



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa
Patologijos, teismo medicinos katedra

Ugnė Neverdauskaitė VI kursas 13 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Natvinių ir biologinių širdies vožtuvų degeneracija. Literatūros apžvalga ir klinikinio
atvejo aprašymas

Degeneration of the Hearts Native and Biological Valves. Literature Review and
Clinical Case Report

Darbo vadovas

Dr. Ieva Kažukauskienė

Katedros vadovas

Prof. Arvydas Laurinavičius

Vilnius, 2025

ugne.neverdauskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. Santrumpos.....	3
2. Santrauka.....	3
3. Abstract.....	4
4. Įvadas.....	5
5. Klinikinio atvejo aprašymas.....	6
6. Literatūros apžvalga	14
6.1 Natyvinių vožtuvų sandara	15
6.2 Dviburis aortos vožtuvas	16
6.3 Aortos vožtuvo stenozė.....	17
6.4 Aortos vožtuvo nesandarumas	19
6.5 Infekcinis endokarditas	21
6.6 Natyvinių vožtuvų degeneracijos procesai	23
6.7 Biologinių širdies vožtuvų protezų sandara	25
6.8 Biologinių širdies vožtuvų degeneracijos procesai.....	25
6.8.1 Cheminiai procesai	26
6.8.2 Mechaniniai procesai.....	27
6.8.3 Imunologiniai procesai	28
6.9 Trifecta biologinis vožtuvas.....	29
6.10 Pacientų, su implantuotu širdies vožtuvo protezu, stebėjimas.....	30
7. Klinikinio atvejo aptarimas	34
8. Išvados	35
9. Literatūros sąrašas	36

1. SANTRUMPOS

AV – aortos vožtuvas.

AVP – aortos vožtuvo protezas.

TTE – transtorakalinė echokardiografija.

TEE – transezofaginė echokardiografija.

KSIT – kairiojo skilvelio išmetimo traktas.

KS – kairysis skilvelis

KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija

2. SANTRAUKA

Natyvinių ir biologinių širdies vožtuvų degeneracija. Literatūros apžvalga ir klinikinio atvejo aprašymas

Tikslas. Pristatyti aortos natyvinio ir biologinio vožtuvo degeneracijos klinikinį atvejį ir atlikti literatūros apžvalgą.

Klinikinio atvejo aprašymas. 54 metų vyras atvyko į Priėmimo – skubios pagalbos skyrių dėl spaudžiančio pobūdžio skausmo už krūtinkaulio ir dusulio, atsirandančio minimalaus fizinio krūvio metu. Šie simptomai atsirado prieš 3 mėnesius ir progresuoja. Atlikus ultragarsinį širdies tyrimą diagnozuota įgimta aortos vožtuvo burių anomalija – dviburis aortos vožtuvas – suaugusios dešinės ir kairės koronarinės burės. Didžiosios (dešinės ir kairės koronarinės burės) burės kraštas išplonėjęs, prolabuoja į kairiojo skilvelio išvartymo traktą, o kairės koronarinės burės projekcijoje ant šio krašto stebimas judrus, ~ 8-9 mm ilgio besiplaikstantis darinys. Taip pat registruota labai didelio nuosrūvio labai ekscentriška ir plati regurgitacinė tėkmė, sklindanti link užpakalinės kairiojo skilvelio sienelės. Registruotas anterogradinės tėkmės pagreitis (Vmax 2,4 m/s). Dėl reikšmingų pakitimų širdies ultragarsiniuose tyrimuose, atlikta aortos vožtuvo protezavimo operacija, įsiūtas Trifecta 27 mm biologinis vožtuvas. Praėjus 8 metams po aortos vožtuvo biologinio protezo implantavimo pacientas atvyko į priėmimo – skubios pagalbos skyrių dėl pusę metų progresuojančio dusulio, sumažėjusios fizinio krūvio tolerancijos. Atliktame ultragarsiniame širdies tyrime stebimi neaiškios kilmės biologinio aortos vožtuvo struktūriniai pakitimai, galimai fibroziniai ar infekcinis pažeidimas. Registruojama nedidelio – vidutinio laipsnio protezo stenozė (Vmax 4,2 m/s, Gmax 70,5 mmHg, Gvid 40,5 mmHg, anga dopl. 1,69 cm², angos indeksas 0,75 cm²/m²) ir tikėtina nedidelio laipsnio protezo nesandarumas. Transezofaginėje echoskopijoje aortos vožtuvo protezo tėkmės rodikliai: Vmax 4,4 m/s, Gmax 77 mmHg, Gvid 41 mmHg, efektyvi protezo anga 1,6 cm². Taip pat matyti biologinio aortos vožtuvo protezo burės prakritimas ir jo ženklus nesandarumas. Nuspręsta pacientą

gydyti chirurginiu būdu – atliktas aortos vožtuvo reprotavimas mechaniniu vožtuvu (Carbomedics reduced 25mm). Pasitvirtino instrumentiniuose tyrimuose matyti pakitmai - aortos vožtuvo protezo dešinė koronarinė burė praplyšusi ir prolabuojanti.

Rezultatai. Klinikinis atvejis apibūdina panašią natyvinio ir biologinio širdies vožtuvo degeneraciją – degeneravo dešinės koronarinės burės projekcijoje esančios burės natyviniam ir biologiniam vožtuvui. Struktūrinė vožtuvų degeneracija yra apibūdinama kaip fibrocalcinozinė remodeliacija, vožtuvo burių sustorėjimas, judrumo sumažėjimas, plyšimas ar perforacija. Širdies vožtuvų degeneraciją salygoja įvairūs faktoriai ir jų kombinacijos: mechaniniai, cheminiai ir imunologiniai žmogaus organizme vykstantys procesai. Vienas iš jų yra šlyties poveikis, kuris keičia vožtuvo endotelio struktūrą, kuris skatina vožtuvo degeneraciją. Tikėtina šlyties poveikis galėjo būti pagrindinis faktorius lemiantis toje pačioje projekcijoje esančių burių degeneraciją.

Išvados. Pasaulyje vyrauja didėjantis aortos vožtuvo protezavimo operacijų skaičius, o „idealaus“ biologinio širdies vožtuvo protezo dar nepavyko sukurti. Dėl šios priežasties yra svarbu toliau aiškintis procesus, kurie veikia natyvinius ir biologinius širdies vožtuvus ir sukelia jų degeneraciją.

Raktažodžiai. Širdies vožtuvo degeneracija; biologinis širdies vožtuvo protezas; natyvinis aortos vožtuvas.

3. ABSTRACT

Degeneration of the Hearts Native and Biological Valves. Literature Review and Clinical Case Report

Objective. To present a clinical case of aortic native and biological valve degeneration and review the literature.

Description of the clinical case. A 54-year-old man presented to the Emergency Department with pain behind the sternum and reduced exercise tolerance. These symptoms started 3 months ago and are progressive. An ultrasound examination of the heart diagnosed a congenital anomaly of the aortic valve – bicuspid aortic valve with joint right and left coronary leaflets. The edge of the right and left coronary leaflet is flattened, prolapsing into the left ventricular outflow tract, and a mobile, ~ 8-9 mm long, mass is observed on the edge of the left coronary leaflet. A very large regurgitant eccentric flow towards the left ventricle posterior wall, and an acceleration of the anterograde flow (V_{max} 2.4 m/s) were also recorded. Due to significant abnormalities on cardiac ultrasound, aortic valve replacement surgery was performed, and a Trifecta 27 mm biological valve was implanted. Eight years after implantation of an aortic valve biological prosthesis, the patient presented to the

emergency department with a six-month history of progressive shortness of breath and reduced exercise tolerance. An ultrasound examination of the heart showed structural abnormalities of unknown origin in the biological aortic valve, possibly fibrotic or infectious lesions. A mild-moderate stenosis of the prosthesis ($V_{\max}$ 4,2 m/s, $G_{\max}$ 70,5 mmHg, G_{vid} 40,5 mmHg, effective orifice area 1,69 cm², indexed effective orifice area 0,75 cm²/m²) and a probable mild regurgitation of prosthesis are recorded. Transoesophageal echocardiography aortic valve prosthesis findings: $V_{\max}$ 4,4 m/s, $G_{\max}$ 77 mmHg, G_{vid} 41 mmHg, effective orifice area 1,6 cm². There is also evidence of a prolapse of the biological aortic valve prosthesis and significant regurgitation. The patient was treated surgically with a mechanical aortic valve replacement (Carbomedics reduced 25mm). The abnormalities seen on the instrumental examinations were confirmed: the right coronary leaflet of the aortic valve prosthesis was torn and prolapsed.

Results. The clinical case describes a similar degeneration of the native and biological heart valve – during cardiac ultrasound recorded degeneration of the right coronary leaflet in the native and biological valve. Structural valve degeneration is defined as fibrocalcific remodelling, thickening, loss of mobility, rupture, or perforation of the valve leaflets. The degeneration of the heart valves is caused by various factors and combinations of them: mechanical, chemical, and immunological processes in the human body. One of these is shear stress, which alters the structure of the valve endothelium, which promotes valve degeneration. It is likely that that shear stress was the main cause of similar degeneration of native and biological heart valves.

Conclusions. The number of aortic valve replacement surgeries is increasing worldwide, and the "ideal" biological heart valve prosthesis has not yet been developed. For this reason, it is important to further explore the processes that affect biological heart valves and cause their degeneration.

Keywords. Heart valve degeneration; biological heart valve prosthesis; native aortic valve.

4. ĮVADAS

Visuomenės senėjimas didina su senatve susijusių ligų paplitimą, tame tarpe širdies ir kraujagyslių ligų dažnį. Dalį jų sudaro struktūrinės širdies ligos, kurių paplitimas visuomenėje viršija 2% vyresniems nei 60 metų pacientams ir yra susijęs su padidintu mirtingumu. (1) Struktūrinės širdies vožtuvų ligos, kurių sąvoka paminėta jau 1999 metais, apima daugelį su širdimi susijusių ligų, pavyzdžiui, skilvelio ar prieširdžio pertvaros defektas, širdies vožtuvų ligos, hipertrofinė kardiomiopatija, paraprotezinis šuntas, kairiojo skilvelio aneurizma, atviras arterinis latakas ir kiti. Svarbu atskirti, kad struktūrinės širdies ligos yra nekoronarinės širdies ligos. Ši sąvoka apima spektrą būklių, tačiau šioje literatūros apžvalgoje bus nagrinėjamos širdies vožtuvų struktūrinės ligos (2,3).

Širdies vožtuvų ligų paplitimas gali būti klasifikuojamas pagal vožtuvų lokalizaciją širdyje, pavyzdžiui, aortos vožtuvo stenozės paplitimas yra susijęs su amžiumi – jaunesniems nei 59 metų asmenims aortos vožtuvo stenozė nustatoma 0,2%, o vyresniems nei 80 metų asmenims 9,8%. Aortos vožtuvo nesandarumas retesnis, jis diagnozuojama 1,6% vyresniems nei 65 metų asmenims (4,5). Taip pat mitralinio vožtuvo stenozė yra viena iš širdies vožtuvų ligų, tačiau išsivysčiusiose šalyse reta, nes etiologija dažniausiai siejama su reumatine širdies liga, kuri dažniau sutinkama besivystančiose pasaulio šalyse (6). Apie 2% populiacijos susiduria su mitralinio vožtuvo nesandarumu (6,7). Svarbus ir triburio vožtuvo nesandarumas, kuris paplitęs 4% populiacijos, kuri vyresnė nei 75 metai (5).

Kadangi didėja sergamumas struktūrinėmis vožtuvų ligomis, didėja vožtuvų protezavimų skaičius. Manoma, jog 2050 metais širdies vožtuvo protezo implantacijų skaičius pasaulyje išaugs iki 850 000 Vakarų šalyse, todėl šiuo metu yra svarbu išsiaiškinti tikslius vožtuvo protezų degeneracijos veiksnius ir pritaikyti žinias klinikinėje praktikoje, stebint pacientus (7). Taigi natyvinių ir biologinių vožtuvų degeneracija yra aktuali problema šiuo metu. Pažengusios širdies vožtuvų struktūrinės ligos dažniausiai gydymos chirurginiu būdu: atvira operacija ar minimaliai invazyviu perkateteriniu būdu.

Šioje klinikinio atvejo ir literatūros apžvalgoje siekiama aptarti pagrindinius širdies vožtuvų degeneracijos veiksnius, skirtumus tarp biologinio ir natyvinio širdies vožtuvo bei išsiaiškinti geriausius diagnostikos būdus.

Literatūros apžvalgoje buvo atlikta mokslinės literatūros analizė, kurioje aptariami ne senesni nei 10 metų straipsniai, rinkti iš *PubMed* mokslinių straipsnių duomenų bazės, *ResearchGate* mokslinio tinklo. Taip pat naudotasi Europos kardiologų draugijos (angl. European Society of Cardiology) pateikiamomis rekomendacijomis.

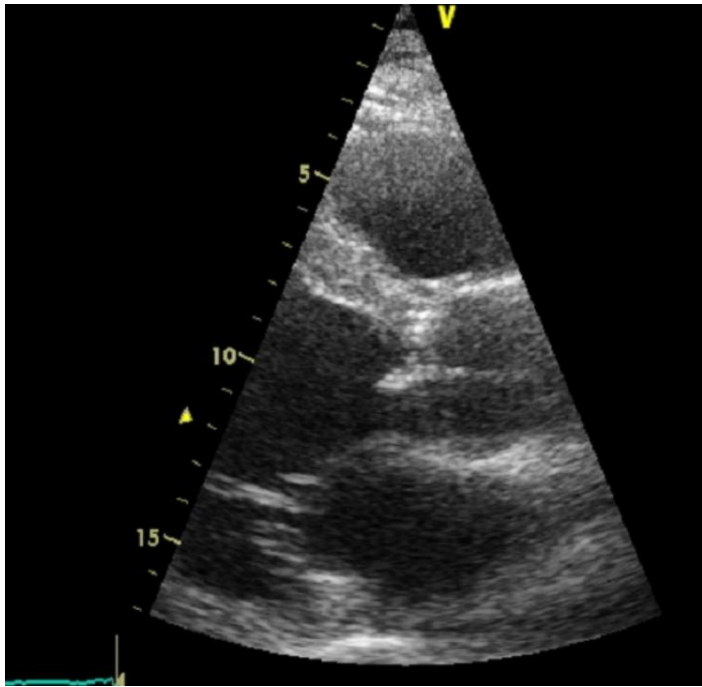
5. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

54 metų vyras atvyko į Priėmimo – skubios pagalbos skyrių dėl spaudžiančio pobūdžio skausmo už krūtinkaulio, plintančio į kairę ranką, atsirandančio minimalaus fizinio krūvio metu, bei oro trūkumo. Šie simptomai atsirado prieš 3 mėnesius, progresuoja. Atvykus vyras kontaktiškas, širdies veikla ritmiška širdies susitraukimų dažnis 75 k./min., arterinis kraujo spaudimas 150/50 mmHg. Auskultuojant ties aortos klausymo tašku išklausomas grubus diastolinis ūžesys, plintantis į kaklą. Plaučiuose išklausomas vezikulinis alsavimas, be karkalų abipus. Pilvas minkštas, palpuojant neskausmingas. Periferinių edemų nėra.

