Отдаленные результаты применения обработанных эпоксисоединением ксенобиопротезов в хирургии атриовентрикулярных пороков у лиц молодого возраста

Л.С. БАРБАРАШ, Ю.Н. ОДАРЕНКО, С.Г. КОКОРИН, А.В. НОХРИН, Н.В. РУТКОВСКАЯ, В.В. БОРИСОВ, И.Ю. ЖУРАВЛЕВА

Long-term results of epoxy xenobioprostheses application in surgery for atrioventricular heart diseases in young patients

L.S. BARBARASH, YU.N. ODARENKO, S.G. KOKORIN, A.V. NOKHRIN, N.V. RUTKOVSKAYA, V.V. BORISOV, I.YU. ZHURAVLEVA

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Проведено изучение отдаленных (до 17 лет) результатов применения обработанных эпоксисоединением ксеноаортальных биопротезов «КемКор» и «ПериКор» в хирургии атриовентрикулярных пороков у лиц моложе 50 лет. Проведен ретроспективный сравнительный анализ развития специфических обусловленных протезом осложнений в отдаленном периоде. Обсуждается выбор оптимального для имплантации типа протеза. Рассмотрены показания к имплантации биопротезов у «молодых» пациентов, а также обусловленные протезом осложнения, обусловившие необходимость повторной операции.

Ключевые слова: пороки сердца, протезирование клапанов сердца, биопротезы клапанов сердца, возраст пациентов.

Long-term (up 17 years) results concerning the application of epoxy xenobioprostheses «KemKor» and «PeriKor» were analyzed in patients younger than 50 years undergoing surgery for atrioventricular heart diseases. Retrospective comparative analysis of specific graft-dependent complications in long-term period was carried out. Choice of optimal prosthetic device is discussed. Indications for bioprosthesis implantation and graft-dependent complications requiring reoperations in «young» patients are reviewed.

Key words: heart diseases, heart valve replacement, heart valve bioprosthesis, age of patients.

Когда хирург оказывается перед фактом необходимости замены атриовентрикулярного клапана протезом, выбор в пользу того или иного типа и модели клапанного заменителя нередко бывает затруднителен. Во внимание принимают такие факторы, как возраст пациента, возможность надлежащего приема антикоагулянтов и контроля показателей свертывающей системы, планирование молодой женщиной рождения ребенка и наличие сопутствующей патологии.

Существующее многообразие типов, моделей и конструкций протезов существенно осложняет решение проблемы выбора. Основная дискуссия посвящена выбору оптимального для имплантации типа протеза. Главной причиной, сдерживающей применение биопротезов клапанов сердца, является ограниченная прочность и долговечность ксеногенной ткани протеза, что связано с кальцификацией или значительно реже с разрывами створок биоклапана [7]. Обусловленные протезом осложнения приводят к развитию клинически выраженных дисфункций и необходимости проведения повторных операций.

В соответствии с Рекомендациями экспертной комиссии Европейской ассоциации кардиологов принято считать, что имплантация биологических протезов клапанов сердца показана больным старше 65 лет (класс рекомендаций/уровень доказательности IIa/C) [9]. У более молодых пациентов в связи с крайне высоким риском структурной дегенерации протеза, обусловленной кальцификацией биоматериала, должны использоваться механические протезы. Действительно, кальцификация ксеногенной ткани становится основной причиной повторных операций или смерти у $^1/_4$ пациентов в различные сроки после имплантации биопротеза [6]. В первые 5 лет после операции вероятность тканевой несостоятельности и кальцификации особенно велика у молодых людей [8]. Несмотря на то что проблема кальцификации существует с момента создания самых первых моделей биопротезов, единая теория патогенеза минерализации ксеноткани отсутствует до настоящего времени. Однако анализ накопленного опыта позволяет сделать вывод, что среди факторов, влияющих на резистентность биопротезов к кальцификации, помимо особенностей обменных процессов в организме реципиента важную роль играют трансформации, происходящие в ксеноткани под влиянием консервирующего агента [5]. В 90-е годы XX века было доказано, что решающее влияние на судьбу имплантированного

© Коллектив авторов, 2012

Kardiol serdečno-sosud hir 2012; 2: 77

e-mail: odarun2@mail.ru

биопротеза, в том числе на устойчивость к биодеградации и кальцификации, оказывает именно способ его предимплантационной подготовки [2].

