

Д.А. Астапов, А.М. Караськов, И.И. Семенов, Е.И. Семенова, Д.В. Шматов

Протезирование митрального клапана биологическими протезами «КемКор» и «ПериКор»: отдаленные результаты

ФГУ «ННИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздравсоцразвития
России, 630055,
Новосибирск,
ул. Речуновская, 15,
cpsc@nnicp.ru

УДК 616.126-089.28.168
БАК 14.01.26

Поступила в редакцию
9 июня 2010 г.

© Д.А. Астапов,
А.М. Караськов, И.И. Семенов,
Е.И. Семенова, Д.В. Шматов,
2010

Представлены отдаленные результаты имплантации биопротезов «КемКор» и «ПериКор» в митральную позицию 231 больному. Средний срок наблюдения составил 48 ± 30 (6–124) мес. Актуарная выживаемость составила $98,6 \pm 0,7\%$ к концу первого года наблюдения, $90 \pm 2,3\%$ – пятого, $88,6 \pm 2,6\%$ – седьмого. Значимыми факторами риска летального исхода были возраст пациента ($\beta 1,5 \pm 0,6$, $p=0,02$) и продолжительность переадаптации в раннем послеоперационном периоде ($\beta 0,7 \pm 0,2$, $p=0,006$). Свобода от структурной дисфункции к 10 годам составила $49 \pm 1\%$ в общей группе и $93 \pm 5\%$ у пожилых пациентов. Свобода от тромбоэмболических осложнений к 10 году составила $90 \pm 4\%$, свобода от «больших» антикоагулянтобусловленных осложнений $98,5 \pm 1\%$. Биопротезы «КемКор» и «ПериКор» демонстрируют хорошие гемодинамические и клинические результаты в отдаленном периоде у пациентов пожилого и старческого возраста. При имплантации их больным младше 60 лет риск развития дисфункции и необходимости реоперации в отдаленном периоде высокий. Ключевые слова: митральный клапан; биопротезы; приобретенные пороки сердца.

Ксенопротезы «КемКор» внедрены в клиническую практику нашего института с 1999 г., «ПериКор» – с 2001 г. Их отличительной особенностью является обработка ксеноматериала диэпоксидными соединениями, благодаря чему биоткань сохраняет естественную консистенцию, улучшает пластичность, сглаживает рельеф поверхности. Благодаря большому опыту клинического использования этих биопротезов нам представляется возможным дать им комплексную клинико-функциональную оценку и определить перспективы их дальнейшего применения при хирургическом лечении пороков митрального клапана.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа представляет собой проспективное нерандомизированное исследование и основана на данных динамического наблюдения за 231 (83% из 279 выписанных) пациентом, которым с 1999 по 2006 г. в митральную позицию имплантировали эпоксиобработанные биопротезы. Основные дооперационные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Все пациенты до операции заполняли информированное согласие по утвержденной в клинике форме.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 7.0. Анализ взаимосвязей признаков проводили методами нелинейного многомерного моделирования. При анализе выживаемости использовали метод Каплана-Мейера, а также таблицы выживаемости. Уровень значимости p , при котором отвергалась нулевая гипотеза, принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний срок наблюдения составил 48 ± 30 (6–124) мес. В сроки более пяти лет обследовали 82 (35%) пациента. На отдаленном этапе умерли 20 (8,6%) больных. Актуарная выживаемость составила $98,6 \pm 0,7\%$ к концу первого года наблюдения, $90 \pm 2,3\%$ – пятого, $88,6 \pm 2,6\%$ – седьмого и $56 \pm 2,3\%$ к десятому году наблюдения. Стоит отметить, что достаточно низкая выживаемость к десятому году обусловлена в основном группой пациентов, которые на момент операции были моложе 60 лет. Однако из рисунка видно, что после последней точки летального исхода в этой группе было малое количество цензурированных наблюдений, что и обусловило значительное снижение как общей летальности, так и внутригрупповой. Поэтому при

Таблица 1

Дооперационная характеристика пациентов

Показатель	Кол-во или значение	% от общего или диапазон значений
Возраст, лет	50±12	16–72
мужчины	48,6±12	16–72
женщины	51,3±11	18–70
Мужчины/женщины	104/127	45/55
Ритм сердца (ЭКГ)		
синусовый	94	41
мерцательная аритмия	134	58
ритм электрокардиостимулятора	3	1
ФК сердечной недостаточности (NYHA)		
II	11	5
III	151	65
IV	69	30
Индекс массы тела, кг/м ²		
<20	12	5
20–24,9	83	36
25–29,9	73	32
>30	63	27
Поражение коронарных артерий (хирургически значимое)		
нет	0	0
однососудистое	6	2,6
двухсосудистое	1	0,4
трехсосудистое	3	1,3
Хирургически значимое поражение аортального и/или трикуспидального клапана	73	32
Первичный/повторный характер операции	145/86	63/37
Плановая/экстренная операция	227/4	98/2
Высокая (2–3 степени) активность эндокардита	51	22
Тромбоэмболии в анамнезе	26	11
Фракция выброса левого желудочка менее 50%	32	14