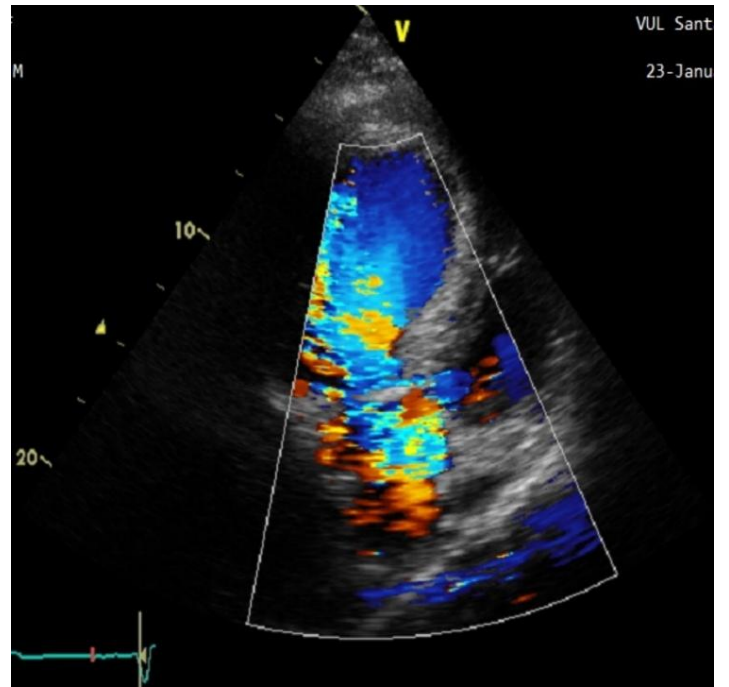
1 lentelė. Laboratoriniai tyrimai.

		Normalios rodiklių reikšmės
Leukocitai (*10 ⁹ /l)	6,82	3,6-10,5
Hemoglobinas (g/l)	124	125-172
C reaktyvinis baltymas (CRB) (mg/l)	29,7	≤5
Kreatininas (μmol/l)	100	64–104
Glomerulų filtracijos greitis (eGFG) (pagal CKD-EPI)	77	>90

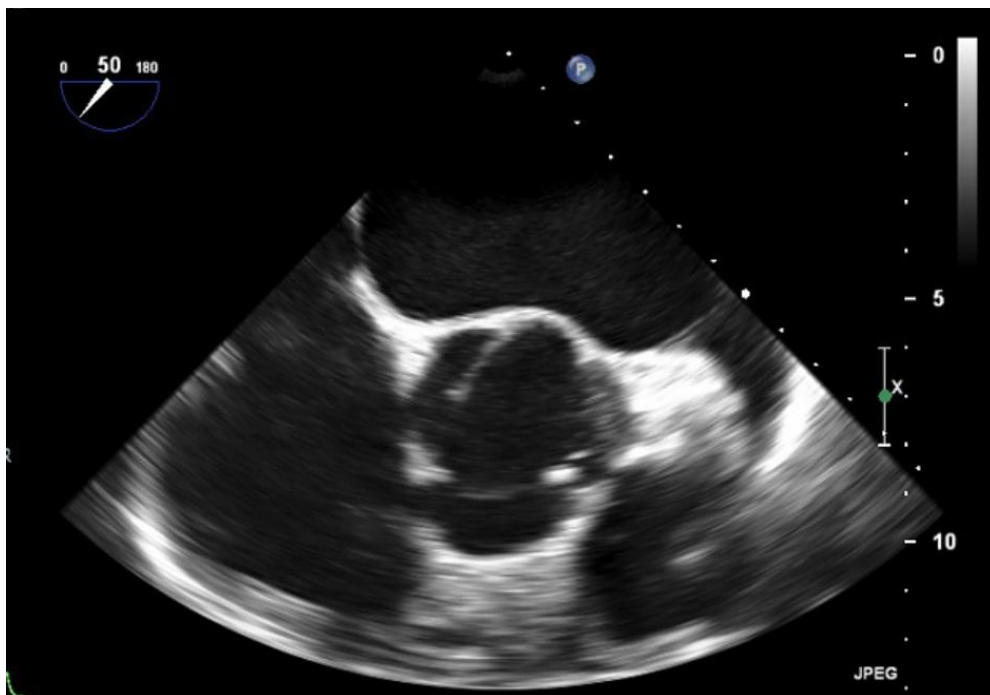
Atlikus ultragarsinį širdies tyrimą diagnozuota įgimta aortos vožtuvo burių anomalija - dviburis aortos vožtuvas. Ant vožtuvo burės stebėtas papildomas 1,4 cm ilgio judrus darinys, kuris sukelia didelę embolizacijos riziką (1 pav.). Įtarta, jog darinys galėtų būti infekcinės kilmės. Taip pat registruota labai didelio nuosrūvio labai plati ir ekscentriška regurgitacinė tėkmė, sklindanti link užpakalinės kairio skilvelio (KS) sienelės (2 pav.). Taip pat registruotas anterogradinės tėkmės pagreitėjimas (V_{max} 2,4 m/s), ženkli kairiojo skilvelio dilatacija (KS galinis diastolinis diametras 9,3 cm) ir remodeliacija, kairiojo skilvelio miokardo hipertrofija. Didelio aortos vožtuvo nesandarumo fone kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KS IF) buvo nedaug sumažėjusi, KS IF 47%. Dar kairysis prieširdis padidėjęs - I-II* ir fiksuotas I* MV ir I* TV nesandarumas. Nuspręsta atlikti transezofaginį echokardiografijos tyrimą. Jo metu patvirtintas dviburis aortos vožtuvas, suaugusios dešinė ir kairė koronarinės burės (3 pav.). Didžiosios (dešinė ir kairė koronarinės burės) burės kraštas išplonėjęs, prolabuoja į kairiojo skilvelio išvartymo traktą, o kairės koronarinės burės projekcijoje ant krašto stebimas judrus, ~ 8-9 mm ilgio besiplaikstantis darinys (4 pav.). Galima galvoti apie infekcinės kilmės burės krašto pakenkimą arba degeneracinius jo pokyčius. Didžiosios ir nekoronarinės burių kraštai prasilenkia ir išilgai beveik visos burių koaptacijos linijos registruojama ženkli, ekscentriška, sklindanti link mitralinio vožtuvo priekinės burės regurgitacinė srovė. Nusileidžiančioje aortoje per visą diastolę registruojama reversinė tėkmė (5 pav.).



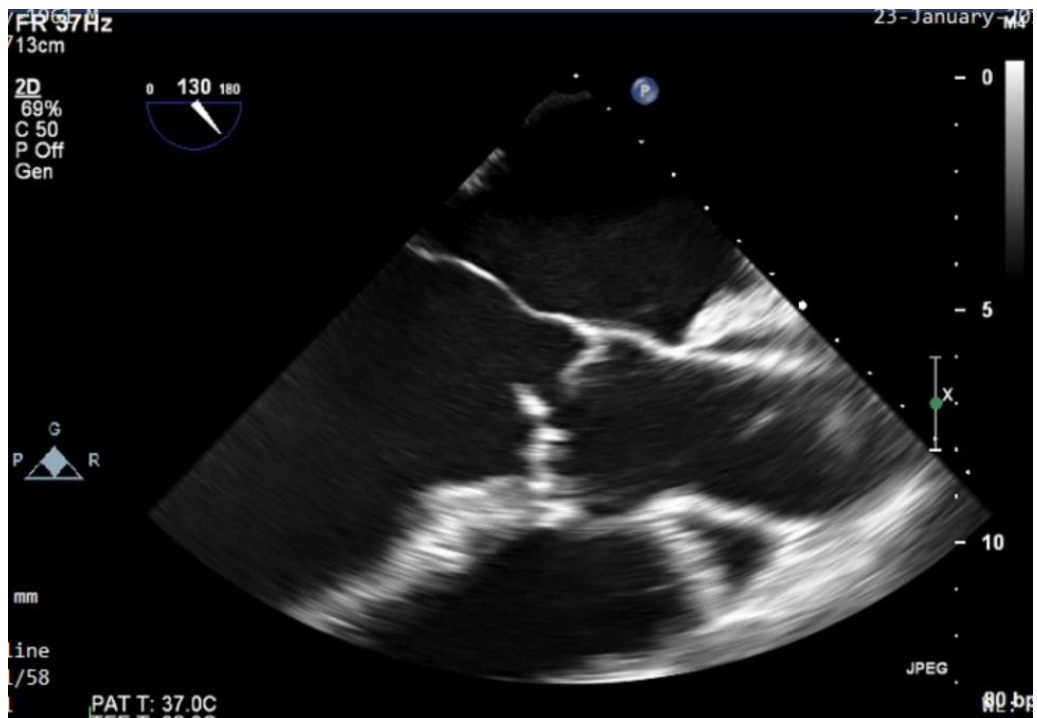
1 pav. TTE– parasternumo ilgos ašies vaizdas, matomas papildomas darinys ant AV.



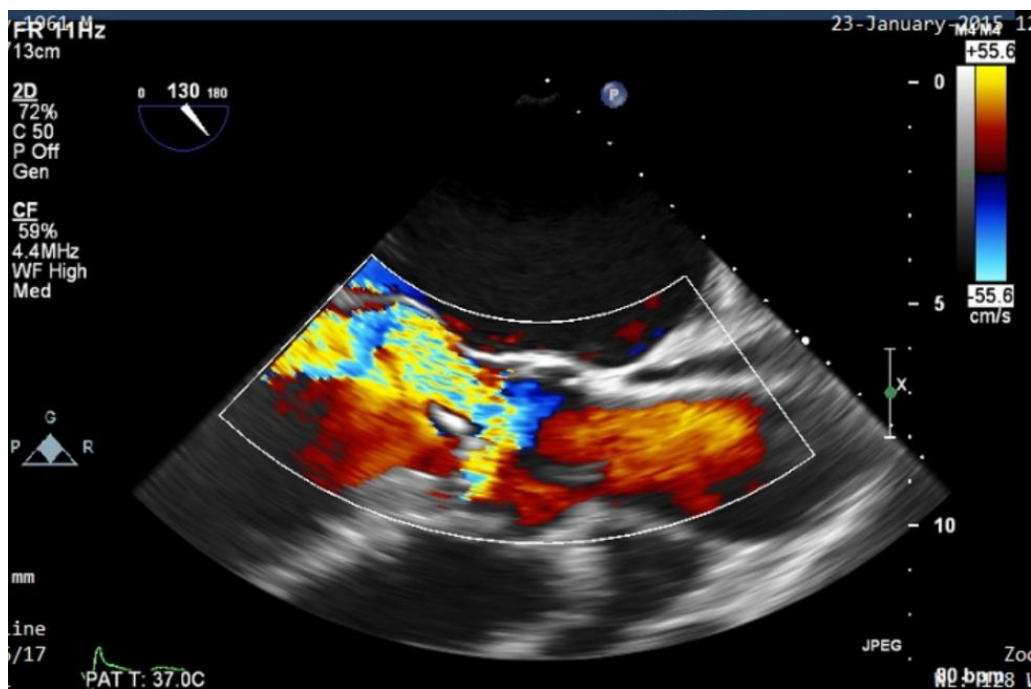
2 pav. TTE– viršūninis 5 kameru vaizdas, ekscentrinė regurgitacinė tekme per AV, sklindanti link užpakalinės KS sienelės



3 pav. TEE– midezofaginis AV vaizdas. Trumpoje ašyje matomas dviburis AV.



4 pav. TEE– midezofaginis ilgos ašies vaizdas.
Matoma prakrentanti AV burė su darinuku



5 pav. TEE– midezofaginis ilgos ašies vaizdas,
matoma plati ekcentrinė regurgitacinė tekė per AV.

Dėl reikšmingų pakitimų širdies ultragarsiniuose tyrimuose, atlikta aortos vožtuvo protezavimo operacija. Operacijos metu apžiūrėtas aortos vožtuvas: dviburis vožtuvas (dešinė ir kairė koronarinės burės suaugusios), nutrūkusios koronarinių burių komisūros. Kadangi buvo įtarta, jog yra infekcinės kilmės darinys, tačiau operacijos metu vegetacijų nebuvo rasta. Atliktas mikrobiologinis tyrimas, kurio tiriamoji medžiaga – aortos vožtuvo burės, bakterijų augimo nerasta. Operacijos metu įsiūtas Trifecta 27 mm biologinis vožtuvas.

Pooperaciniu laikotarpiu registruotas širdies laidumo sutrikimas – pilna atrioventrikulinio mazgo blokada. Laidumo sutrikimas atsistatė savaime, išliko intermituojanti I* atrioventrikulinio mazgo blokada, rekomenduotas elektrokardiosimulatoriaus implantavimas, tačiau pacientas atsisakė. Elektrokardiosimulatorius implantuotas tik po 7 metų.

Po 8 metų po aortos vožtuvo biologinio protezo implantavimo pacientas atvyko į priėmimo-skubios pagalbos skyrių dėl pusę metų progresuojančio dusulio, sumažėjusios fizinio krūvio tolerancijos. Lipant laiptais vargina dusulys, užlipus į 2 aukštą, turi sustoti, pailsėti. Dvi dienas jaučia pastovų spaudžiančio pobūdžio diskomfortą už krūtinkaulio apatinės dalies. Sėdint skausmas plinta po mente. Anksčiau skausmų krūtinėje nebuvo. Epizodiškai staiga atsistojus jaučia temimą akyse. Objektyviai auskultuojant išklausomas sistolinis ūžesys visuose klausymo taškuose. Pacientas hospitalizuotas ir atliktas tolimesnė diagnostika.

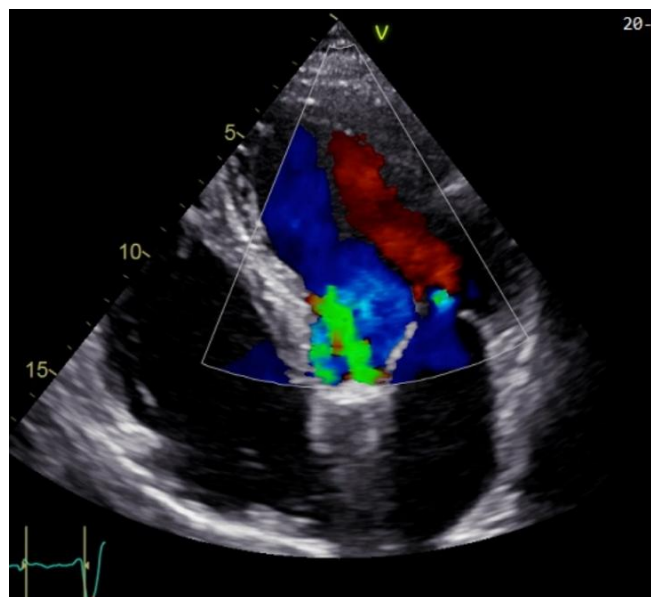
2 lentelė. Laboratoriniai tyrimai.