Цель настоящего исследования — изучение отдаленных (до 17 лет) результатов применения эпоксиобработанных ксеноаортальных биопротезов «КемКор» и «ПериКор» в хирургии атриовентрикулярных пороков у лиц моложе 50 лет.

Материал и методы

Для анализа результатов нами была разработана компьютерная база данных на основе MS Access, в которую занесены данные об исходном состоянии пациентов, а также непосредственные и отдаленные клинические результаты. Создан оригинальный пакет статистической обработки базы данных с актуальным и актуарным (по методу Каплана—Майера) анализом выживаемости, специфических осложнений и повторных операций.

Для ретроспективного сравнительного анализа развития специфических обусловленных протезом осложнений в отдаленном периоде помимо исследуемой группы больных молодого возраста выделили группу пациентов старше 50 лет, оперированных в нашей клинике в этот же период времени — с октября 1991 г. по декабрь 2008 г.

Обе группы были сопоставимы по количеству пациентов и позициям имплантации протезов (табл. 1).

В основную группу вошли 238 пациентов в возрасте от 4 до 49 лет. Преимущественно оперированы женщины (58%). В митральную позицию имплантирован 171 протез, в трикуспидальную — 56 (4 пациентам в митральную позицию одновременно были имплантированы механические протезы), и в обе позиции биопротезы были имплантированы 11 пациентам. Средний возраст пациентов «митральной» группы составил 41,8±7,2 года, «трикуспидальной» — 25,9±6,8 года и «сочетанной» группы — 40,5±5,3 года.

Контрольную группу составили 232 пациента (также преимущественно женщины — 63%) в возрасте от 50 до 73 лет. В митральную позицию имплантировано 207 протезов, в трикуспидальную — 5 (этим же пациентам в митральную позицию были имплантированы механические протезы) и 20 пациентам биопротезы имплантированы в обе позиции. Средний возраст пациентов «митральной» группы составил 59,4±5,5 года, «трикуспидальной» — 61,3±4,9 года и «сочетанной» группы — 60,5±5,2 года.

Показания к имплантации биопротезов у «молодых» пациентов были следующими:

1) желание самого пациента (класс рекомендаций/уровень доказательности I/C);

2) наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся повышенным риском развития кровотечения (I/C);

3) прогнозируемая погрешность адекватного приема варфарина и контроля показателей международного нормализованного отношения (I/C);

4) планируемая беременность у женщин (IIb/C);

5) имплантация протеза в трикуспидальную позицию;

6) наличие инфекционного эндокардита (с 2002 г. использовались преимущественно протезы «ПериКор» в антибактериальной модификации [1] и отсутствием синтетической манжеты).

В зависимости от этиологического фактора, приведшего к формированию порока сердца, заболевания внутри исследуемых групп распределились следующим образом (табл. 2). Преобладающей причиной формирования порока сердца в обеих группах явилась ревматическая бо-

***Таблица 1*. Характеристика исследуемых групп по возрасту и позиции имплантации**

Параметр	Основная группа (*n*=238)	Контрольная группа (*n*=232)
Мужчины, абс. (%)	100 (42)	86 (37)
Женщины, абс. (%)	138 (58)	146 (63)
Митральная позиция		
число пациентов, абс. (%)	171 (71,8)	207 (89,2)
средний возраст, годы	41,8±7,2	59,4±5,5
Трикуспидальная позиция		
число пациентов, абс. (%)	56 (23,5)	5 (2,2)
средний возраст, годы	25,9±6,8	61,3±4,9
Митрально-трикуспидальная позиция		
число пациентов, абс. (%)	11 (4,6)	20 (8,6)
средний возраст, годы	40,5±5,3	60,5±5,2

