15: 631–636.
58. Schubert SA, Yarboro LT, Madala S, Ayunipudi K, Kron IL, Kern JA, Ailawadi G, Stukenborg GJ & Ghanta RK (In press) Natural history of coexistent mitral regurgitation after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*.
59. Coutinho GF, Correia PM, Pancas R & Antunes MJ (2013) Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 44: 32–40.
60. Alghamdi AA, Elmistekawy EM, Singh SK & Latter DA (2010) Is concomitant surgery for moderate functional mitral regurgitation indicated during aortic valve replacement for aortic stenosis? A systematic review and evidence-based recommendations. *J Card Surg* 25: 182–187.

61. Spinner EM, Sundareswaran K, Dasi LP, Thourani VH, Oshinski J & Yoganathan AP (2011) Altered right ventricular papillary muscle position and orientation in patients with a dilated left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141: 744–749.
62. Santamore WP & Dell'Italia LJ (1998) Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 40: 289–308.
63. Mascherbauer J, Kammerlander AA, Marzluf BA, Graf A, Kocher A & Bonderman D. (2015) Prognostic Impact of Tricuspid Regurgitation in Patients Undergoing Aortic Valve Surgery for Aortic Stenosis. *PLoS One* 10: e0136024.
64. Taramasso M, Maisano F, De Bonis M, Pozzoli A, Schiavi D, Benussi S, Grimaldi A, La Canna G & Alfieri O. (2016) Prognostic Impact and Late Evolution of Untreated Moderate (2/4+) Functional Tricuspid Regurgitation in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement. *J Card Surg* 31: 9–14.
65. Jeong DS, Sung K, Kim WS, Lee YT, Yang JH, Jun TG & Park PW (2014) Fate of functional tricuspid regurgitation in aortic stenosis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148: 1328–1333.
66. Cam A, Goel SS, Agarwal S, Menon V, Svensson LG, Tuzcu EM & Kapadia SR (2011) Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142: 800–808.
67. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Chandrasekaran K, Mullany CJ & Tajik AJ (2002) Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 40: 789–795.
68. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, DeSimone JP, Leavitt BJ, Helm RE, Olmstead EM, Costa SP, DiScipio AW, Likosky DS, Schmoker JD, Quinn RD, Sisto D, Klemperer JD, Sardella GL, Baribeau YR, Frumiento C, Brown JR, O'Rourke DJ; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group (2013) Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 112: 1635–1640.
69. Idrees J, Roselli EE, Raza S, Krishnaswamy A, Mick S, Kapadia S, Pettersson GB, Tuzcu M & Svensson LG (2015) Aborted sternotomy due to unexpected porcelain aorta: does transcatheter aortic valve replacement offer an alternative choice? *J Thorac Cardiovasc Surg* 149: 131–134.
70. Gatti G, Benussi B, Camerini F & Pappalardo A (2014) Aortic valve replacement within an unexpected porcelain aorta: the sutureless valve option. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 18: 396–398.
71. Kaneko T, Neely RC, Shekar P, Javed Q, Asghar A, McGurk S, Gosev I, Byrne JG, Cohn LH & Aranki SF (2015) The safety of deep hypothermic circulatory arrest in aortic valve replacement with unclampable aorta in non-octogenarians. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 20: 79–84.
72. You JH, Jeong DS, Sung K, Kim WS, Carriere KC, Lee YT, Park PW. (In press) Aortic Valve Replacement With Carpentier-Edwards: Hemodynamic Outcomes for the 19-mm Valve. *Ann Thorac Surg*.
73. Dayan V, Soca G, Stanham R, Lorenzo A, Ferreiro A (2015) Is patient-prosthesis mismatch a predictor of survival or a surrogate marker of co-morbidities in cardiac surgery? *Int J Cardiol* 190: 389–392
74. Concistrè G, Dell'aquila A, Pansini S, Corsini B, Costigliolo T, Piccardo A, Gallo A, Passerone G, Regesta T (2013) Aortic valve replacement with smaller prostheses in elderly patients: does patient prosthetic mismatch affect outcomes? *J Card Surg* 28: 341–347
75. Grubitzsch H, Wang S, Matschke K, Glauber M, Heimansohn D, Tan E, Francois K, Thalmann M (2015) Clinical and haemodynamic outcomes in 804 patients receiving the Freedom SOLO stentless aortic valve: results from an international prospective multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 47: e97–e104

76. Murashita T, Okada Y, Kanemitsu H, Fukunaga N, Konishi Y, Nakamura K, Koyama T (2015) Efficacy of Stentless Aortic Bioprosthesis Implantation for Aortic Stenosis with Small Aortic Annulus. *Thorac Cardiovasc Surg* 63: 446–45.