		Normalios rodiklių reikšmės
Leukocitai (*10 ⁹ /l)	4,17	3,6-10,5
Hemoglobinas (g/l)	128	125-172
C reaktyvinis baltymas (CRB) (mg/l)	3,11	≤5
Kreatininas (μmol/l)	118	64–104
Glomerulų filtracijos greitis (ml/min/1,73m ²) (eGFG) (pagal CKD-EPI)	57	>90

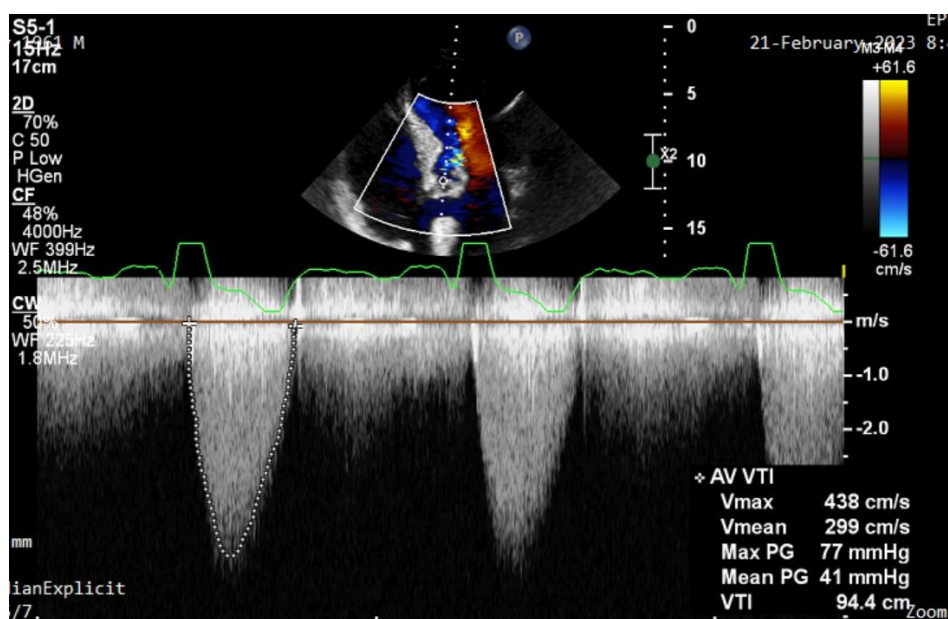
Atliktame ultragarsiniame širdies tyrime stebimi neaiškios kilmės biologinio aortos vožtuvo struktūriniai pakitimai, galimai fibroziniai ar infekcinis pažeidimas (6 pav.). Registruojama nedidelio-vidutinio laipsnio protezo stenozė (V_{max} 4,2 m/s, G_{max} 70,5 mmHg, G_{vid} 40,5 mmHg, anga dopl. 1,69 cm^2 , angos indeksas 0,75 cm^2/m^2) (8 pav.) ir tikėtina nedidelio laipsnio protezo nesandarumas (7 pav.). Stebimas hipertrofuotas ir dilatuotas kairysis skilvelis (KS galinis diastolinis diametras - 6,3 cm), jo išstūmimo frakcija $>55\%$. Didelio minutinio tūrio būklė (KS smūginis tūris- 146 ml, ŠMT - 11l/min). Taip pat III* kairiojo prieširdžio ir I* dešiniojo prieširdžio dilatacija. Saikiai dilatuotas dešinysis skilvelis, bendra inotropija gera.



6 pav. TTE– viršūninis 3 kamerų vaizdas, matoma prakrentanti į KSIT AV protezo burė.

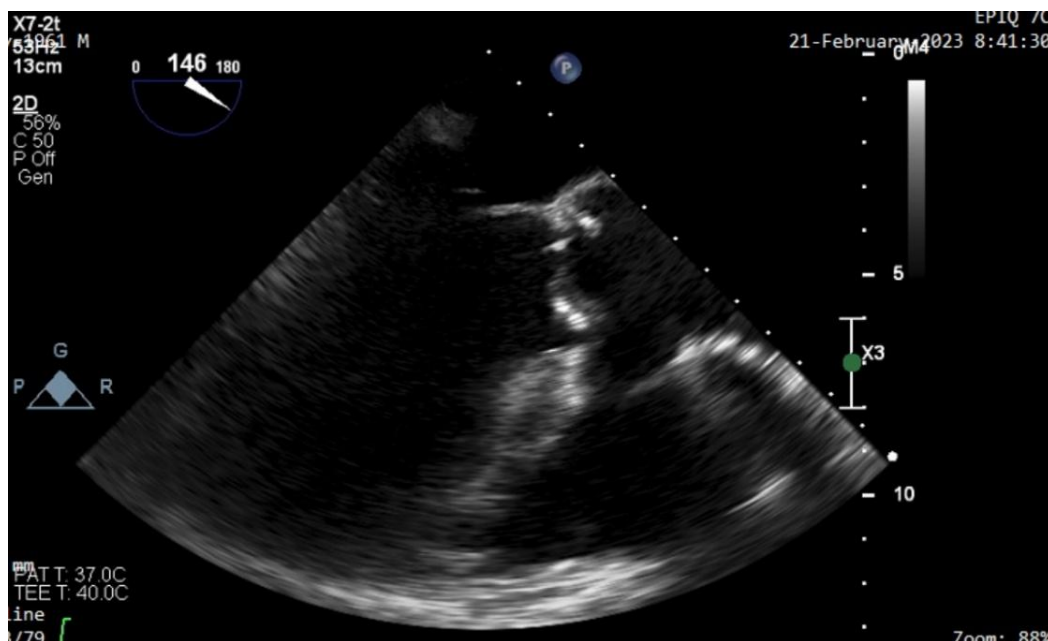


7 pav. TTE– 5 kamerų vaizdas, ekscentrinis nesandarumas per AV protezą.

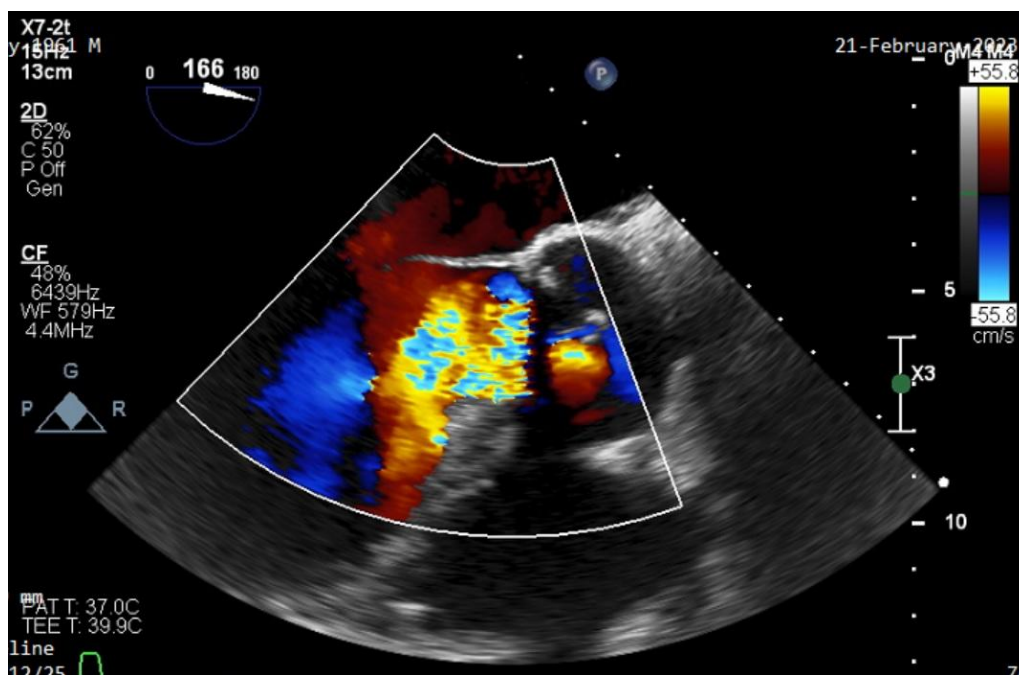


8 pav. TEE– viršūninis 5 kamerų vaizdas, tėkmė per AV protezą.

Kadangi transtorakaliai aortos vožtuvo protezo pakitimų įvertinimas apsunkintas atlikta transezofaginė širdies echoskopija. Matyti dešinės koronarinės burės projekcijoje esančios burės prakritimas (9 pav.). Šioje vietoje registruojama ženkli nesandarumo srovė (10 pav.). Registruojama reversinė tėkmė nusileidžiančioje krūtininėje aortoje, kurios galinis diastolinis greitis V_{max} -19 cm/s. Transezofaginėje echoskopijoje aortos vožtuvo protezo tėkmės rodikliai: V_{max} 4,4 m/s, G_{max} 77 mmHg, G_{vid} 41 mmHg, efektyvi protezo anga 1,6 cm².



9 pav. TEE– midezofaginis ilgos ašies vaizdas, matoma AV protezo burė, prolabuojanti į KS išvairo traktą.



10 pav. TEE– ilgos ašies vaizdas. Plati regurgitacija per AV protezą.

Nuspręsta pacientą gydyti chirurginiu būdu – atliktas aortos vožtuvo reprotavimas mechaniniu vožtuvu (Carbomedics reduced 25mm). Pasitvirtino instrumentiniuose tyrimuose matyti pakitmai - aortos vožtuvo protezo dešinė koronarinė burė praplyšusi ir prolabuojanti. Pooperaciniu laikotarpiu komplikacijų nestebėta (11 pav., 12pav.).



11 pav. Eksplantuotas Trifecta 27 mm biologinis AV protezas, vaizdas iš protezo aortinio paviršiaus



12 pav. Eksplantuotas Trifecta 27 mm biologinis AV protezas, protezo skilvelinio paviršiaus vaizdas.

Po 3 mėnesių pacientas atvyko ambulatorinei konsultacijai, kurios metu skundėsi išliekančiu bendru silpnumu, greitu nuovargiu fizinio krūvio metu, dusuliu. Atliktas ultragarsinis širdies tyrimas,

jo metu registruojamas reikšmingas nesandarumas šalia ar per protezą. Tikslėnei diagnostikai atlikta transezofaginė širdies echoskopija nekoronarinės burės projekcijoje, ties 10 valanda matoma paraprotezinė fistulė, kuri yra ovalios formos, trumpoje ašyje ~0,4 x 0,8 cm dydžio. Jos nuosrūvį įvertinti sudėtinga, nes srovė matoma dalinai, tačiau nuosrūvis II-III*. Nuspręsta aptarti pacientą tarpdisciplininiame aptarime, tačiau pacientas daugiau nesilankė.

6. LITERATŪROS APŽVALGA

Struktūrinės širdies vožtuvų ligos yra didėjanti problema senėjančioje visuomenėje, jų paplitimas visuomenėje viršija 2% vyresniems nei 60 metų pacientams ir yra susijęs su padidinti mirtingumu (1).

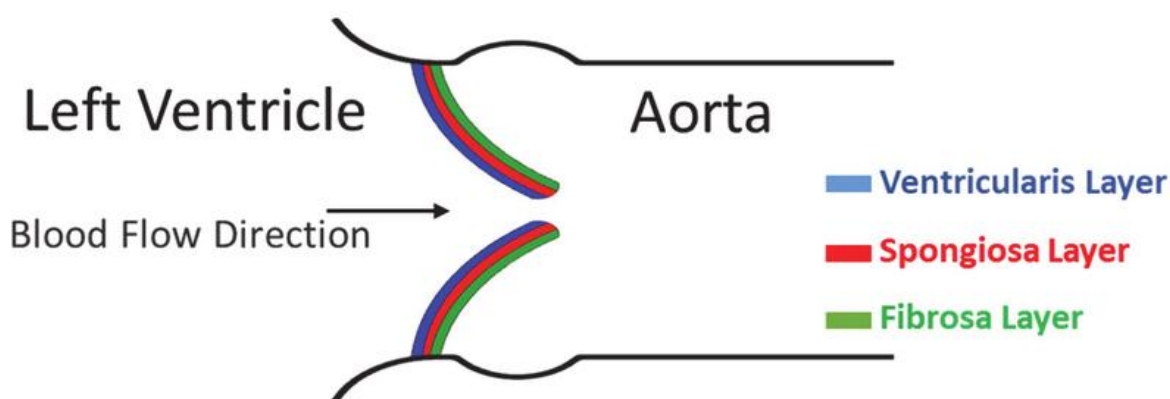
Pasaulyje vyrauja didėjantis širdies vožtuvo protezavimo operacijų skaičius, pavyzdžiui, aortos vožtuvo protezavimo operacijų atliekama 400 000 kiekvienais metais. Tikėtina, kad 2050 metais šis skaičius padvigubės iki 850 000 operacijų per metus pasaulyje (7). Dėl šios priežasties yra svarbu atkreipti dėmesį į biologinių ir natyvinių vožtuvų degeneracijos problemą.

Šiuo metu dažniausiai naudojami dvejopi širdies vožtuvo protezai – mechaniniai ir biologiniai. Šie vožtuvų tipai yra plačiai naudojami ir yra tinkami esant natyvinio širdies vožtuvo degeneracijai. Vis dėlto, šie vožtuvų tipai turi skirtingas indikacijas ir komplikacijų riziką (8). Mechaniniai vožtuvai yra asocijuojami su didesne kraujavimo rizika dėl antikoaguliantų vartojimo, o biologiniai vožtuvai siejami su dažnesniu reprotėzavimo poreikiu dėl protezo degeneracijos ir funkcijos praradimo. Būtent biologiniai širdies vožtuvo protezai yra pasirenkami dažniau nei mechaniniai suaugusiųjų, kurie gyvena Vakarų šalyse (9). Anksčiau biologiniai protezai naudoti apie 40% visų atvejų, o šiuo metu naudojami net 80% visų operacijų (7). Šis augimas sietinas su perkaterinio aortos vožtuvo pakeitimo taikymo masto augimu visose amžiaus grupėse, nes gydant šiuo būdu gali būti naudojami tik biologiniai aortos vožtuvo protezai (8). Taip pat dėl ilgėjančio biologinių širdies vožtuvų patvarumo. Dar vienas aspektas, kuris skatina rinktis biologinius vožtuvus yra antikoaguliacijos poreikio skirtumai tarp biologinių ir mechaninių vožtuvo protezų pooperaciniu laikotarpiu (10). Svarbu paminėti, kad perkaterinis aortos vožtuvo pakeitimas yra vis dažniau naudojamas minimaliai invazyvus vožtuvo protezo implantavimo būdas. 2013 metais Europoje šiuo būdu buvo implantuojama 18,2 protezai tenkantys 1 000 000 asmenų, o 2022 metais šis skaičius išaugo iki 137,6 protezų 1 000 000 asmenų (11). Taigi, galime asocijuoti didėjančią širdies vožtuvo protezų implantavimo dažnį su vis populiarėjančiu transkateteriniu aortos vožtuvo pakeitimu.