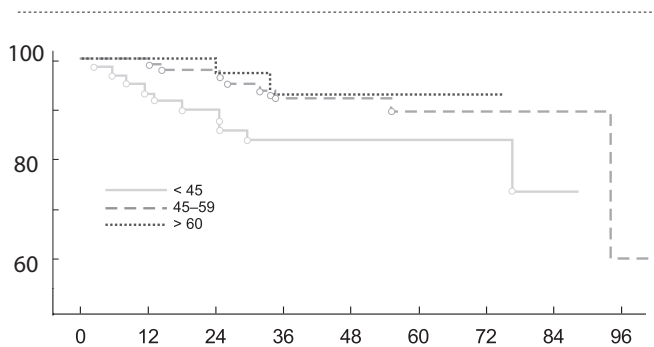
анализе выживаемости следует ориентироваться на семи-летний период как более показательный и достоверный.

При анализе мгновенного риска смерти на отдаленном этапе отмечали достаточно стабильный уровень риска (0,1–0,15%) на всем протяжении жизни с небольшим подъемом в конце второго года наблюдения (до 0,3±0,1%). В 11 (4,8%) случаях причины смерти достоверно установить не удалось, в связи с чем данные случаи были отнесены к протезобусловленной летальности. Еще восемь (3,5%) летальных исходов были обусловлены сердечной недостаточностью, в том числе в трех (1,3%) наблюдениях – на фоне документированной дисфункции митрального биопротеза, в одном (0,4%) – острого инфаркта миокарда без дисфункции протеза. В одном случае летальный исход был обусловлен прогрессирующей тяжелой почечной недостаточностью.

При анализе факторов риска смерти на отдаленном этапе после митрального биопротезирования выявили, что наибольшее значение имели возраст боль-

ного на момент операции (β 1,5±0,6, $p = 0,02$) и продолжительность переадаптации в раннем послеоперационном периоде (длительность койко-дня в реанимации и отделении) (β 0,7±0,2, $p = 0,006$).

Так как зависимость от возраста имела не прямой характер, мы изучили это явление более подробно. Для анализа были выделены три группы пациентов в зависимости от возраста на момент операции: младше 45 лет (65 больных, 28% от выписанных), 45–59 лет (112, 49%) и старше 60 (54, 23%). В I группе на отдаленном этапе умерли 10 (15% от численности группы) больных, в том числе трое на фоне дисфункции биопротеза. Во II группе умерли восемь (7%), в III – двое (4%) пациентов. Таким образом, риск летального исхода в течение 10 лет после операции у пациентов молодого возраста в 2 раза выше, чем у больных среднего возраста и почти в 4 раза выше, чем у пожилых пациентов (табл. 2). Из таблицы видно, что наиболее высокий риск смерти в первые три года имеют пациенты молодого возраста, далее в этой группе риск несколько снижается, вновь возрастая с седьмого года



Выживаемость пациентов различных возрастных групп.

функционирования биопротеза. Пациенты среднего и пожилого возрастов имеют достаточно стабильный и невысокий риск смерти в течение пяти лет после операции. После пяти лет у пожилых пациентов риск летального исхода увеличивается, что может быть связано с общим старением организма (у умерших пациентов этой группы не зафиксирована дисфункция биопротеза).

Реоперировали на отдаленном этапе 29 (12,5% от выписанных) больных. При этом в трех случаях дисфункции митрального протеза не выявили: в одном наблюдении ограничили тромбэктомией из полости ЛП, в двух других репротезированием аортального клапана. Эти случаи были исключены из общего числа реопераций, так как не требовали вмешательства на митральном биопротезе. Таким образом, в анализ вошли 26 (11%) пациентов, которым выполнили репротезирование митрального клапана. Результаты, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о явном влиянии возраста пациента на функцию протеза в отдаленные сроки. Мы провели более детальный анализ и выявили, что риск развития дисфункции митрального биопротеза находится в обратной зависимости от квадрата возраста пациента на момент операции ($\beta = 0,14$, $p = 0,03$). При анализе мгновенного риска дисфункции ксеноклапана в группе пациентов моложе 45 лет отметили, что он высок в первые 3 года после операции, выравниваясь в последующем с риском в остальных группах. В то же время у пациентов пожилого возраста риск эксплантации биопротеза возрастает постепенно, пропорционально времени функционирования протеза.