***Таблица 2*. Этиология пороков сердца**

Причина формирования порока	Основная группа (*n*=238)	Контрольная группа (*n*=232)
Ревматизм	143 (60,1)	171 (73,7)
Инфекционный эндокардит	68 (28,6)	39 (16,8)
Аномалия Эбштейна	14 (5,8)	—
Дисплазия соединительной ткани	8 (3,4)	12 (5,2)
Ишемическая дисфункция	5 (2,1)	—
Атеросклероз	—	10 (4,3)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

лезнь сердца — у 60% больных в основной и у 73,7% в контрольной группе. На втором месте — инфекционный эндокардит (ИЭ), выявленный практически у $^1/_3$ пациентов более молодого возраста и у 16,8% более пожилых. Различия вполне объяснимы: в исследуемую группу попали молодые пациенты, страдающие инъекционной наркоманией с поражением трикуспидального клапана. Необходимо также отметить, что у пациентов основной группы значительно чаще встречался первичный ИЭ, а у больных контрольной группы — вторичный. В контрольной группе чаще встречалась соединительнотканная дисплазия. Кроме того, у 4,3% пациентов старшей возрастной группы причиной клапанной дисфункции явился атеросклеротический процесс, а у 2,1% «молодых» пациентов — ишемическая дисфункция папиллярных мышц. У 6% пациентов исследуемой группы показанием к операции послужил врожденный порок сердца — аномалия Эбштейна.

По клиническому статусу группы были также сопоставимы: средний функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA у пациентов основной группы составил 3,4±0,2, а контрольной группы — 3,5±0,1.

Результаты и обсуждение

Из стационара были выписаны 228 пациентов основной группы и 219 контрольной. Общая летальность в данном исследовании составила 4,9%.

В отдаленном периоде в основной группе под наблюдением находились 166 (72,8%) пациентов. Средний срок наблюдения составил 4,3±2,7 года, общий объем наблюдения — 602 человеко-лет. В контрольной группе наблюдались 144 (65,7%) пациента, средний срок наблюдения — 3,8±2,2 года, объем наблюдения — 522 человеко-лет.

Структура смертности пациентов в отдаленном периоде наблюдения представлена в табл. 3. В основной группе достоверно известно о смерти 17 (10,2%) человек. В 3 (17,6% от всех летальных исходов) случаях причиной смерти была передозировка наркотических средств, еще у 3 (17,6%) пациентов смерть имела некардиальные причины и у стольких же причина летального исхода осталась неизвестной. У 4 (23,6%) больных причина смерти была обусловлена протезом. Еще столько же пациентов умерли после повторной операции по поводу дисфункции протеза.

В контрольной группе умерли 22 (15,3%) человека. Причина смерти осталась неизвестной у 6 (27,3% от всех случаев летальных исходов) больных, некардиальные причины констатированы у 8 (36,3%), обусловленные протезом — у 4 (18,2%); еще столько же пациентов умерли после повторных операций.

Актуарные кривые выживаемости пациентов обеих групп представлены на рис. 1.

В основной группе дисфункция протеза развилась у 25 (15,1%) пациентов в сроки от 3 дней до 10 лет после операции. Из них 17 (10,2%) были успешно оперированы повторно. В контрольной группе дисфункция протеза выявлена у 23 (16,0%) пациентов в сроки от 2 мес до 12 лет после операции, из них 15 (10,4%) успешно проведены повторные вмешательства.

Структура причин дисфункций биопротезов представлена в табл. 4. В основой группе протезный эндокардит (ПЭ) диагностирован у 15 (60%) пациентов. Следует отметить, что среди пациентов, первично оперированных по поводу ИЭ, ПЭ развился у 7 в сроки от 1 года до 4 лет. Это составило 10,3% от всех оперированных по поводу ИЭ. Необходимо подчеркнуть, что 5 из этих пациентов — наркоманы, возобновившие внутривенное употребление наркотиков. Ранний ПЭ (до 2 мес после первичной операции) развился у одного пациента. Поздний ПЭ развился в сроки от 3 до 9 лет у 7 пациентов, оперированных по поводу ревматической болезни сердца.