Deja, šiuo metu nėra idealaus širdies vožtuvo protezo. Jų implantavimas sukelia įvairius patofiziologinius procesus, kurie lemia vožtuvo degeneraciją. Struktūrinė vožtuvų degeneracija yra apibūdinama kaip fibrokalcinazinė remodeliacija, vožtuvo burių sustorėjimas, judrumo sumažėjimas, plyšimas ar perforacija. Šie vidiniai procesai lemia vožtuvo burių audinio degeneraciją, sukeliančią vožtuvo disfunkciją, kuri gali pasireikšti kaip vožtuvo stenozė ar nesandarumas. Kadangi vožtuvo degeneracijos procesai yra vidiniai, todėl iškyla sunkumas diagnostikoje, nes dalis pacientų nereguliariai atvyksta patikrai, o kreipiasi tik esant simptomatikai. Atsiradus klinikiniam vožtuvo disfunkcijos reiškiniams dažnai vožtuvo degeneracija reikalauja chirurginės intervencijos, vis gi tokie pacientai dėl pakartotinės operacijos turi didelę chirurginę riziką, o tai apsunkina šių pacientų gydymą (12).

6.1 Natyvinių vožtuvų sandara

Natyviniai širdies vožtuvai yra specifiskai sudaryti, kad būtų užtikrinama tinkama kraujo tėkmė širdyje, kuri yra vienas, teka pagal anatominę širdies struktūrą ir slėgių skirtumus, bei užtikrina hemodinaminį stabilumą visame kūne. Struktūriškai tinkamame natyvyne vožtuve burių judrumas yra adekvatus, neaptinkama reikšmingų regurgitacinių srovių, ir kitų patologinių procesų (8).



13 pav. Vožtuvo burės histologinė sandara. Mėlyna spalva žymimas *Ventricularis* sluoksnis, raudona – *spongiosa*, žalia – *fibrosa* sluoksnis (14).

Nors yra 4 lokalizacijos, kuriose yra širdies vožtuvai ir jie atlieka panašią, tačiau tuo pačiu metu skirtingą funkciją, jų histologinė sandara yra labai panaši. Aortos vožtuvų burės yra sudarytos iš 3 sluoksnių, kurie yra: *fibrosa* – aortinis paviršius, su tankiai išdėstytomis kolageno skaidulomis, kurių žiedinė orientacija užtikrina įtempimo stiprį, kai vožtuvas yra uždarytas. Antrasis sluoksnis yra *spongiosa* – vidurinis sluoksnis sudarytas iš jungiamojo audinio, kuriame yra glikozaminoglikanų ir proteoglikanų. Jis apsaugo nuo lankstymo ir tempimo, atsirandančio atidarant ir uždarant vožtuvo burę. Paskutinis, trečiasis sluoksnis – *ventricularis* – skilvelinis paviršius, kuris sudarytas iš elastino

ir kolageno, kuris užtikrina elastingumą (13 pav.). Ekstraląstelinio matrikso išsidėstymas ir konfigūracija lemia širdies vožtuvų formos ir matmenų pokyčius širdies ciklo metu, tai užtikrina normalią širdies vožtuvų ir pačios širdies funkciją (13,14).

Dažniausiai pažeidimas prasideda būtent *fibrosa* sluoksnyje. Jis sustorėja, nes jame kaupiasi uždegiminės ląstelės, baltymai, lipidinės ląstelės, kalcifikatai ir kita. Ankstyvas pažeidimas susijęs su endotelio struktūros pakitimais, kurie vyksta dėl mechaninio vožtuvo burės pažeidimo (15).

Kadangi nagrinėjamame klinikiniame atvejuje figuruoja aortos vožtuvo degeneracija, tai šioje literatūros apžvalgoje aortos vožtuvas bus mechaninės širdies vožtuvo veiklos pavyzdys. Taigi, diastolės metu širdies vožtuvo lapeliai yra ištempiami, dėl šios priežasties kraujas negali tekėti pro aortos vožtuvą ir kraujas pripildo kairįjį skilvelį. Vožtuvo burė gali išsitempti būtent dėl kolageno skaidulų, kuris gali keisti savo ilgį ir konfigūraciją. Diastolės metu jos yra išsitiesusios, kad galėtų palaikyti vožtuvą uždarą. Būtent šios skaidulos lemia vožtuvo burių judrumą, tačiau neleidžia vožtuvo burei išsitempti per daug, nes tai lemia burės prolabavimą ir nesandarumą (14).

Sistolės metu vožtuvo burės audinys atsipalaiduoja. Šiame etape svarbus *ventricularis* sluoksnis, kuriame yra elastino, jis leidžia vožtuvo burems praleisti kraujo srovę į aortą. Systolės metu kolageno skaidulos susilanksto, kad atsidarytų aortos vožtuvas, o diastolės metu jos išsitempia. (13,14).

Vožtuvo veikimas priklauso nuo anksčiau minėtų bures sudarančių komponentų, tai yra kolageno elastino ir kitų. Būtent jie yra pagrindiniai veiksniai užtikrinantys vožtuvo funkciją ir ilgalaikį patvarumą (13).

6.2 Dviburis aortos vožtuvas

Dviburis aortos vožtuvas yra dažniausia įgimta širdies yda, kurios dažnis siekia apie 1% populiacijos ir sudaro 50% pacientų, kuriems reikia chirurginio vožtuvo pakeitimo (16). Dažniausiai ši įgimta anomalija yra siejama su normalia aortos vožtuvo funkcija, tačiau ji yra susijusi su didesniu kitų struktūrinių širdies vožtuvo ligų dažniu, pavyzdžiui, vožtuvų nesandarumu, vožtuvo stenoze dėl kalcifikacijos, infekcinio endokardito, progresuojančios kylančiosios aortos dilatacijos. Taip pat dviburis aortos vožtuvas siejamas su didesne aortos disekacijos, staigios mirties tikimybe. Dažniausia aortopatija siejama su dviburiu aortos vožtuvu yra krūtininės aortos išsiplėtimas, taip nutinka dėl pakitusios kraujo tėkmės aortoje (17).

Dviburio aortos vožtuvo burės yra dvi, iš kurių viena dažniausiai yra didesnė. Toks vožtuvas turi dvi komisūras, jos gali būti skirtingos, tai yra komisūros gali būti kairėje ir dešinėje vožtuvo žiedo padėtyje arba priekinėje ir užpakalinėje padėtyje. Suaugusioje vožtuvo burėje gali būti matoma suaugimo siūlė, tačiau ji ne visada matoma, jeigu ji yra, širdies ultragarsinio tyrimo metu dviburis vožtuvas gali atrodyti triburis, dėl šios priežasties diagnostika gali būti sunkesnė (16,18).

Dviburio vožtuvo burių anatomija yra labai svarbi, nes nuo jos gali priklausyti prognozė. Esant priekinei ir užpakalinei burei, kai komisūros aortos vožtuvo žiede yra kairėje ir dešinėje, dažniau vystosi vožtuvo stenozė, jei vožtuvo burės yra dešinėje ir kairėje padėtyje, kai komisūros vožtuvo žiede yra priekinėje ir užpakalinėje padėtyje, dažnai vožtuvo nepapankamumas pasireiškia jaunesniame amžiuje (18).

6.3 Aortos vožtuvo stenozė

Aortos vožtuvo stenozę gali sukelti reumatinė liga arba įgimto dviburio vožtuvo kalcifikacija. Aortos stenozės paplitimas didėja su amžiumi, vidutiniškai 0,2 % 50-59 metų amžiaus grupėje ir iki 9,8 % 80-89 metų amžiaus grupėje (19).

Aortos stenozė siejama su uždegiminiu procesu, kurio metu pažeidžiamas endotelis, kuris yra veikiamas mechaniškai. Dėl šios priežasties sukeliamas vožtuvo burių fibrozė, sustorėjimas ir vėliau kalcifikacija. Esant kalcifikuotam aortos vožtuvui, jo burės sustandėja, todėl susiaurėja funkcinė vožtuvo anga. Tada didėja tekančio kraujo per vožtuvą slėgis (20).

Progresuojantis aortos vožtuvo susiaurėjimas ir kartu vykstanti kairiojo skilvelio slėgio perkrova skatina kairiojo skilvelio koncentrinės hipertrofijos vystymąsi. Lėtinė padidėjusi kairiojo skilvelio apkrova savo ruožtu lemia kairiojo skilvelio remodeliaciją, fibrozę ir diastolinę disfunkciją. Didėjant aortos stenozės sunkumui, vystosi sistolinė disfunkcija ir didėja mirtinų aritmijų rizika. Dar atsiranda išeminiai pokyčiai dėl sutrumpėjusios diastolės, miokardo hipertrofijos, vainikinių arterijų hipoperfuzijos. Šie patologiniai procesai sukelia klasikinę aortos stenozės simptomų triadą: širdies nepakankamumą, sinkopes ir krūtinės anginą (21).

Objektyvaus ištyrimo duomenys, jei jie yra, patvirtina pažengusios aortos stenozės diagnozę: sistolinis ūžesys ir sumažėjęs antrojo širdies garso intensyvumas. Širdies ūžesys gali padėti įvertinti aortos vožtuvo stenozės sunkumą. Esant didžiausiam ūžesio intensyvum dešiniajame antrajame tarpšonkauliniame tarpe su plitimu į dešinę miego arteriją, prognozuojama, kad echokardiografijos metu

tikėtina matysime vidutinio sunkumo ar sunkią aortos vožtuvo stenozę. Vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems kraujagyslių ligomis, švelnesnis ūžesio intensyvumas neatmeta sunkios aortos vožtuvo stenozės diagnozės (19,21).

Simptominė aortos vožtuvo stenozė yra sietina su padidėjusiu mirtingumu. Negydant vidutinis išgyvenamumas yra tik 2-3 metai (22).

Aortos vožtuvo stenozės diagnostikai dažniausiai atliekamas širdies ultragarsinis tyrimas. Transtorakalinė echokardiograma leidžia nustatyti aortos vožtuvo anatomiją, vožtuvo judrumą, kad galėtume įvertinti aortos vožtuvo stenozės sunkumą, kairiojo skilvelio funkciją, plautinę hipertenziją, gretutines širdies vožtuvų ligas ir kylančiosios aortos šaknies išsiplėtimą. Transtorakalinė echokardiografija pacientams, turintiems aortos vožtuvo stenozės simptomus, gali tiksliai diagnozuoti aortos vožtuvo stenozės sunkumą, kairiojo skilvelio funkciją ir sistolinę, diastolinę funkciją, tai padeda nustatyti prognozę ir intervencijos reikiamybę. Taip pat galima atlikti ir transezofaginę echokardiografiją, kuri gali padėti tiksliau nustatyti aortos vožtuvo stenozės pažengimo lygį (21,22).

Sunki aortos vožtuvo stenozė diagnozuojama, kai ultragarsinio ištyrimo metu didžiausias greitis (V_{max}) per aortos vožtuvą yra ≥ 4 m/s ir vidutinis gradientas ≥ 40 mm Hg, aortos vožtuvo efektyvi anga ≤ 1.0 cm² (21).

Aortos vožtuvė stenozė gydoma chirurgiškai. Mažos rizikos pacientams atliekama aortos vožtuvo protezavimo operacija. Ji gali būti atliekama esant tam tikroms indikacijoms, tai yra didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozė su klinikiniais simptomais, nepriklausomai nuo kairiojo skilvelio funkcijos, taip pat esant didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozei be klinikinių simptomų, kai atliekama širdies aortokoronarinių jungčių, kylančios aortos ar kito vožtuvo operacija, esant didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozei be klinikinių simptomų, kairiojo skilvelio išmetimo frakcija $< 50\%$ ir esant didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozei be klinikinių simptomų, tačiau jie išprovokuojami krūvio mėginio metu (22).

Aortos vožtuvos stenozė gydoma chirurgiškai atliekant aortos vožtuvo protezavimą ar balioninę valvuloplastiką. Nors balioninė valvuloplastika kadaise buvo įprastinis aortos stenozės gydymo būdas, balioninės vožtuvų plastika atliekama daug rečiau dėl transkateterinio aortos vožtuvo implantavimo galimybių. Balioninė valvuloplastika padidina aortos vožtuvo plotą ir sumažina vidutinį gradientą, tačiau tai paprastai tik trumpam pagerina simptomus. Jų pagerėjimas yra

trumpalaikis, trunkantis nuo kelių mėnesių iki kelių savaičių, o išgyvenamumas, deja, nepadidėja. Valvuloplastiką šiuo metu dažniausiai atliekama vaikams, kad būtų galima atlikti aortos vožtuvo protezavimą vėliau. Suaugusiesiems ši intervencija atliekama nebent esant dideliam poreikiui, kai pacientas yra labai sunkios būklės, prieš transkateterinę aortos vožtuvo implantavimą ar aortos vožtuvo protezavimą. Retai balioninė vožtuvo plastika taikoma siekiant sušvelninti simptomus ir laikinai pagerinti gyvenimo kokybę pacientams, kuriems protezavimas arba transkateterinis aortos vožtuvo implantavimas yra pernelyg rizikingas (19). Transkateterinis aortos vožtuvo implantavimas indikuotinas atliekamas esant ryškiai išreikštai aortos vožtuvo stenozai su klinikiniais simptomais kai negalimas aortos vožtuvo protezavimas arba vyresniems pacientams, kai tikimasi, kad pagerės gyvenimo kokybė ir to trukmė bus >1 m. Šis intervencinis gydymas turi būti svarstomas didelės rizikos ligoniams esant išreikštai aortos vožtuvo stenozai su klinikiniais simptomais, kai galimas aortos vožtuvo protezavimas, tačiau transkateterinis aortos vožtuvo implantavimas palankesnis (19,21,22).

6.4 Aortos vožtuvo nesandarumas

Aortos vožtuvo nesandarumas – tai diastolinis atvirkštinis kraujo tekėjimo iš aortos į kairįjį skilvelį. Aortos vožtuvo nesandarumas gali atsirasti dėl pirminės aortos vožtuvo ligos arba aortos šaknies ir kylančiosios aortos pakitimų. Aortos vožtuvo nesandarumo paplitimas buvo nustatytas 4,9% visoje populiacijoje, o vidutinio sunkumo ir sunkus nesandarumas pasireiškė 0,5% tiriamosios populiacijos. Aortos vožtuvo nesandarumas dažnesnis tarp vyrų (13 %) negu tarp moterų (8,5 %). Dažnumas ir sunkumas didėja su amžiumi ir pasiekia maksimumą 40-60 metų. Aortos vožtuvo nesandarumas gali pasireikšti ūmiai arba kaip lėtinė vožtuvų liga (23).

Ūminis aortos vožtuvo nesandarumas dažniausiai siejamas su ūminiu infekciniu endokarditu, ūmine aortos disekacija ar trauminiu plyšimu. Lėtinį aortos vožtuvo nesandarumą taip pat gali sukelti tiek pirminė vožtuvo liga, tiek krūtininės aortos ligos. Dažniausiai nesandarumą sukelia kalcifikatai, kurie labai dažni vyresnio amžiaus žmonėms (23).

Įgimtas dviburis aortos vožtuvas ir degeneravusios aortos vožtuvo burės yra dažniausios aortos vožtuvo nesandarumo priežastys išsivysčiusiose šalyse, o besivystančiose šalyse pagrindinė priežastis yra reumatinės ligos. Dviburis aortos vožtuvas dažniau siejamas su aortos stenozė, tačiau dažnai aortos vožtuvo stenozė ir nesandarumas yra diagnozuojami kartu esant dviburiam aortos vožtuvui (24).