Рассматривая случаи эксплантации биопротезов, обращали внимание на тип дисфункции ксеноклапана – структурная или неструктурная. К структурной дисфункции относили все случаи перерождения, обызвествления, формирования разрывов и перфораций створок, независимо от причины. Соответственно, к неструктурной дисфункции были отнесены случаи формирования парапротезных фистул или тромбозы синусов протеза без нарушения целостности и гомогенности створок. В пяти случаях выявили неструктурную дисфункцию – в двух наблюдениях формирование фистулы, в трех – тромбоз синусов протеза. При этом в группе пациентов моложе 45 лет

неструктурная дисфункция стала причиной эксплантации протеза в четырех наблюдениях из 13 (31%), 45–59 лет – в одном из 10 (10%). Среди пациентов пожилого возраста неструктурной дисфункции не наблюдали. Формирование парапротезных фистул в обоих случаях происходило на фоне протезного эндокардита у пациентов, которым первичную операцию проводили в условиях высокой активности инфекционного процесса, сопровождающегося разрушением параклапанных структур, в том числе в одном наблюдении – на фоне сепсиса грибковой этиологии. Среди пациентов, у которых сформировался тромбоз синусов протеза, двое имели факторы риска тромбообразования, не принимали антикоагулянтов и являлись жителями сельских районов, удаленных от квалифицированной медицинской помощи.

При анализе случаев структурной дисфункции биопротезов включили также один подтвержденный эхокардиографически и патоморфологически случай разрушения ксеноклапана у молодой (28 лет) пациентки. Реоперация ей не была выполнена в связи с крайне высоким операционным риском. Свобода от структурной дисфункции, низкая в общей группе, объясняется частым развитием данного осложнения у пациентов молодого и среднего возраста (табл. 2). Риск развития структурной дисфункции у пациентов молодого возраста на всем протяжении динамического наблюдения в 2–6 раз превышал таковой у больных среднего и пожилого возрастов, достигая к 10-му году $5 \pm 4\%$. При этом данный показатель, оставаясь достаточно низким ($0,1\%$) в течение первого года жизни, резко увеличивался к третьему году функционирования протеза, что позволяет говорить об этом временном отрезке как о критической точке риска развития структурной дисфункции у пациентов молодого возраста.

Свобода от протезного эндокардита составила $98 \pm 1\%$ к первому году после операции, $92 \pm 2\%$ – к пятому и $88 \pm 4\%$ – к десятому. Всего зарегистрировали 15 (6,5%) случаев развития протезного эндокардита, большинство из которых – в течение первого (5 наблюдений) и четвертого (4 наблюдения) годов после операции.

У 12 (5%) больных в отдаленном периоде зафиксировали тромбоэмболические инциденты (острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболии в артерии нижних конечностей). Свобода от тромбоэмболий составила $99 \pm 0,6\%$ к концу первого года наблюдения, $94 \pm 2\%$ к пятому году и $90 \pm 4\%$ к десятому. «Большие» кровотечения, обусловленные нарушением режима антикоагулянтной терапии, отметили у двоих пациентов. Свобода от этих осложнений составила $99,6 \pm 0,4\%$ к первому и $98,5 \pm 1\%$ к десятому году наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор типа протеза для митральной позиции, несмотря на успехи эндоваскулярных методов и биоинженерии, до сих пор ограничен между механическими и ксено-