77. Villa E, Messina A, Laborde F, Shrestha M, Troise G, Zannis K, Haverich A, Elfarra M & Folliguet T (2015) Challenge for perceval: aortic valve replacement with small sutureless valves-a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 99: 1248–1254.
78. Shrestha M, Maeding I, Höffler K, Koigeldiyev N, Marsch G, Siemeni T, Fleissner F & Haverich A (2013) Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: are sutureless valves the future? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 17: 778–782
79. Shalabi A, Spiegelstein D, Sternik L, Feinberg MS, Kogan A, Levin S, Orlov B, Nachum E, Lipey A, Raanani E (In press) Sutureless Versus Stented Valve in Aortic Valve Replacement in Patients With Small Annulus. *Ann Thorac Surg*.
80. Levy F, Rusinaru D, Maréchaux S, Charles V, Peltier M & Tribouilloy C (2015) Determinants and prognosis of atrial fibrillation in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol* 116: 1541–1546.
81. Chopard R, Teiger E, Meneveau N, Chocron S, Gilard M, Laskar M, Eltchaninoff H, lung B, Leprince P, Chevreul K, Prat A, Lievre M, Leguerrier A, Donzeau-Gouge P, Fajadet J, Mouillet G & Schiele F; FRANCE-2 Investigators (2015) Baseline Characteristics and Prognostic Implications of Pre-Existing and New-Onset Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the FRANCE-2 Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 8: 1346–1355.
82. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Lokhnygina Y, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Califf RM, Fox KA & Patel MR; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. (In press) Native valve disease in patients with non-valvular atrial fibrillation on warfarin or rivaroxaban. *Heart*.
83. Rezzoug N, Vaes B, de Meester C, Degryse J, Van Pottelbergh G, Mathei C, Adriaensen W, Pasquet A & Vanoverschelde JL (2016) The clinical impact of valvular heart disease in a population-based cohort of subjects aged 80 and older. *BMC Cardiovasc Disord* 16: 7.
84. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, Dell'Amore A, Lamarra M, Contini GA, Gherli T, Gabbieri D, Ghidoni I, Cristell D, Zussa C, Pigni F, Pugliese P, Pacini D & Di Bartolomeo R (2011) Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141: 940–947.
85. Vasques F, Messori A, Lucenteforte E & Biancari F (2012) Immediate and late outcome of patients aged 80 years and older undergoing isolated aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 48 studies. *Am Heart J* 163: 477–485.
86. Vasques F, Lucenteforte E, Paone R, Mugelli A & Biancari F (2012) Outcome of patients aged ≥ 80 years undergoing combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 40 studies. *Am Heart J* 164: 410–418.
87. Cappabianca G, Ferrarese S, Musazzi A, Terrieri F, Corazzari C, Matteucci M & Beghi C (In press) Predictive factors of long-term survival in the octogenarian undergoing surgical aortic valve replacement: 12-year single-centre follow-up. *Heart Vessels*.
88. Deschka H, Machner M, Welp H, Dell'Aquila AM, Eler S & Wimmer-Greinecker G (In press) Cardiac reoperations in octogenarians: Do they really benefit? *Geriatr Gerontol Int*.
89. Lopez-Marco A, Tymko R & Von Oppell U (2015) Valve Replacement for Moderate Aortic Stenosis in Octogenarians Undergoing Revascularization. *J Heart Valve Dis* 24: 405–411.
90. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB Jr, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn GL 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte JV,

- Resar JR, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Popma JJ (2015) 2-year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 66: 113–121.
91. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L (2015) Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the allcomers NOTION randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 65: 2184–2194
 92. Fraccaro C, Tarantini G, Rosato S, Tellaroli P, D'Errigo P, Tamburino C, Onorati F, Ranucci M, Barbanti M, Grossi C, Santoro G, Santini F, Covello RD, Fusco D, Seccareccia F; OBSERVANT Research Group (2016) Early and Midterm Outcome of Propensity-Matched Intermediate-Risk Patients Aged ≥ 80 Years With Aortic Stenosis Undergoing Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement (from the Italian Multicenter OBSERVANT Study). *Am J Cardiol* 117: 1494–1501.
 93. Thaden JJ, Nkomo VT, Suri RM, Maleszewski JJ, Soderberg DJ, Clavel MA, Pislaru SV, Malouf JF, Foley TA, Oh JK, Miller JD, Edwards WD & Enriquez-Sarano M (2016) Sex-related differences in calcific aortic stenosis: correlating clinical and echocardiographic characteristics and computed tomography aortic valve calcium score to excised aortic valve weight. *Eur Heart J* 37: 693–639.
 94. Dobson LE, Fairbairn TA, Plein S & Greenwood JP (2015) Sex Differences in Aortic Stenosis and Outcome Following Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Womens Health (Larchmt)* 24: 986–995.
 95. Onorati F, D'Errigo P, Barbanti M, Rosato S, Covello RD, Maraschini A, Ranucci M, Santoro G, Tamburino C, Grossi C, Santini F, Menicanti L & Seccareccia F; OBSERVANT Research Group (2014) Different impact of sex on baseline characteristics and major periprocedural outcomes of transcatheter and surgical aortic valve interventions: Results of the multicenter Italian OBSERVANT Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147: 1529–1539.
 96. Onorati F, D'Errigo P, Barbanti M, Rosato S, Covello DR, Maraschini A, Ranucci M, Grossi C, Santoro G, Tamburino C, Santini F & Seccareccia F; OBSERVANT Research Group (2013) Results differ between transaortic and open surgical aortic valve replacement in women. *Ann Thorac Surg* 96: 1336–1342.
 97. Levy F, Laurent M, Monin JL, Mailliet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, Petit-Eisenmann H, Gori M, Jobic Y, Bauer F, Chauvel C, Leguerrier A & Tribouilloy C (2008) Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 51: 1466–1472.
 98. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Quéré JP & Monin JL (2009) Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 53: 1865–1873.
 99. Lopez-Marco A, Miller H, Youhana A, Ashraf S, Zaidi A, Bhatti F, Ionescu A, Kumar P (In press) Low-flow low-gradient aortic stenosis: surgical outcomes and mid-term results after isolated aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*.
 100. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, Mentaverri R, Kamel S, Slama M & Lévy F (2015) Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol* 65: 55–66.
 101. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, Peltola T, Loponen P, Tarkiainen P, Virkkilä M & Tarkka M (2009) Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Perfusion* 24: 297–305.
 102. Onorati F, De Feo M, Mastroberto P, Cristodoro L, Pezzo F, Renzulli A & Cotrufo M (2005) Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 79: 837–845.

103. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V & McGovern E (2011) Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. *Int J Surg* 9: 104–109.
104. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, Castelvechio S, de Vincentiis C & Pistuddi V (2012) Aortic cross-clamp time, new prostheses, and outcome in aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 21: 732–739.
105. Chalmers J, Pullan M, Mediratta N & Poullis M (2014) A need for speed? Bypass time and outcomes after isolated aortic valve replacement surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 19: 21–26.
106. Mistiaen W, Van Cauwelaert P, Muylaert P & De Worm E (2009) A thousand pericardial valves in aortic position: risk factors for postoperative acute renal function impairment in elderly. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 50: 233–237.
107. Naji P, Griffin BP, Sabik JF, Kusunose K, Asfahan F, Popovic ZB, Rodriguez LL, Lytle BW, Grimm RA, Svensson LG & Desai MY (2015) Characteristics and Outcomes of Patients With Severe Bioprosthetic Aortic Valve Stenosis Undergoing Redo Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation* 132: 1953–1960.
108. Onorati F, Biancari F, De Feo M, Mariscalco G, Messina A, Santarpino G, Santini F, Beghi C, Nappi G, Troise G, Fischlein T, Passerone G, Heikkinen J & Faggian G (2015) Mid-term results of aortic valve surgery in redo scenarios in the current practice: results from the multicentre European RECORD (REdo Cardiac Operation Research Database) initiative. *Eur J Cardiothorac Surg* 47: 269–280.