Esant aortos vožtuvo nesandarumui širdyje vyksta patologiniai procesai, tai yra padidėja greitis per aortos vožtuvą, padidėja kairiojo skilvelio perkrova tūriu, dėl to vystosi kairiojo skilvelio ekscentrinė hipertrofija, o vėliau ir kairiojo skilvelio dilatacija. Taip pat padidėja spaudimas kairiajame prieširdyje, to pasekoje ir plaučių kapiliaruose, plaučių arterijoje bei dešiniajame skilvelyje ir prieširdyje (23,24).

Klinikiniai požymiai esant aortos vožtuvo nesandarumui yra dusulys krūvio metu ar net ramybėje, bendras silpnumas, taip pat gali pasireikšti krūtinės anginos priepuoliai. Širdies ritmo sutrikimai irgi yra dažnas simptomas, kuris aptinkamas esant aortos vožtuvo nesandarumui. Objetyviai, ypač esant sunkiam aortos vožtuvo nesandarumui, auskultuojant girdimas aukšto dažnio diastolinis ūžesys. Dar girdimas I tonas yra švelnus, II tonas gali būti normalus ar akcentuotas, kai aortos vožtuvo nesandarumas išsivysto dėl aortos šaknies patologijos, ar švelnus, kai nesandarumą sukelia pakitimai pačiame aortos vožtuve (23).

Transtorakalinė echokardiografija yra pirminis vaizdinimo būdas aortos vožtuvo ligoms diagnozuoti, įskaitant aortos šaknies ir proksimalinės kylančios aortos įvertinimą. Esant apsunkintam vertinimui transtorakalinės echokardiografijos metu, tikslinga atlikti transesofaginę echokardiografiją, leidžiančią geriau vizualizuoti vidurinę kylančiosios aortos dalį ir aortos lanką. Širdies magnetinis rezonansas – tai vis labiau prieinamas tikslus vaizdavimo būdas, kuris yra papildoma diagnostinė priemonė aortos vožtuvo nesandarumo sunkumui įvertinti ir kairiojo skilvelio įvertinimui (22).

Indikacijos chirurginiam gydymui esant aortos vožtuvo nesandarumui yra keli: didelio laipsnio aortos vožtuvo nesandarumas su klinikiniais simptomais, didelio laipsnio aortos vožtuvo nesandarumas be klinikinių simptomų, kai kairiojo skilvelio išmetimo frakcija $\leq 50\%$, taip pat atliekant širdies aortokoronarinių jungčių, kylančios aortos ar kito vožtuvo operaciją ir esant didelio laipsnio aortos vožtuvo nesandarumui be klinikinių simptomų, kairiojo skilvelio išmetimo frakcija ramybėje $>50\%$, smarkiai išsiplėtęs kairysis skilvelis, kairiojo skilvelio galinis diastolinis diametras >70 mm, ar kairiojo skilvelio galinis sistolinis diametras >50 mm (22,24).

Galimi du chirurginiai gydymo būdai: aortos vožtuvos protezavimas arba aortos vožtuvo plastika. Taip pat pacientams, kuriems yra sunkus aortos vožtuvo nesandarumas ir izoliuotas aortos šaknies patologija, yra sudėtinio vožtuvo implantacija – modifikuota Bentallo procedūra (24). Transkateterinė aortos vožtuvo implantacija, atliekama tik dėl sunkaus aortos vožtuvo nesandarumo, tačiau tai vis dar yra sudėtinga procedūra, kurią apsunkina didelė transkateterinio vožtuvo

embolizacijos arba migracijos rizika. Šiuo metu nėra specializuotų vožtuvo protezų, kurie būtų skirti aortos vožtuvo nesandarumo gydymui, tačiau ateityje transkateterinė aortos vožtuvo implantacija yra perspektyvus aortos vožtuvo nesandarumo gydymo būdas, ypač didelės rizikos pacientams (24,25).

6.5 Infekcinis endokarditas

Infekcinis endokarditas yra vidinių širdies audinių uždegimas, susijęs su vieno ar daugiau vožtuvų, endokardo pakenkimu, endarteriitu, svetimkūnių (dirbtiniai vožtuvai, konduitai, elektrokardistimulatoriaus elektrodai, intraveniniai kateteriai) pakenkimu. Infekcinio endokardito paplitimas yra 3-10 atveju 100 000 gyventojų. Taip pat jis dažniau pasireiškia vyrams nei moterims, tačiau infekcinis endokarditas susijęs su didesniu moterų mirtingumu (26). Daugumoje tyrimų *Staphylococcus aureus* šiuo metu yra labiausiai paplitusi infekcinio endokardito priežastis, šis mikroorganizmas randamas apie 26,6% visų atvejų, po jo seka *Viridans* streptokokai, kurie siejami su 18,7% visų atvejų, kiti streptokokai – 17,5% ir enterokokai – 10,5 %. Šie organizmai kartu sudaro 80-90% visų endokardito atvejų (27).

Endokardo pažeidimas yra pirminis infekcinio endokardito vystymosi etapas, po jo seka bakteremijos laikotarpis ir infekcijos vystymasis. Dažnai šia liga serga narkotines medžiagas vartojantys asmenys dėl pakartotinio medžiagų leidimosi į veną, nes kartu su leidžiama medžiaga į kraują patenka įvairūs mikroorganizmai, kurie gali sukelti infekcinį endokarditą. Esant širdies vožtuvų pažeidimams sutrinka kraujo tekė širdyje ir kraujagyslėse dėl turbulentinės kraujo tekės atsiranda hipoperfuzijos vietos, kuriose dažniau pažeidžiami audiniai ir gali susidaryti infekcijos židiniai. Pažeistas endokardas tampa trombocitų agregacijos ir koaguliacijos vieta, kurioje susidaro trombozinės vegetacijos, kurios yra nekolonizuotos. Dėl bakteremijos šios vietos yra kolonizuojamos bakterijų. Jos gali būti iš tolimo infekcijos šaltinio, pavyzdžiui, atliekant odontologines procedūras (28).

Dažniausiai klinikinis infekcinio endokardito pasireiškimas yra labai įvairus ir gali pasireikšti kaip ūminė, poūmė ar lėtinė būklė, kuri priklauso nuo įvairių ligos sukėlėjų mikroorganizmų, pagrindinių širdies ligų ir anksčiau buvusių gretutinių ligų. Apie 90% pacientų nustatomas karščiavimas, dar gali pasireikšti šaltkrėčio epizodai, svorio netekimas. Objektivos apžiūros metu širdies ūžesiai randami 85% sergančiųjų, o naujas širdies ūžesys nustatomas 48%. Didesnę infekcinio endokardito riziką turi šios pacientų grupės: sergantys širdies vožtuvų liga, turintys protezuotus širdies vožtuvus, implantuotus širdies prietaisus, turintys širdies ydas, buvusi infekcinio endokardito diagnozė anamnezėje ir sergantys hipertrofine kardiomiopatija (29).

Infekcinio endokardito diagnostikai yra naudojama Duke kriterijai, kurie skiriami į mažuosius ir didžiuosius (30):

1. Didieji kriterijai

1.1. Kraujo pasėlio duomenys:

1.1.1. Tipiniai infekcinio endokardito mikroorganizmai dviejuose skirtinguose kraujo pasėliuose, tai yra *S. viridans*, *S. gallolyticus*, HACEK grupė, *Staph. aureus* arba *E. Faecalis*;

1.1.2. Mikroorganizmai, įrodantys infekcinį endokarditą, ≥ 2 teigiami kraujo pasėliai, imti kas daugiau nei 12 valandų;

1.1.3. Visi 3 ar dauguma teigiamų kraujo pasėlių iš daugiau nei 4 skirtingų kraujo pasėlių, kai tarp pirmojo ir paskutinio pasėlio ėmimo praėjusi daugiau kaip 1 valanda;

1.1.4. Kraujo pasėlyje išauga *Coxiella burnetii* arba antifazės IgG antikūnų titras $>1:800$.

1.1. Echokardiografiškai nustatyti infekcinio endokardito požymiai: vegetacijos, abscesas, pseudoaneurizma, intrakardinė fistulė, vožtuvo perforacija ar aneurizma, vožtuvo protezo atplyšimas;

1.2. Nenormalus radioaktyvumas aplink protezą (> 3 mėn. po operacijos), nustatyta PET ar radiožymenų;

1.3. Leukocitų SPECT;

1.4. Paravalvulinės fistulės nustatytos kompiuterinėje tomografijoje.

2. Mažieji kriterijai:

2.1. Predispozicinė širdies liga ar intraveninių narkotikų vartojimas;

2.2. Karščiavimas $> 38^{\circ}\text{C}$;

2.3. Kraujagyslių pažeida, nustatyta vaizdiniais tyrimais: stambiųjų arterijų embolija, septinis plaučių infarktas, infekcinės (mikozinės) aneurizmos, intrakranijinės hemoragijos, junginės hemoragijos, Dženvėjaus dėmė;

2.4. Imunologiniai fenomenai: glomerulonefritas, Oslerio mazgeliai, reumatoidinis faktorius;

2.5. Mikrobiologiniai duomenys: teigiama, bet neatitinkanti didžiųjų kriterijų hemokultūra (30).

Naudojantis šiais kriterijais nustatoma infekcinio endokardito diagnozės tikimybė. Infekcinis

endokarditas neabejotinas, jei yra nustatomi 2 didieji kriterijai, arba 1 didysis ir 3 mažieji kriterijai, arba 5 mažieji kriterijai. Nustačius 1 didį ir 1 mažą kriterijų arba 3-4 mažuosius kriterijus infekcinis endokarditas yra galimas, jei gauti duomenys neatitinka šių kriterijų infekcinio endokardito diagnozė turėtų būti atmetama (30).

Pacientams, kuriems įtariamas infekcinis endokarditas ir kurie serga ūmiai, empiriniai antibiotikai turėtų būti skiriami gavus bent 2 teigiamus kraujo pasėlius. Parenkant gydymo schemą reikia atsižvelgti į labiausiai tikėtinus sukėlėjus, vietinę antibiotikogramą, paciento savybes, epidemiologinius rizikos veiksnius. Rekomenduojama konsultuotis su infekcinių ligų specialistu.

Infekcinis endokarditas gali būti gydomas chirurginiu būdu, tačiau tai nėra pirmo pasirinkimo gydymo būdas. Chirurginio gydymo indikacijos yra esant anatominių struktūrų pažeidimui: aortos arba dviburio vožtuvo (natyvinio ar protezuoto) infekcinis endokarditas su didele ūmine regurgitacija, obstrukcija ar fistule, sukeliantis refrakterinę plaučių edemą ar kardiogeninį šoką, esant širdies nepakankamumo simptomams arba širdies echokardiografiniame tyrime sutrikusiai hemodinamikai. Taip pat chirurginis gydymas indikuotinas esant nesuvaldomai infekcijai esant matomiems abscesams, pseudoaneurizmai, fistulei ar esant didelėms vegetacijoms. Dar esant infekcijai, sukeltai grybinių sukėlėjų arba mikroorganizmas yra atsparus visam antimikrobiniam gydymui, taip pat jei yra protezuoto vožtuvo infekcinis endokarditas, sukeltas *Staphylococcus* sukėlėjų arba ne HACEK gram neigiamų bakterijų. Dar viena indikacija yra didelė embolizacijos rizika, kai aortos ar mitralinio vožtuvo infekcinis endokarditas pasireiškia išliekančiomis didesnėmis nei 10 mm vegetacijomis po 1 ar daugiau embolijos epizodų, nepaisant tinkamo antibakterinio gydymo, jei vegetacijos didesnės nei 10 mm lemia didelę vožtuvų stenozę ar regurgitaciją esant mažai operacinei rizikai, dar kai yra viena labai didelė >30 mm vegetacija ar matomos kelios vegetacijos >15 mm, kai nėra kitų chirurginio gydymo indikacijų (26,28,30).

6.6 Natyvinių vožtuvų degeneracijos procesai

Natyvinių vožtuvų degeneracijai įtaką darantys veiksniai yra įvairūs: amžius, lytis, rūkymas, hipercholesterolemija, hipertenzija, II tipo diabetas ir genetinis polinkis. Kaip minėta anksčiau, vožtuvų ligos gali būti įgytos ir įgimtos. Įgimtos atsiranda dėl vystymosi defektų, o įgytos – dėl lėtinio uždegimo, mechaninio streso ir medžiagų apykaitos sutrikimų (31).

Ekstraląstelinis matriksas ir vožtuvo endotelio bei intersticinės ląstelės yra būtinos vožtuvo funkcijos palaikymui. Ekstraląstelinis matriksas, kurio struktūrą sudaro *fibrosa*, *spongiosa* ir

ventricularis sluoksniai, vykstant patologiniams procesams patiria struktūrinius pokyčius. Dėl patofiziologinių veiksnių pakinta vožtuvų funkcija ir morfologija, vyksta remodeliacija (32). Histologiškai natyvinių vožtuvų degeneracija turi bendrų bruožų su ateroskleroze. Nativinių vožtuvų degeneracija yra susijusi su daugeliu veiksnių, tačiau pirmiausia prasideda uždegimas. Jo metu vyksta subendotelio lipoproteinų oksidacija, fibrozė ir mikrokalcifikacija. Vėlesniame etape vyrauja kalcifikacija. Ekstraląsteliniam matrikse esančios intersticinės ląstelės veikiant oksidaciniam stresui virsta į osteoblastus panašias ląsteles, kurios sukelia fibrozę ir kalcifikaciją. Lipoproteinai ir jų sąveika su ekstraląstelinio matrikso komponentais dar labiau skatina lipidų atsidėjimą vožtuvo audiniuose ir remodeliaciją (31).

Dar viena vožtuvų degeneracinių procesų priežastis yra miksomatozinė vožtuvų liga, kurią apibūdina patologinis vožtuvo lapelių sustorėjimas dėl proteoglikanų sankaupų. Šiuo atveju vėl yra labai svarbi ekstraląstelinio matrikso struktūra, nes jos pokyčiai, pavyzdžiui, pakitęs kolageno skaidulų tinklo išsidėstymas, lemia vožtuvo patologinius pakitimus. Šiuo metu nėra žinoma tiksli patogenezė, kaip įvyksta proteoglikanų atsidėjimas vožtuvo lapeliuose. Vis dėl to, manoma, kad tai yra susiję su jungiamojo audinio sutrikimais ar net genetinėmis mutacijomis. Dažniausiai miksomatozinė vožtuvų liga siejama su aortos vožtuvo prolapsu išsivystymu dėl burių sustorėjimo (33).