Учитывая высокую частоту протезного эндокардита, у больных, оперированных по поводу порока инфекционной этиологии, нужно признать оправданным более широкое применение при активном эндокардите биопротезов «ПериКор», модифицированных хлоргексидином. Они обладают собственной антибактериальной активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов (по крайней мере, в течение первых месяцев после операции). В данном исследовании эти протезы были использованы у 40 (58,9%) пациентов, оперированных по поводу ИЭ, при этом ПЭ развился у 3 (7,5%) в сроки от 2 до 4 лет. Протезы «КемКор» использованы у

***Таблица 3*. Структура летальности в отдаленном периоде, абс. (%)**

Причина смерти	Основная группа	Контрольная группа
Некардиальные	3 (17,6)	8 (36,3)
Обусловленные протезом	4 (23,6)	4 (18,2)
Повторные операции	4 (23,6)	4 (18,2)
Неустановленные	3 (17,6)	6 (27,3)
Передозировка наркотиков	3 (17,6)	—
Всего	17 (100)	22 (100)

***Таблица 4*. Структура причин дисфункций биопротезов, абс. (%)**

Причина	Основная группа	Контрольная группа
Протезный эндокардит	15 (60,0)	14 (60,9)
Разрыв створки	7 (28,0)	3 (13,0)
Кальцификация	3 (12,0)	4 (17,4)
Тромбоз	—	2 (8,7)
Всего	25 (100)	23 (100)

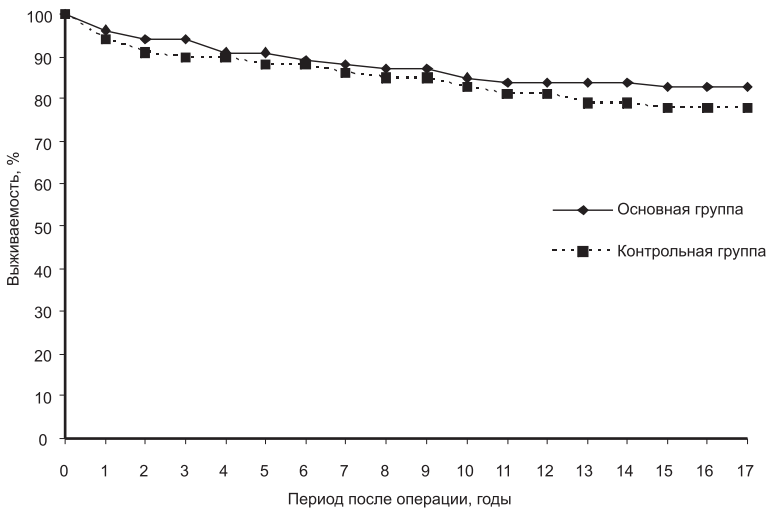


***Рис. 1*. Кривые выживаемости пациентов основной и контрольной групп.**

28 (41,%) больных с ИЭ; ПЭ развился у 4 (14,3%) в сроки от 1 года до 3 лет.

Разрыв створки выявлен у 3 (12% от всех случаев дисфункций) больных через 7, 9 и 10 лет после первичной операции.

Биодеградация с кальцификацией наблюдалась у 7 (28%) пациентов. Необходимо отметить, что все случаи кальцификации произошли у пациентов моложе 20 лет в сроки от 2 до 4 лет после протезирования митрального клапана и через 8 лет у 1 пациента, оперированного по поводу аномалии Эбштейна. При этом важно отметить, что 7 женщин родили здоровых детей. На момент операции им было от 19 до 25 лет. И ни в одном случае (несмотря на беременность и период лактации) у этих пациенток не было отмечено дисфункции протеза.