109. Onorati F, Biancari F, De Feo M, Mariscalco G, Messina A, Santarpino G, Santini F, Beghi C, Nappi G, Troise G, Fischlein T, Passerone G, Heikkinen J & Faggian G. Outcome of redo surgical aortic valve replacement in patients 80 years and older: results from the Multicenter RECORD Initiative. *Ann Thorac Surg* 97: 537–543.
110. Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, Kim S, Yammine M, Brennan M, Suri RM, Thourani VH, Jacobs JP & Aranki S (2015) Contemporary Outcomes of Repeat Aortic Valve Replacement: A Benchmark for Transcatheter Valve-in-Valve Procedures. *Ann Thorac Surg* 100: 1298–1304.
111. Pechlivanidis K, Onorati F, Petrilli G, Santini F, Milano A, Torre S, Calzaferri D, Mazzucco A & Faggian G (2014) In which patients is transcatheter aortic valve replacement potentially better indicated than surgery for redo aortic valve disease? Long-term results of a 10-year surgical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148: 500–508.
112. Erlebach M, Wottke M, Deutsch MA, Krane M, Piazza N, Lange R, Bleiziffer S (2015) Redo aortic valve surgery versus transcatheter valve-in-valve implantation for failing surgical bioprosthetic valves: consecutive patients in a single-center setting. *J Thorac Dis* 7: 1494–1500.
113. Salenger R, Gammie JS & Collins JA (2016) Minimally Invasive Aortic Valve Replacement. *J Card Surg* 31: 38–50.
114. Hassan M, Miao Y, Maraey A, Lincoln J, Brown S, Windsor J & Ricci M (2015) Minimally Invasive Aortic Valve Replacement: Cost-Benefit Analysis of Ministernotomy Versus Minithoracotomy Approach. *J Heart Valve Dis* 24: 531–539.
115. Shehada SE, Öztürk Ö, Wottke M & Lange R (2016) Propensity score analysis of outcomes following minimal access versus conventional aortic valve replacement†. *Eur J Cardiothorac Surg* 49: 464–470.
116. Merk DR, Lehmann S, Holzhey DM, Dohmen P, Candolfi P, Misfeld M, Mohr FW, & Borger MA (2015) Minimal invasive aortic valve replacement surgery is associated with improved survival: a propensity-matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg*. 47: 11–17.
117. Bakir I, Casselman FP, Onan B, Van Praet F, Vermeulen Y & Degrieck I (2014) Does a minimally invasive approach increase the incidence of patient-prosthesis mismatch in aortic valve replacement? *J Heart Valve Dis* 23: 161–167.

118. Glauber M, Gilmanov D, Farneti PA, Kallushi E, Miceli A, Chiaramonti F, Murzi M & Solinas M (2015) Right anterior minithoracotomy for aortic valve replacement: 10-year experience of a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 150: 548–556.
119. Krishna RK, Santana O, Mihos CG, Pineda AM, Weiss UK & Lamelas J (2014) Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarians performed via a right anterior thoracotomy approach. *J Heart Valve Dis* 23: 671–674.
120. Noyez L, Kievit PC, van Swieten HA, de Boer M-J. Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? *Netherlands Heart Journal*. 2012;20(12):494-498. doi:10.1007/s12471-012-0327-1
121. Sidebotham, David; Andrew McKee; Jerrold Levy; Michael Gillham (2007). *Cardiothoracic Critical Care*. Elsevier Health Sciences. p. 611. ISBN 978-0-7506-7572-7
122. Glauber M, Miceli A, di Bacco L. Sutureless and rapid deployment valves: implantation technique from A to Z—the Perceval valve. *Ann Cardiothorac Surg* 2020;9(4):330-340. doi: 10.21037/acs-2020-surd-23
123. Belluschi I, Moriggia S, Giacomini A, Del Forno B, Di Sanzo S, Blasio A et al. Can Perceval sutureless valve reduce the rate of patient-prosthesis mismatch? *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:1093–9.
124. Santarpino G, Pfeiffer S, Concistrè G & Fischlein T (2012) A supra-annular malposition of the Perceval S sutureless aortic valve: the 'χ-movement' removal technique and subsequent reimplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 15: 280–281.