Svarbu paminėti, kad aortos šaknies patologija su dilatacija gali sukelti antrinę aortos vožtuvo degeneraciją. Iš tikrųjų, manoma, kad aortopatija yra dažniau sutinkamas aortos vožtuvo degeneracijos veiksnys nei kalcifikacijos lemiamą vožtuvo degeneraciją. Taip pat įgimtos struktūrinės širdies vožtuvų ligos, pavyzdžiui, dviburis aortos vožtuvas lemia degeneraciją dėl vožtuvų veikiančio šlyties poveikio. Jis dėl pakitusios kraujo tėkmės per vožtuvą lemia vožtuvo lapelių sustorėjimą, prolapsą. Dėl pakitusios kraujo tėkmės dinamikos aplink dviburį vožtuvą, gretutinės aortopatijos ir aortos dilatacijos gali išsivystyti antrinė aortos vožtuvo degeneracija. Dar jungiamojo audinio sutrikimai, tokie kaip Marfano, Ehlers-Danlos sindromai, dažnai sukelia antrinę degeneraciją dėl aortopatijos. Kitas patologinis veiksnys, galintis lemti degeneraciją, yra vaskulitai: granulomatozė su poliangiitu, Takayasu arteritas ir eozinofilinė granulomatozė su poliangiitu, nes jie sukelia aortos sienelės uždegimą ir išsiplėtimą, dėl kurio atsiranda antrinis vožtuvo pažeidimas, tačiau dėl uždegiminių ląstelių infiltracijos pažeidimas gali būti ir pirminis. Taip pat dėl sisteminio uždegimo, autoantikūnų gamybos ir jų atsidėjimo ant širdies vožtuvo, autoimuninės ligos, pavyzdžiui, sisteminė raudonoji vilkligė, antifosfolipidinis sindromas ir reumatoidinis artritas gali sukelti vožtuvo degeneraciją (34).

Reikia atkreipti dėmesį, kad ir infekcinės ligos, pavyzdžiui, infekcinis endokarditas ar reumatas, taip pat gali sukelti vožtuvų pažeidimą, kuris lemia degeneraciją. Sergant infekciniu endokarditu uždegimas vykta endokarde ir širdies vožtuvų adiniuose, dėl šios priežasties gali pakisti vožtuvų struktūra. Dažnai atsiranda papildomi dariniai ant vožtuvo ir pažeidžiamas vožtuvo burių audinys. Tokie pakitimai lemia vožtuvo degeneraciją dėl pakitusios kraujo tėkmės per vožtuvą, kuri išsivysto esant papildomiems dariniams ant vožtuvo ar dėl mechaninio šlyties poveikio į uždegimo pažeistą vožtuvo burę (28,35).

6.7 Biologinių širdies vožtuvų protezų sandara

Biologiniai širdies vožtuvai dažniausiai pagaminti iš gyvulinės kilmės audinių, kurie yra specialiai apdoroti, apsiuvimo žiedo ir gali būti su ar be stento. Šiuo metu yra siekiama pagaminti, kuo ilgaamžiskesnius širdies vožtuvų protezus, tačiau kiekvienas jų yra paveikiamas jau implantacijos metu, o vėliau protezą veikia mechaniniai, cheminiai ir imunologiniai žmogaus organizme vykstantys procesai. Dėl šios priežasties vystosi širdies vožtuvo protezo degeneracija, o vėliau disfunkcija (36).

Biologinius širdies vožtuvo protezus yra bandoma pritaikyti pagal anatomines, hemodinamines organizmo savybes, tačiau jie neprilygsta natyviniam širdies vožtuvams, nes tik atkartoja natyvinių vožtuvų struktūrą. Protezo burėms naudojamas subendotelis, su kuriuo sukurama statiška vožtuvo burių struktūra, kuri leidžia tik specifinius burių judesius. Taip pat burių audinio fiksacija gamybos metu yra veiksnys, dėl kurio parandamos vožtuvo burių audinio savybės, todėl jo struktūra gali būti lengvai paveikiama organizme. Dėl šių savybių biologinių vožtuvų veiksmingumas yra trumpas lyginant su natyviniais vožtuvais (36,37).

Šiuo metu tikslūs procesai, kurie lemia biologinio vožtuvo disfunkciją, yra nepakankamai suprantami. Manoma, kad mechaninių, imunologinių bei cheminių veiksnių suma sukelia protezo degeneraciją. Šie procesai paveikia biologinio vožtuvo struktūrą, dėl atsiradusio struktūrinio pažeidimo vystosi protezo disfunkcija. Dėl šios priežasties biologiniai širdies vožtuvo protezai nėra idealūs, nes visa histologinė vožtuvo burės sandara yra svarbi ir tik histologiškai tinkama vožtuvo burės sandara užtikrina ilgalaikę vožtuvo veiklą (36,37).

6.8 Biologinių širdies vožtuvų degeneracijos procesai

Kaip ir minėta anksčiau „idealaus“ biologinio širdies vožtuvo protezo dar nepavyko sukurti, todėl šie protezai degeneruoja greičiau nei natyviniai vožtuvai. Negalima išskirti vieno pagrindinio

širdies vožtuvo protezo degeneracijos reiškinių, jie yra keli ir jie tarpusavyje susiję (36).

Šiuo metu tyrinėjami uždegiminiai ir imunologiniai procesai, vykstantys esant vožtuvo protezo disfunkcijai. Biologinio širdies vožtuvo protezo patvarumas yra vis ilgėjantis, nes mažėja reprotavavimo apimtys, pavyzdžiui, per 10 metų tik 2-10%, o per 15 metų 18% pacientų atliekama pakartotinė chirurginė intervencija (36). Vis dėlto, didėja transkateterinio aortos vožtuvo implantavimo mastai, kurie gali lemti reprotavavimo operacijų skaičiaus mažėjimą (38). Nors pakartotinės chirurginės intervencijos poreikis yra pakankamai mažas, tačiau vien pagal šiuos duomenis negalime spręsti apie biologinio širdies vožtuvo protezo degeneracijos stadiją ir greitį. Svarbu paminėti, nors pakartotinės operacijos yra retesnės nei anksčiau, tačiau vožtuvo protezo degeneracija yra aptinkama dažniau atliekant diagnostinius tyrimus. Struktūrinė ir hemodinaminė disfunkcija aptinkama iki 10% pacientų per 5 metus ir iki 30% pacientų per 10 metų po protezavimo. Degeneravusių širdies vožtuvų yra nustatoma daugiau, tačiau labai svarbu jų funkcija ir morfologinė struktūra, kad galėtume spręsti ar yra reikalinga chirurginė intervencija, nes esant mažai biologinio širdies vožtuvo pažaidai chirurginis gydymas nėra indikuotinas (38,39).

6.8.1 Cheminiai procesai

Biologinių vožtuvų gamyboje yra naudojamas glutaraldehidas. Jis suteikia protezams antitrombozinių savybių, taip pat palaiko vožtuvo anatominę struktūrą, burių judrumą, nes suriša kolageną, esantį protezo burių audinyje. Didžiojoje dalyje biologinių širdies vožtuvo protezų fiksacijoje naudojamas glutaraldehidus sumažina imunogeniškumą. Nors fiksacija yra svarbi protezų gamyboje, tačiau dėl naudojamos technikos ši medžiaga prisideda prie degeneracijos proceso (40).

Šis vožtuvo audinių fiksacijos būdas neapsaugo nuo kitų degeneracijos procesų, pavyzdžiui, kalcifikacijos. Jos metu prie neigiamą krūvį turinčio vožtuvo audinio prisijungia kraujyje esantys ir teigiamą krūvį turintys Ca^{2+} jonai. Fiksacija glutaraldehidu gali paskatinti Ca^{2+} jonų atsidedimą protezo audiniuose, taip pagreitindami kalcifikacijos procesą. Šis procesas susideda iš 2 etapų: iniciacijos ir plitimo. Ca^{2+} jonai susijungia su audiniuose esančiais baltymais, dėl šios priežasties audinio ląstelės tampa funkcionaliai nenaudingomis, tai yra iniciacijos etapas. Tęsiantis šiam procesui susidarę kalcio kristalai auga, taip jie sukelia vožtuvo burių anatominius pakitimus ir funkcijos praradimą, tai apibūdina plitimo etapą (40,41).

Gaminant protezus glikozaminoglikanai nėra tinkamai fiksuojami, todėl greitai įvyksta jų degeneracija. Glikozaminoglikanai yra svarbūs, nes jie suteikia tvirtumą vožtuvo konstrukcijai,

atsparumą kalcifikacijai, jie prisideda prie biologinių širdies vožtuvų patvarumo. Glikozaminglikanai yra natyvinių širdies vožtuvų struktūrinė dalis, o jiems degeneravus lieka tik kolagenas, tik nuo jo patvarumo priklauso vožtuvo burių judrumas ir lankstumas (38,40).

6.8.2 Mechaniniai procesai

Dažniausiai kalbant apie vožtuvų degeneraciją minima kalcifikacija, kuri laikoma pagrindinių biologinių protezų degeneracijos procesu. Vis gi, yra svarbu paminėti, ir su kalcifikacija nesusijusį procesą, kuris prisideda prie vožtuvo protezo disfunkcijos – tai mechaniniai procesai (42).

Minėta anksčiau, kad vožtuvų gamybos procese yra pašalinama dalis struktūriškai ir funkciškai svarbių audinio sudedamųjų dalių. Struktūrinę vožtuvo geometriją palaiko kolgeno tinklas, kuris yra fiksuotas tam tikroje pozicijoje ir implantavus protezą negali remodeliuotis taip pat kaip natyviniame vožtuve. Kiekvieno paciento kraujo srovės kryptys yra šiek tiek skirtingos – natyviniai vožtuvai gali prisitaikyti prie jų kitimo gyvenimo eigoje, o biologiniai vožtuvai negali struktūriškai remodeliuotis. Dėl šios savybės nebuvimo protezo burės patiria mechaniškai sukeliamą stresą, kuris lemia audinių pažeidimą (36, 42).

Kiekvieno širdies ciklo metu vožtuvo burės patiria šlyties poveikį dėl kraujo tėkmės, kuris tiesiogiai pažeidžia protezo bures mechaniškai. Dėl pakankamai statiškos biologinio vožtuvo struktūros lyginant su natyviu vožtuvu, protezo bures veikia didesnis šlyties poveikis. Sukuriamas didesnis pasipriešinimas kraujo tėkmei nei įprastai natyvinio širdies vožtuvo burėms, tai prisideda prie greitesnės biologinių širdies vožtuvų degeneracijos (36,43).

Taip pat jau dėl esamo kalcifikacijos proceso kinta vožtuvo burių funkcinės galimybės, dėl šios priežasties vožtuvas greičiau degeneruoja papildomai veikiant ir mechaniniams procesams. Atliktuose tyrimuose su gyvūnais nustatyta, kad kalcifikacija ant burių didėja proporcingai didėjant šlyties poveikiui. Be to, histologiškai įvertinus eksplantuotus vožtuvus nustatyta, kad protezo burės plyšta ir kolageno skaidulų tinklas yra pažeidžiamas daugiausia didelės apkrovos vietose, net jei nėra kalcifikacijos. Būtent tai parodo, kad mechaninis poveikis nebūtinai priklauso nuo kalcifikacijos proceso ir jis prisideda prie biologinio širdies vožtuvo degeneracijos tiesiogiai. Mechaninis stresas ir remodeliacijos galimybių nebuvimas prisideda prie protezo burių degeneracijos ir vožtuvo disfunkcijos (37, 44).

6.8.3 Imunologiniai procesai

Imunologiniai ir uždegiminiai procesai taip pat prisideda prie biologinio širdies vožtuvo protezo degeneracijos. Fiksacija glutaraldehidu turėtų eliminuoti šiuos procesus, tačiau šiuo metu tikima, kad ji yra nepakankama, todėl negalime ignoruoti imunologinių procesų, kurie paveikia biologinį širdies vožtuvą (36).

Tyrimai rodo, kad leukocitų infiltracija yra aptinkama eksplantuotų protezų kolageno matrikse. Ši infiltracija siejama su tarp kolageno tinklo esančiomis ląstelių liekanomis ir nekrozės produktais. Dažniausiai matoma infiltracija makrofagais, rečiau – T ar B limfocitais, eozinofilais, neutrofilais, putliosiomis ląstelėmis. Makrofagai aptinkami pažeistame ekstraląsteliniam matrikse, šiose vietose aptinkama didelis kiekis ląstelių, kurios išskiria proteolitinius fermentus. Makrofagai skaido vožtuvo ekstraląsteliniam matrikse esančius baltymus ir tokiu būdu pažeidžia audinio struktūrinį vientisumą. Be to, makrofagai gali gaminti kalcį surišančius baltymus, tai gali dar labiau paskatinti kalcifikaciją. Eksplantuotuose biologiniuose vožtuvo protezuose, makrofagų infiltracijos vietose, buvo aptinkamas didesnis kiekis kalcį surišančių baltymų: osteopontino, osteokalcino ir osteonektino. Taip pat makrofagai ir neutrofilai yra fagocituojantys leukocitai, o fagocitozės metu išsiskiria reaktyvios deguonies formos, kurios sukelia oksidacinį stresą, o jis skatina protezo degeneracijos procesą (37,45).

Galima teigti, kad imuninis atsakas paskatina biologinio širdies vožtuvo protezo degeneracijos procesą, tačiau ši sritis yra nepakankamai ištirta, nes yra nežinomas tikslus dinaminis pažeidimo procesas. Nėra aišku, ar audiniuose vykstantys procesai tiesiogiai priklauso nuo ląstelių liekanų ir nekrozės produktų, esančių vožtuvo audiniuose, ir dėl jų buvimo atsirandančios imuninių ląstelių infiltracijos, ar pirmiausia įvyksta vožtuvo yra pažaida ir infiltracija įvyksta vėliau (45).

6.9 Trifecta biologinis vožtuvas



14 pav. Trifecta biologinis širdies vožtuvo protezas (46).

„Trifecta“ biologinis širdies vožtuvo protezas – tai 3 burių stentuotas vožtuvas, pagamintos iš galvijų perikardo, kuriame burės tvirtinamos iš išorės. Vožtuvas pagamintas naudojant poliesteriu padengtą titano stentą (14 pav.). Būtent tokiu specifiniu dizainu siekta sumažinti vožtuvo burėms sukeliama mechaninį stresą, o pagerintu protezo audinių kontaktu su paciento audiniais siekta sumažinti struktūrinę vožtuvo degeneraciją. Be to, naudota etanolio pagrindu sukurta medžiaga, kuri turėjo sulėtinti kalcifikacijos procesą implantavus vožtuvą (47,48).

Atliekant pirminius tyrimus paaiškėjo, kad protezo konstrukcija padidina vožtuvo angos atsidarymo plotą ir hemodinamines vožtuvo savybes. Buvo išsiaiškinta, kad šis biologinis protezas tinkamas pacientams, kurių aortos žiedas mažas arba yra sutrikusi kairiojo skilvelio funkcija. Pasauliniame „Trifecta“ patvarumo tyrime, kuriame tirti 1014 pacientai per dvejus metus 99,4% pacientų nereikėjo eksplantuoti vožtuvo protezo. Iš visų eksplantuotų tik vienam pacientui eksplantuotas vožtuvo protezas dėl struktūrinės jo degeneracijos. Kitame tyrime, kuriame dalyvavo 710 pacientų 2007-2009 m. taip pat matyti, kad nestrukūrinės disfunkcijos ir paravalvulinio nuotėkio nebuvo atitinkamai 98,6% ir 98,9% pacientų, o pakartotinės operacijos reikėjo tik 2,7% pacientų. Vis dėlto, jau tuo metu atkreiptas dėmesys į implantacijos metu atsirandančias problemas, dėl kurių prireikė pakartotinės operacijos. Problemos buvo šios: stento deformacija dėl netinkamai parinkto protezo dydžio (esant per dideliu protezo dydžiui gali atsirasti vainikinių arterijų obstrukcija), neteisingos vožtuvo implantavimo technikos, dėl kurios vožtuvo burės gali būti sulankstytos jau implantacijos metu (48).