Таблица 2*Данные пациентов
в отдаленном периоде*

Показатель	Пациенты			
	общая группа	моложе 45 лет	45–59 лет	старше 60 лет
Выживаемость, %				
1 год	98,6±1	95±3	100	100
5 лет	90±2,3	83,6±5	92±3	93±5
10 лет	56±23	73±10	59,7±24	93±5
Мгновенный риск смерти, %				
1 год	0,2±0,09	0,5±0,3	0,2±0,1	0,1±0,1
3 года	0,3±0,1	0,7±0,4	0,3±0,2	0,2±0,3
5 лет	0,2±0,1	0,2±0,3	0,1±0,1	0,5±0,7
7 лет	0,5±0,4	1,8±1,8	0,4±0,6	2±3
10 лет	4,4±4	2,2±3	4,4±4	–
Свобода от эксплантации митрального биопротеза, %				
1 год	99±0,6	98±1,6	99±0,9	100
5 лет	91±2	80±6	97±1,7	93±5
10 лет	46±12	25±19	62±14	93±5
Мгновенный риск эксплантации митрального биопротеза, %				
1 год	0,02±0,03	0,2±0,2	0,04±0,06	0,1±0,1
3 года	0,3±0,1	1,2±0,6	0,1±0,1	0,2±0,3
5 лет	0,3±0,2	0,9±0,6	0,4±0,3	0,7±7
7 лет	1,6±0,9	0,5±0,7	0,8±0,8	2±3
10 лет	2,5±3,5	2,2±3	2,5±3,5	–
Свобода от структурной дисфункции митрального биопротеза, %				
1 год	99,5±0,4	98±1,5	100	100
5 лет	93±2	87±5,5	96±2,5	93±5
10 лет	49±1	23±17	68±14	93±5
Мгновенный риск развития структурной дисфункции митрального биопротеза, %				
1 год	0,02±0,03	0,1±0,1	0,1±0,06	0,1±0,1
3 года	0,3±0,1	0,9±0,5	0,1±0,1	0,2±0,3
5 лет	0,5±0,2	1,3±0,7	0,2±0,2	0,6±0,8
7 лет	1,1±0,8	2±0,9	0,9±0,8	0,7±0,8
10 лет	2,5±3,5	5±4	2,5±3,5	–

биологическими клапанами, имплантируемыми открытым способом. Гомографты, являющиеся альтернативой вышеописанным искусственным заменителям клапанов сердца, по ряду причин применяются крайне редко.

Большинство производителей биологических клапанов в качестве химического стабилизатора биологической ткани предпочитают глутаровый альдегид. Наше исследование основано на анализе опыта имплантации в митральную позицию биопротезов, обработанных эпоксисоединениями, которые придают биологической ткани достаточную эластичность, не уменьшая ее прочностные характеристики. Гемодинамические и клинические результаты имплантации протезов «КемКор» и «ПериКор» были опубли-

кованы в наших предыдущих работах [6]. В настоящем исследовании мы представляем обновленные данные по долгосрочным результатам функционирования этих ксеноклапанов в митральной позиции в сроки до 10 лет.

Одним из основных показателей эффективности оперативного вмешательства является продолжительность жизни после операции. В нашем исследовании она составила 98,6±1% к концу первого года, 88,6±2,6% к седьмому и 56±23% к 10 годам. Практически аналогичные данные приводит группа авторов, исследовавшая результаты имплантации протеза Hancock II (52±3% к 10 году) [1]. Среди основных факторов, влияющих на отдаленную летальность, эти авторы выделяют дооперационный ФК (NYHA), воз-

раст пациента, левожелудочковую дисфункцию и активный инфекционный эндокардит. В нашем исследовании мы также установили зависимость между вероятностью летального исхода и возрастом пациента, однако зависимость эта обратная – чем в более раннем возрасте пациенту имплантирован биологический протез, тем более вероятен неблагоприятный исход при динамическом наблюдении. При этом наибольший риск смерти у пациентов молодого возраста был в первые три года после операции, а у пожилых пациентов риск увеличивался после пятилетнего срока функционирования протеза.

Этот феномен, вероятно, обусловлен более высокой вероятностью развития дисфункции протеза и необходимостью реоперации у больных молодого возраста в достаточно небольшие сроки после операции, а у пожилых пациентов – естественным старением организма (ни в одном случае летального исхода среди больных старше 60 лет не документировали дисфункцию биопротеза). Частая имплантация биопротезов в митральную позицию в 1999–2006 гг. молодым пациентам в нашей клинике была обусловлена тем, что одним из основных показаний было формирование клапанного порока сердца в условиях высокой активности инфекционного процесса, сопровождающегося разрушением внутрисердечных структур.

В настоящее время, обобщив опыт применения ксенопротезов в условиях активности воспалительного процесса, мы считаем, что, несмотря на более высокую резистентность биологической конструкции к инфекционным агентам, риск ранней дисфункции и необходимости реоперации слишком высок. В ситуации, когда деструктивным процессом поражены не только створки клапана, но и параклапанные структуры, основным хирургическим фактором, направленным на профилактику протезного эндокардита, мы считаем механическую и химическую санацию внутрисердечных структур, а не имплантацию биологических протезов пациентам молодого и среднего возрастов. У больных пожилого и старческого возраста, напротив, инфекционный эндокардит служит дополнительным показанием к имплантации эпоксиобработанных ксеноклапанов, которые демонстрируют хорошую устойчивость к активной инфекции и свободу от структурной дисфункции ($93 \pm 5\%$ к 10 годам).