Пока проблема кальцификации находится в стадии изучения, мы предлагаем паллиативное решение — антикальциевую модификацию самого биоматериала дифосфоновым соединением 3-амино-1-оксипропилидендифосфоновой кислотой [3]. Ранее в экспериментальных работах, выполненных на крысах субпопуляции линии Wistar, при подкожной имплантации модифицированных дифосфонатами створок было доказано, что накопление кальция в биоматериале в 7 раз меньше, чем в стандартных обработанных эпоксисоединением образцах [4]. Механизм действия дифосфонатов основан на подавлении преципитации фосфата кальция из растворов, а также блокировании кристаллизации гидроксиапатита. Технология антикальциевой модификации утверждена Минздравом в 2008 г. и по желанию хирургов может быть реализована для тех пациентов, у которых клинически имеется повышенный риск кальцификации биопротеза.

В контрольной группе структура причин дисфункций выглядит следующим образом: протезный эндокардит выявлен у 14 (60,9%) больных, биодеградация с кальцификацией — у 4 (17,4%), разрыв створки — у 3 (13%) и тромбоз протеза в митральной позиции развился у 2 (8,7%).

Таким образом, показатели специфических, обусловленных протезом, дисфункций в целом не выявили статистически значимых различий по группам и выглядят следующим образом. В основной группе выше риск разрыва створок (0,8 случая на пациента в год, против 0,6 в контрольной группе). У лиц старшего возраста несколько выше риск развития протезного эндокардита. Обращают внимание отсутствие тромбоза у лиц более молодого возраста и равная вероятность развития кальцификации в обеих группах (рис. 2).

В основной группе антикоагулянтная терапия отменена через 6 мес после имплантации биопротеза в митральную позицию у 58 (35%) пациентов, при двухклапанном митрально-трикуспидальном протезировании — у 4 (36%) и у 100% пациентов с биопротезами в трикуспидальной позиции при условии отсутствия механического протеза в левых отделах сердца и фибрилляции предсердий.

Необходимо также отметить, что в отдаленном периоде не зарегистрировано ни одного случая индуцированного варфарином угрожающего жизни кровотечения.

Транзиторные ишемические атаки зарегистрированы у 8 пациентов (все — в течение первых 4 лет после операции). Лишь 65% пациентов, нуждающихся в обязательном приеме варфарина, точно соблюдали схему антикоагулянтной терапии. Остальные принимали антикоагулянты нерегулярно, с перерывами (все случаи транзиторных ишемических атак наблюдались именно в данной группе). Среди получающих антикоагулянты почти 50% пациентов не достигали целевых показателей коагулограммы, рекомендованных международным стандартом.

Выводы

1. Риск развития специфических осложнений обработанных эпоксисоединением биопротезов у лиц моложе 50 лет не превышает риска развития этих осложнений у более пожилых больных.

2. У пациентов моложе 20 лет с поражением митрального клапана выше риск биодеградации биоткани с кальцификацией, что обусловливает необходимость взвешен-