Vėlesniame tyrime buvo pastebėta, kad „Trifecta“ protezo degeneracija įvyksta greičiau ir daugiau pacientų reikia reprotavimo operacijos lyginant su kitais vožtuvų protezais, pavyzdžiui, ankstyvoji eksplantacijos rizika buvo panaši lyginant „Trifecta“ ir „PERIMOUNT“ vožtuvų protezus, tačiau po trejų metų ji pradėjo didėti pacientams, kuriems implantuotas „Trifecta“ biologinis vožtuvas. Praėjus 1, 3 ir 5 metams, eksplantacijos buvo atliktos atitinkamai 1,1 %, 2,0 % ir 4,1 % pacientų, o pacientams, kuriems implantuotas „PERIMOUNT“ vožtuvo protezas – 0,7 %, 1,0 % ir 1,3 %. Taigi, galime daryti išvadą, kad „Trifecta“ biologiniai širdies vožtuvai yra susiję su greitesne struktūrine degeneracija nei kiti rinkoje esantys protezai (49).

„Trifecta“ protezų degeneracija dažniausiai buvo susijusi su vožtuvo burių kalcifikacija, dėl kurios burė dažnai plyšdavo. Atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 1058 pacientai dažniausiai buvo susiduriama su ūmiu aortos vožtuvo nesandarumu, kuris 55% atvejų buvo kartu su burių plyšimu ties stentu. Tikėtina ši specifinė vožtuvo degeneracija yra susijusi su „Trifecta“ vožtuvo dizainu, tai yra dėl išorinio burių tvirtinimo. Manoma, kad išilgai stento išsivystęs įplyšimas gali nepriklausyti nuo kalcifikacijos, o jis atsiranda dėl hemodinaminio krūvio ir šlyties poveikio, tenkančio iš išorės pritvirtintoms burėms. Tyrimas parodė, kad dažniausiai tokia degeneracija įvykdavo per 8 metus, o degeneracijos požymiai stebėti praėjus 5 metams po implantacijos (50,51,52).

Dėl šių radinių 2023 metais „Abbott“ įmonė, kuri gamina „Trifecta“ vožtuvus, sustabdė jų gamybą ir paskelbė, kad jie turėtų būti išimti iš rinkos dėl didelės ankstyvos vožtuvo degeneracijos tikimybės (53).

6.10 Pacientų, su implantuotu širdies vožtuvo protezu, stebėjimas

Dažniausiai naudojamas protezuoto vožtuvo funkcijos ir morfologijos sekimo metodas yra širdies ultragarsinis tyrimas. Širdies vožtuvo protezo degeneracija apibūdinama kaip naujai atsiradę ar blogėjantys morfologiniai ar funkciniai pokyčiai matomi, atliekant širdies ultragarsinį tyrimą ar širdies kompiuterinę tomografiją. Dažniausiai diagnostikai naudojamas ultragarsinis ištyrimas dėl didesnio saugumo nei kompiuterinė tomografija (54).

Šiuo metu išskiriama 4 širdies vožtuvo protezo degeneracijos stadijos (36,54):

1. 0 stadija – nėra struktūrinės širdies vožtuvo protezo degeneracijos, tai yra normali morfologija ir funkcija. Reikalingas paciento ištyrimas kiekvienais metais.

2. 1 stadija – morfologinė širdies vožtuvo protezo degeneracija, siejama su vožtuvo burių morfologiniais pakitimais: fibroze, kalcifikatais, vožtuvo burių sustorėjimu ir judrumo sumažėjimu, kuris matomas širdies ultragarsinio tyrimo arba kompiuterinės tomografijos vaizduose. Vis dėlto, nėra hemodinaminių pakitimų, todėl šie ligoniai dažniausiai asimptominiai.
3. 2 stadija – vidutinė hemodinaminė širdies vožtuvo protezo degeneracija, tai didesnio laipsnio degeneracija, kuri dažniausiai pasireiškia naujai atsiradusiais arba pablogėjusiais simptomais. Tyrimuose matoma kairiojo skilvelio disfunkcija ir/arba plautinė hipertenzija. Šie pacientai privalo būti stebimi dėl širdies vožtuvo protezo degeneracijos progresijos kas 3-6 mėnesius. Taip pat turėtų būti pradeda galvoti apie chirurginio gydymo poreikį, jei pacientai yra simptominiai.
4. 3 stadija – sunki hemodinaminė širdies vožtuvo protezo degeneracija, dažniausiai siejama su funkciniais ir morfologiniais protezo pakitimais, tai yra pažengusia morfologine audinių degeneracija. Ši stadija asocijuojama su naujai atsiradusiais arba pablogėjusiais simptomais, kairiojo skilvelio hipertrofija/dilatacija/disfunkcija ir/arba plautine hipertenzija. Šie pacientai dažniausiai yra gydomi chirurginiu būdu, jiems atliekamas reprotavimas ar perkateterinis vožtuvo protezo implantavimas (36,54).

Šis suskirstymas padeda atrinkti pacientus, kuriems indikuotinas chirurginis gydymas, tai yra pakartotinis širdies vožtuvo protezavimas ar perkateterinis vožtuvo protezo implantavimas. Reprotavimo metu eksplantuojamas senas širdies vožtuvo protezas, o minimaliai invazyvus perkateterinio aortos vožtuvo implantavimo metu į senojo biologinio vožtuvo vietą implantuojamas naujas biologinis vožtuvas. Taip pat pagal stadijas galima pasirinkti, kuriems pacientams reikalingas tik stebėjimas ir parinkti vizitų dažnį. Toliau lentelėje (3 lentelė) pateikti širdies ultragarsinio tyrimo duomenys, kurie padeda įvertinti širdies vožtuvo protezo funkciją bei morfologiją ir nustatyti biologinio ar mechaninio širdies vožtuvo degeneracijos laipsnį pagal aukščiau minėtas stadijas. Sekanti lentelė (4 lentelė) padeda įvertinti pacientą kliniškai ir taip pat prisideda prie jo vožtuvo degeneracijos stadijos įvertinimo (54,55).

3 lentelė. Širdies protezo degeneracijos stadijos įvertinimas ultragarsinio tyrimo metu (54).

	0 stadija	1 stadija	2 stadija	3 stadija
VOŽTUVO BURIŲ MORFOLOGIJA				
Vožtuvo burių sustorėjimas	-	+	+	+
Bent viena vožtuvo burė daugiau nei 2 mm., širdies ultragarsiniame tyrime ar kompiuterinėje tomografijoje.				
Vožtuvo burės fibrokalcinoziniai pakitimai	-	+	+	+
Hiperechogeniškos (širdies ultragarsiniame tyrime) ar hipodensinės (kompiuterinėje tomografijoje) burės.				
VOŽTUVO BURIŲ JUDRUMAS				
Sumažėjęs judrumas	-	-/nedidelis	Nedidelis/reikšmingas	Reikšmingas/kritinis
Vožtuvo burės plyšimas	-	-	Gali pasireikšti	Gali pasireikšti
VIDURINIS TRANSPROTEZINIS GRADIENTAS				
Absoliutus padidėjimas nuo pirminio matmens	<10 mmHg	<10 mmHg	10-19 mmHg	≥20 mmHg
Vidutinis gradientas pooperaciniame ultragarsiniame tyrime	<20 mmHg	<20 mmHg	20-39 mmHg	≥40 mmHg
VOŽTUVO EFEKTYVIOSIOS ANGOS PLOTAS				
Absoliutus sumažėjimas nuo pirminio matmens	<0.30 cm ²	<0.30 cm ²	0.30-0,59 cm ²	≥0.60 cm ²
DOPLERINIO GREIČIO INDEKSAS				
Absoliutus sumažėjimas nuo pirminio rodiklio	<0.1	<0.1	0.1-0.2	≥0.2
VOŽTUVO PROTEZO NESANDARUMAS				
Didėjantis lyginant su pradiniu vertinimu	-	-	≥ 1°	≥ 2°
Nesandarumo laipsnis	-	Vietinis/lengvas	Vidutinis	Sunkus

4 lentelė. Klinikinių požymių įvertinimas, padedantis nuspręsti apie vožtuvo degeneracijos stadiją (54).

KLINIKINIAI POŽYMAI	SUBKLINIKINIS	DAŽNIAUSIAI SUBKLINIKINIS	IŠREIKŠTAS KLINIKINIS
NAUJAI ATSIKIRADĘ ARBA PABLOGĖJĘ SIMPTOMAI	Nėra	Dažniausiai nėra	Dažniausiai yra
NAUJAI ATSIKIRADUSI AR BLOGĖJANTI KAIKIOJO SKILVELIO DILATACIJA/HIPERTROFIJA/DISFUNKCIJA	Nėra	Dažniausiai nėra	Dažniausiai yra
NAUJAI ATSIKIRADUSI AR BLOGĖJANTI PLAUTINĖ HIPERTENZIJA	Nėra	Dažniausiai nėra	Dažniausiai yra

7. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS

Šis klinikinis atvejis parodo klasikinius vožtuvo struktūrinių ligų simptomų triadą, tai – krūtinės anginos priepuoliai, sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija, o antrosios hospitalizacijos metu pacientas skundėsi dusuliu, sumažėjusios fizinio krūvio tolerancija, spaudžiančio pobūdžio diskomfortu už krūtinkaulio apatinės dalies ir epizodiniu temimu akyse atsistojus. Taip pat ir auskultacijos duomenys, kurie pažymi grubų diastolinį ūžesį, plintantį į kaklą, o antrosios hospitalizacijos metu išklausomas sistolinis ūžesys visuose klausymo taškuose. Šis pacientas yra su labai aiškiai išreikšta simptomatika, kuri iškart verčia pagalvoti apie struktūrines vožtuvo ligas.

Atlikus ultragarsinį širdies tyrimą patvirtinta jau apžiūros metu išsikelta diagnozė – aortos vožtuvo nesandarumas, tačiau tyrimo metu matomas ir dviburis aortos vožtuvas, nors šis anatomicinis variantas nėra retas, tačiau jis susijęs su dažnesnėmis struktūrinėmis širdies ligomis. Dviburio aortos vožtuvo paplitimas siekia apie 1% populiacijos ir sudaro 50% pacientų, kuriems reikia chirurginio vožtuvo pakeitimo (16). Taip pat ultragarsinio tyrimo metu stebėtas neaiškos kilmės darinys ant natyvinio aortos vožtuvo – pirmosios hospitalizacijos metu 1,4 cm ilgio judrus darinys, o antrosios neaiškos kilmės biologinio aortos vožtuvo struktūriniai pakitimai, galimai fibroziniai ar infekcinis pažeidimas. Galime svarstyti apie infekcinę šio darinio kilmę, tai yra infekcinio endokardito. Vertinant pagal Duke kriterijus naujas radinys ant širdies vožtuvo yra vienas iš infekcinio endokardito didžiųjų kriterijų, daugiau duomenų apie infekcinį endokarditą neturime. Atliktame mikrobioginiame tyrime, kurio tiriamoji medžiagos aortos vožtuvo burės, bakterijų augimo nerasta, karščiavimo ir kitų kriterijų nėra. Taigi, šiuo atveju matome tik 1 didįjį Duke kriterijų, tai infekcinio endokardito diagnozė gali būti atmetama ir tikėtina vožtuvo burių pažeidimas nėra infekcinės kilmės.

Pirmosios ir antrosios hospitalizacijos metu šis pacientas atvyko su panašiais simptomais, taip pat ir instrumentinių tyrimų duomenys panašūs. Registruoti neaiškos kilmės ir natyvinio, ir biologinio vožtuvo pakitimai, kurie galimai infekciniai ar fibroziniai. Taip pat regurtacinė aortos vožtuvo nesandarumo srovės kryptis ultragarsiniame tyrime yra labai panaši abiejų hospitalizacijų metu. Šis panašumas leidžia pagalvoti apie šlyties poveikį, kuris šiuo atveju tikėtina buvo pagrindinis natyvinio ir biologinio vožtuvo degeneracijos veiksnys, kurį sukuria kraujo tėkmė per vožtuvą. Būtent ši mechaninė jėga tikėtina pažeidė natyvinį ir biologinį širdies vožtuvą. Kiekvieno širdies ciklo metu vožtuvo burės patiria šlyties poveikį dėl kraujo tėkmės ypatumų, kuris tiesiogiai pažeidžia protezo burių endotelį mechaniškai. Dėl pakankamai statiškos biologinio vožtuvo struktūros lyginant su

natyvinio vožtuvu, protezo bures veikia didesnis šlyties poveikis. Sukuriamas didesnis pasipriešinimas kraujo tėkmei nei įprastai natyvinio širdies vožtuvo burėms, tai prisideda prie greitesnės biologinių širdies vožtuvų degeneracijos (16). Atliktuose tyrimuose nustatyta, kad kalcifikacija ant burių didėja proporcingai didėjant šlyties poveikiui, tikėtina šie pakitimai buvo matyti ultragarsinio tyrimo metu vertinant biologinį aortos vožtuvo protezą – matyti neaiškios kilmės biologinio aortos vožtuvo struktūriniai pakitimai, galimai fibroziniai ar infekcinis pažeidimas. Aišku, negalime atmesti ir kitų biologinio vožtuvo degeneracijos veiksnių, tai yra kalcifikacijos. Žinoma, kad biologinių vožtuvų fiksacija glutaraldehydu gali paskatinti Ca^{2+} jonų atsидėjimą protezo audiniuose, taip pagreitindami kalcifikacijos procesą (40). Taip pat matyti papildomi dariniai ant vožtuvų leidžia pagalvoti ir apie imunologinį poveikį, tai yra leukocitų infiltracija. Atliktame tyrime rasta, kad infiltracija leukocitais aptinkama dalyje eksplantuotų protezų kolageno matrice (45). Šis procesas taip pat prisideda prie biologinių širdies vožtuvų degeneracijos, nes makrofagai gali gaminti kalcį surišančius baltymus, tai gali dar labiau paskatinti kalcifikaciją, kuri lemia vožtuvo disfunkciją.

Svarbu paminėti, kad dviburis vožtuvas dažniausiai siejamas su normalia aortos vožtuvo funkcija, tačiau jis yra susijęs su didesniu struktūrinių širdies vožtuvo ligų dažniu, taip nutinka dėl pakitusios kraujo tėkmės aortoje. Šlyties poveikis yra labai svarbus natyvinio dviburio aortos vožtuvo degeneracijoje, nes dėl suaugusių burių kraujo tėkmė yra pakitusi, tai lemia didesnę mechaninę apkrovą vožtuvo burėms.