Обладая большим опытом имплантации биопротезов пациентам молодого и среднего возрастов, к настоящему времени мы практически отказались от их применения у больных моложе 60 лет. Это обусловлено тем, что риск развития дисфункции и последующей реоперации слишком высок и нивелирует все преимущества биопротезов. Такое показание, как формирование порока митрального клапана на фоне высокой активности инфекционного эндокардита, было подробно обсуждено выше.

Также в литературе активно обсуждается репродуктивный возраст как показание к имплантации ксеноклапанов в митральную позицию. Однако, по данным ряда исследо-

ваний, риск развития протезобусловленных осложнений во время беременности у молодых пациенток с имплантированными современными моделями механических протезов не превышает 4%, в то время как риск летального исхода при развитии дисфункции биопротеза и выполнении реоперации во время беременности или вне ее достигает 8% [2]. Кроме того, в настоящее время разработаны схемы антикоагулянтной терапии, позволяющие минимизировать вероятность развития эмбриопатий и контролировать риск кровотечения во время беременности [5]. Также появляются модели механических протезов, позволяющие отказаться от приема антикоагулянтов на достаточно продолжительный период времени без увеличения риска тромбоэмболических осложнений [4]. В настоящее время мы рекомендуем молодым пациенткам, планирующим беременность, имплантацию механических протезов в митральную позицию с последующим родоразрешением в условиях многопрофильной клиники под постоянным наблюдением кардиолога и кардиохирурга.

Таким образом, в настоящее время единственным показанием к имплантации биопротезов в митральную позицию больным младше 60 лет мы считаем невозможность приема антикоагулянтов и заболевания крови, при которых нецелесообразна имплантация механических конструкций (например, врожденные дефекты стенки эритроцитов, сопровождающиеся ее повышенной «ломкостью», что может привести к тяжелой гемолитической анемии при протезировании механическим протезом [3]).

Группу пациентов молодого и среднего возраста, которым биопротезы имплантировали по социальным показаниям (невозможность получения качественной медицинской помощи и контроля качества антикоагулянтной терапии по месту жительства), в настоящее время мы подвергаем статистическому анализу и сравнению с данными механического протезирования. Тем не менее в ряде случаев мы считаем возможным снижение возрастного порога для пациентов, проживающих в отдаленных от медицинской помощи районах Сибири и Дальнего Востока.

Особого внимания заслуживает анализ осложнений, связанных с приемом антикоагулянтов. Показатель свободы от тромбоэмболий $90 \pm 4\%$ к десятому году наблюдения мы расцениваем как удовлетворительный, учитывая тот факт, что антикоагулянты принимали 57% пациентов (при наличии показаний у 72%), а постоянный лабораторный контроль за показателями свертываемости крови осуществляли только 23% респондентов.

ВЫВОДЫ

1. Эпоксиобработанные биопротезы демонстрируют хорошие результаты при имплантации в митральную позицию больным пожилого и старческого возраста.
2. Течение митрального порока на фоне высокой активности инфекционного эндокардита не является

абсолютным показанием к имплантации эпоксиобработанных ксенопротезов, но служит дополнительным фактором, определяющим выбор в пользу биологических конструкций у пациентов старше 60 лет.

3. Имплантация эпоксиобработанных биологических протезов в митральную позицию женщинам, планирующим беременность, нецелесообразна.

4. Социальные условия проживания пациентов как относительное показание к биологическому протезированию требуют дальнейшего анализа и сравнения с использованием механических конструкций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. David T.E., Ivanov J., Armstrong S. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001. V. 121. P. 268–278.
2. Pieper P.G., Balci A., Van Dijk // Netherlands Heart J. 2008. V. 16. № 12. P. 406–411.
3. Vongpatanasin W., Hillis D., Lange R.A. // NEJM. 1996. V. 335. № 6. P. 407–416.
4. Williams M.A., van Riet S. // J. Heart Valve Dis. 2006. V. 15. P. 80–86.
5. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. М., 2009.
6. Караськов А.М., Семенов И.И., Астапов Д.А. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2008. № 1. С. 9–15.

Семенова Елена Игоревна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник центра приобретенных пороков сердца и биотехнологий ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Астапов Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения приобретенных пороков сердца ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Шматов Дмитрий Викторович – кандидат медицинских наук, врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения приобретенных пороков сердца ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Семенов Игорь Иванович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ (Новосибирск).

Караськов Александр Михайлович – член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГУ «ННИИПК Росмедтехнологий».