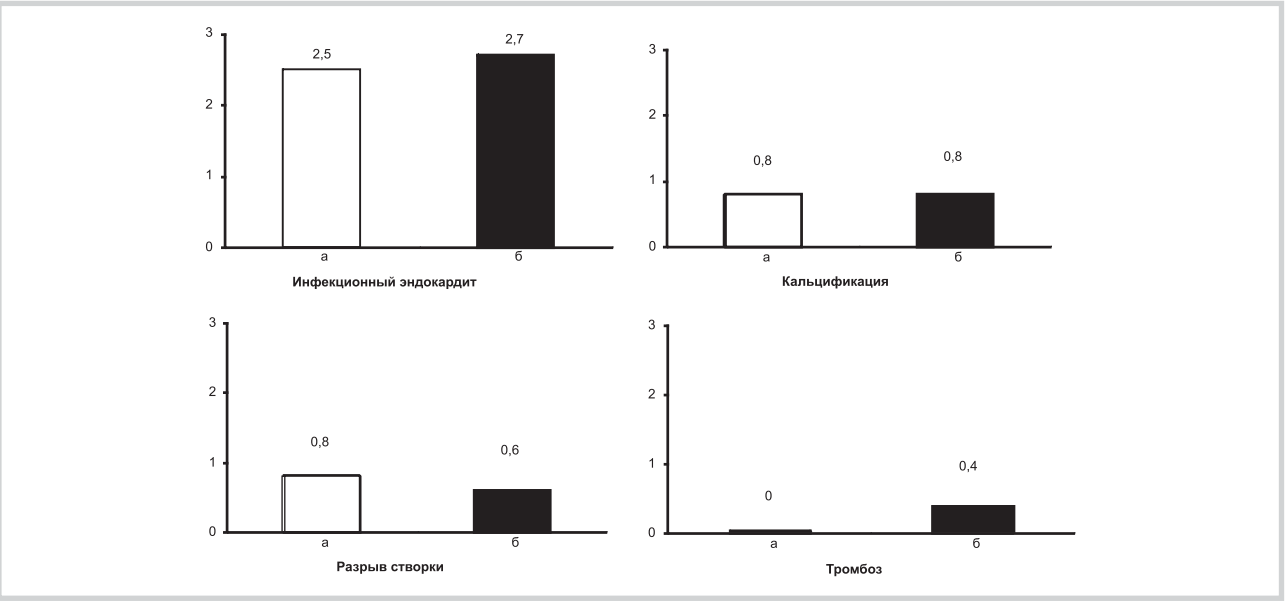


Рис. 2. **Линеаризованные показатели (случаев на пациента в год) специфических, обусловленных протезом, осложнений у пациентов основной (а) и контрольной (б) групп.**

ного подхода к выбору протезов у лиц этой возрастной категории.

3. Низкий процент специфических, обусловленных протезом, осложнений в трикуспидальной позиции позволяет имплантировать биопротезы в эту позицию пациентам всех возрастных категорий.

4. Применение биопротезов позволяет избежать применения антикоагулянтной терапии у 30% пациентов с протезированным митральным клапаном и у 100% пациентов с протезами в правых отделах, а также дает возможность реализовать женщинам детородную функцию и избежать угрожающих жизни индуцированных варфарином кровотечений.

5. Несоблюдение схемы приема антикоагулянтов и отсутствие возможности адекватного контроля коагулограммы является основным фактором возникновения тромбоэмболических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю., Борисов В.В., Климов И.А.* Способ обработки биоматериалов для сердечно-сосудистой хирургии. Патент РФ №2196424, опубл. в БИ №2 2003.
2. *Журавлева И.Ю.* Патогенетическое обоснование и разработка новых способов консервации ксенобиопротезов клапанов сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1995.
3. *Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С., Глушкова Т.В.* Способ антикальциевой обработки биологических протезов клапанов сердца. Патент РФ № 2374843, опубл. в БИ №34 2009.
4. *Журавлева И.Ю., Глушкова Т.В., Веремеев А.В. и др.* Применение аминодифосфоната для профилактики кальцификации эпоксиобработанных биопротезов. Патология кровообращения и кардиохирургия 2010; 2: 18—21.
5. *Chanda J., Kuribayashi R., Abe T.* Important factors in calcification of glutaraldehyde treated bioprostheses. In: Abstr Book VIth World Congr. Int Soc Cardiothorac Surg (Hiroshima) 1996; 54.
6. *Hassan W., Latroche B., Helaly S. et al.* Pregnancy has no effect on the rate of structural deterioration of bioprosthetic valves: long-term 18-year follow up results. J Heart Valve Dis 2005; 14: 4: 481—485.
7. *Jamieson W.R.E., Rosado L.J., Munro A.I. et al.* Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups. Ann Thorac Surg 1988; 46: 155—162.
8. *Ruel M., Kulik A., Lam B.K. et al.* Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27: 3: 425—433.
9. *Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 230—268.

Поступила 20.11.11