Pirmojo chirurginio gydymo metu implantuotas Trifecta 27 mm vožtuvo protezas, kuris kaip aptarta anksčiau, yra susijęs su ankstyva degeneracija, tai yra šis vožtuvo protezas susijęs su didesne vožtuvo nesandarumo ir vožtuvo burės plyšimo tikimybe. Panašūs radiniai aprašomi šiame klinikiname atvejuje, tai yra dešinė koronarinė burė praplyšusi ir prolabuojanti bei vyrauja aortos vožtuvo nesandarumas labiau nei stenozė, pagal ultragarsinio tyrimo duomenis. Transezofaginėje echoskopijoje aortos vožtuvo protezo tėkmės rodikliai: $V_{\max}$ 4,4 m/s, $G_{\max}$ 77 mmHg, G_{vid} 41 mmHg, efektyvi protezo anga 1,6 cm². Degeneravusios aortos vožtuvo burės yra dažniausios aortos vožtuvo nesandarumo priežastys.

8. IŠVADOS

Struktūrinės širdies vožtuvų ligos yra didėjanti problema senėjančioje visuomenėje, jų paplitimas susijęs su padidintu mirtingumu. Taip pat didėja širdies vožtuvo protezavimo operacijų skaičius. Deja, šiuo metu nėra idealaus širdies vožtuvo protezo. Jų implantavimas sukelia

patofiziologinius procesus, kurie lemia vožtuvo degeneraciją, kuri yra neišvengiama, ir klinikinių simptomų pasireiškimą, kuris apsunkina pacientų kasdienį gyvenimą.

Šiuo metu yra siekiama pagaminti, kuo ilgaamžiskesnius širdies vožtuvų protezus, tačiau kiekvienas jų yra paveikiamas jau implantacijos metu, o vėliau protezą veikia mechaniniai, cheminiai ir imunologiniai žmogaus organizme vykstantys procesai. Dėl šios priežasties vystosi širdies vožtuvo protezo degeneracija, o vėliau disfunkcija. Aptartas klinikinis atvejis parodo, kad negalime išskirti tik vieno veiksnio, kuris pagreitina vožtuvo degeneraciją, nes vožtuvą veikia degeneracinių procesų visuma. Vis dėlto, galime teigti, kad šiuo atveju svarbiausias veiksnys yra mechaninis poveikis, tai yra šlyties poveikis, tačiau negalime atmesti ir cheminio, ir imunologinio poveikio. Taip pat negalime ignoruoti ir implantuoto vožtuvo, tai yra Trifecta širdies vožtuvas, kuris susijęs su ankstyva degeneracija.

Svarbu paminėti, nors pakartotinės operacijos yra retesnės nei anksčiau, tačiau vožtuvo protezo degeneracija yra aptinkama dažniau atliekant diagnostinius tyrimus, tai yra struktūrinė ir hemodinaminė disfunkcija, Dėl šios priežasties yra labai svarbi pastovi paciento priežiūra ir rutininis diagnostinis ištyrimas.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. Med Sci (Basel). 2022 m. birželio 15 d.;10(2):32.
2. Defining structural heart disease in the adult patient: current scope, inherent challenges and future directions | European Heart Journal Supplements | Oxford Academic [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. gegužės 7 d.]. Adresas: https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/12/suppl_E/E2/452925
3. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, ir kt. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease. Circulation. 2019 m. spalio;140(14):1156–69.
4. Ancona' 'Roberta, Pinto' 'Salvatore Comenale. Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world? [Prieiga per internetą]. T. 18. [žiūrėta 2025 m. gegužės 7 d.]. Adresas: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/epidemiology-of-aortic-valve-stenosis-as-and-of-aortic-valve-incompetence-ai>, <https://www.escardio.org/Journals/E->

5. Santangelo G, Bursi F, Faggiano A, Moscardelli S, Simeoli PS, Guazzi M, et al. The Global Burden of Valvular Heart Disease: From Clinical Epidemiology to Management. *J Clin Med*. 2023 m. kovo 10 d.;12(6):2178.
6. Douedi S, Douedi H. Mitral Regurgitation. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [žiūrėta 2025 m. gegužės 7 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553135/>
7. Li KYC. Bioprosthetic Heart Valves: Upgrading a 50-Year Old Technology. *Front Cardiovasc Med*. 2019 m. balandžio 11 d.;6:47.
8. Blum KM, Drews JD, Breuer CK. Tissue-Engineered Heart Valves: A Call for Mechanistic Studies. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018 m. birželio 1 d.;24(3):240–53.
9. 1. Caus T, Chabry Y, Nader J, Fusellier JF, De Bruex JL. Trends in SAVR with biological vs. mechanical valves in middle-aged patients: results from a French large multi-centric survey. *Front Cardiovasc Med*. 2023 m. rugpjūčio 28 d.;10:1205770.
10. SIPCP_PTA VI_1M_R, Percutaneous aortic valve implantation (TAVI) (per million people) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. gegužės 7 d.]. Adresas: https://eatlas.escardio.org/Data/Cardiovascular-healthcare-delivery/Interventional-cardiology-procedures/sipcp_ptavi_1m_r-percutaneous-aortic-valve-implantation-tavi-per-million-pe, [/Data/Cardiovascular-healthcare-delivery/Interventional-cardiology-procedures/sipcp_ptavi_1m_r-percutaneous-aortic-valve-implantation-tavi-per-million-pe](https://eatlas.escardio.org/Data/Cardiovascular-healthcare-delivery/Interventional-cardiology-procedures/sipcp_ptavi_1m_r-percutaneous-aortic-valve-implantation-tavi-per-million-pe)
11. Salaun E, Côté N, Clavel MA, Pibarot P. Biomarkers of aortic bioprosthetic valve structural degeneration. *Curr Opin Cardiol*. 2019 m. kovo;34(2):132–9.
12. MacGrogan D, Luxán G, Driessen-Mol A, Bouten C, Baaijens F, de la Pompa JL. How to Make a Heart Valve: From Embryonic Development to Bioengineering of Living Valve Substitutes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 m. lapkričio;4(11):a013912.
13. (PDF) Effect of non-linear leaflet material properties on aortic valve dynamics - A coupled fluid-structure approach. *ResearchGate* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. gegužės 7 d.]; Adresas: https://www.researchgate.net/publication/348553737_Effect_of_non-linear_leaflet_material_properties_on_aortic_valve_dynamics_-_A_coupled_fluid-structure_approach
14. Skowasch D, Steinmetz M, Nickenig G, Bauriedel G. Is the degeneration of aortic valve bioprostheses similar to that of native aortic valves? Insights into valvular pathology. *Expert Rev Med Devices*. 2006 m. liepos;3(4):453–62.

15. Yoon SH, Kim WK, Dhoble A, Milhorini Pio S, Babaliaros V, Jilaihawi H, ir kt. Bicuspid Aortic Valve Morphology and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020 m. rugsėjis 1 d.;76(9):1018–30.
16. Thiene G, Rizzo S, Basso C. Bicuspid aortic valve: The most frequent and not so benign congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol*. 2024 m.;70:107604.
17. Mordi I, Tzemos N. Bicuspid Aortic Valve Disease: A Comprehensive Review. *Cardiol Res Pract*. 2012 m.;2012:196037.
18. Boskovski MT, Gleason TG. Current Therapeutic Options in Aortic Stenosis. *Circ Res*. 2021 m. balandžio 30 d.;128(9):1398–417.
19. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin*. 2020 m. vasaris;38(1):1–12.
20. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2018 m. balandžio;93(4):488–508.
21. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, ir kt. 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*. 2022 m. vasaris 14 d.;43(7):561–632.
22. Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Current Problems in Cardiology*. 2018 m. rugpjūtis 1 d.;43(8):315–34.
23. Brandt' 'Roland R., Choi' 'Yeong-Hoon, Enriquez-Sarano' 'Maurice. Chronic aortic regurgitation: diagnosis and therapy in the modern era [Prieiga per internetą]. T. 18. [žiūrėta 2025 m. gegužės 8 d.]. Adresas: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/chronic-aortic-regurgitation-diagnosis-and-therapy-in-the-modern-era>, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/chronic-aortic-regurgitation-diagnosis-and-therapy-in-the-modern-era>
24. Poletti E, De Backer O, Scotti A, Costa G, Bruno F, Fiorina C, ir kt. Transcatheter Aortic Valve Replacement for Pure Native Aortic Valve Regurgitation: The PANTHEON International Project. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023 m. rugpjūtis 28 d.;16(16):1974–85.
25. Mulliken JS, Bainbridge ED. Infective Endocarditis. *Med Clin North Am*. 2025 m. gegužės;109(3):667–81.
26. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. 2020 m. sausis;20(1):31–5.

27. Yallowitz AW, Decker LC. Infectious Endocarditis. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [žiūrėta 2025 m. gegužės 8 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557641/>
28. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, ir kt. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2009 m. kovo 9 d.;169(5):463–73.
29. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, ir kt. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). European Heart Journal. 2023 m. spalio 14 d.;44(39):3948–4042.
30. Zeng Y, Sun R, Li X, Liu M, Chen S, Zhang P. Pathophysiology of valvular heart disease (Review). Experimental and Therapeutic Medicine. 2016 m. balandžio 1 d.;11(4):1184–8.
31. Ravalli F, Kossar AP, Takayama H, Grau JB, Ferrari G. Aortic Valve Regurgitation: Pathophysiology and Implications for Surgical Intervention in the Era of TAVR. Struct Heart. 2020 m.;4(2):87–98.
32. Gomez Stallons MV, Wirrig-Schwendeman EE, Fang M, Cheek JD, Alfieri CM, Hinton RB, ir kt. Molecular Mechanisms of Heart Valve Development and Disease. Nakanishi T, Markwald RR, Baldwin HS, Keller BB, Srivastava D, Yamagishi H, sudarytojai. Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease: From Gene Function and Cellular Interaction to Morphology [Prieiga per internetą]. Tokyo: Springer; 2016 [žiūrėta 2025 m. gegužės 8 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500307/>
33. de Assis LU, Mondellini GM, van den Dorpel MM, van Niekerk J, Van Mieghem NM. Incidence and Pathology of Aortic Regurgitation. Interv Cardiol. 2025 m. vasario 28 d.;20:e07.
34. Oberbach A, Friedrich M, Lehmann S, Schlichting N, Kullnick Y, Gräber S, ir kt. Bacterial infiltration in structural heart valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 m. sausio;159(1):116-124.e4.
35. Velho TR, Pereira RM, Fernandes F, Guerra NC, Ferreira R, Nobre Â. Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration: a Review from a Basic Science Perspective. Braz J Cardiovasc Surg. 2022 m.;37(2):239–50.
36. Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Rezvova MA, Ovcharenko EA, Glushkova TV, Kutikhin AG. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. J Am Heart Assoc. 2020 m. rugsėjo 21 d.;9(19):e018506.

37. Salaun E, Clavel MA, Rodés-Cabau J, Pibarot P. Bioprosthetic aortic valve durability in the era of transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2018 m. rugpjūčio;104(16):1323–32.
38. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, ir kt. Long-Term Durability of Bioprosthetic Aortic Valves: Implications From 12,569 Implants. *Ann Thorac Surg*. 2015 m. balandžio;99(4):1239–47.
39. Kostyunin AE, Glushkova TV, Lobov AA, Ovcharenko EA, Zainullina BR, Bogdanov LA, ir kt. Proteolytic Degradation Is a Major Contributor to Bioprosthetic Heart Valve Failure. *J Am Heart Assoc*. 2022 m. gruodžio 24 d.;12(1):e028215.
40. Zakharchenko A, Xue Y, Keeney S, Rock CA, Alferiev IS, Stachelek SJ, ir kt. Poly-2-methyl-2-oxazoline–modified bioprosthetic heart valve leaflets have enhanced biocompatibility and resist structural degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 m. vasario 8 d.;119(6):e2120694119.
41. Marro M, Kossar AP, Xue Y, Frasca A, Levy RJ, Ferrari G. Noncalcific Mechanisms of Bioprosthetic Structural Valve Degeneration. *J Am Heart Assoc*. 2021 m. sausio 26 d.;10(3):e018921.
42. Deb N, Ali MS, Mathews A, Chang YW, Lacerda CM. Shear type and magnitude affect aortic valve endothelial cell morphology, orientation, and differentiation. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021 m. lapkričio;246(21):2278–89.
43. Baldwin ACW, Tolis G. Tissue Valve Degeneration and Mechanical Valve Failure. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2019 m. liepos;21(7):33.
44. Kostyunin A, Mukhamadiyarov R, Glushkova T, Bogdanov L, Shishkova D, Osyayev N, ir kt. Ultrastructural Pathology of Atherosclerosis, Calcific Aortic Valve Disease, and Bioprosthetic Heart Valve Degeneration: Commonalities and Differences. *Int J Mol Sci*. 2020 m. spalio 9 d.;21(20):7434.
45. Trifecta Heart Valve Replacement -- FDA Approval [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. gegužės 8 d.]. Adresas: <https://www.heart-valve-surgery.com/heart-surgery-blog/2011/05/20/trifecta-fda-approval-replacement/>
46. Mannam G, Mishra Y, Modi R, Gokhale AGK, Sethuratnam R, Pandey K, ir kt. Early hemodynamic performance of the TrifectaTM surgical bioprosthesis aortic valve in Indian patient population: 12 month outcomes of the EVEREST post-market study. *J Cardiothorac Surg*. 2018 m. rugsėjo 25 d.;13:96.
47. Fard A, Mahmood Z, Nair S, Shaikhrezai K, Al-Attar N. Analysis of Incidence and Reasons for Re-intervention After Aortic Valve Replacement Using the Trifecta Aortic Bioprosthesis. *Curr Probl Cardiol*. 2023 m. birželio;48(6):101125.

48. Yongue C, Lopez DC, Soltesz EG, Roselli EE, Bakaeen FG, Gillinov AM, ir kt. Durability and Performance of 2298 Trifecta Aortic Valve Prostheses: A Propensity-Matched Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2021 m. balandžio 1 d.;111(4):1198–205.
49. Fukuhara S, Shiomi S, Yang B, Kim K, Bolling SF, Haft J, ir kt. Early Structural Valve Degeneration of Trifecta Bioprosthesis. *Ann Thorac Surg*. 2020 m. kovo;109(3):720–7.
50. Kaneyuki D, Nakajima H, Asakura T, Yoshitake A, Tokunaga C, Tochii M, ir kt. Early First-Generation Trifecta Valve Failure: A Case Series and a Review of the Literature. *Ann Thorac Surg*. 2020 m. sausio;109(1):86–92.
51. Malvindi PG, Kattach H, Luthra S, Ohri S. Modes of failure of Trifecta aortic valve prosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022 m. liepos 9 d.;35(2):ivac086.
52. (PDF) Abbott, update to important information regarding svtIn trifecta family of valves. Trifecta Customer Letter July 2023. Adresas: <https://www.structuralheart.abbott/fileadmin/pdf/US-Abbott-Trifecta-Customer-Letter-July-2023.pdf>
53. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, ir kt. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 m. birželio;17(6):589–90.
54. Brandt' Roland R., Pibarot' Philippe. Prosthetic heart valves: Part 4 – Complications and dysfunction, pregnancy [Prieiga per internetą]. T. 20. [žiūrėta 2025 m. gegužės 8 d.]. Adresas: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-20/prosthetic-heart-valves-part-4-complications-and-dysfunction-pregnancy>, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-20/prosthetic-heart-valves-part-4-complications-and-dysfunction-pregnancy>