

О.К. Кузьмина

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ КСЕНООРТАЛЬНЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА*Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово)*

Проведена ретроспективная оценка клинического статуса реципиентов биопротезов в митральной позиции: с гистологически подтвержденной кальцификацией – I группа, с нормальной морфологией и функцией протеза – II группа. Полнота наблюдения составила 94,5 %, средние сроки наблюдения – $8,0 \pm 4,4$ года, объем наблюдения – 2792 пациенто-года.

Для пациентов I группы характерны более тяжелое клиническое состояние и большая длительность искусственного кровообращения при выполнении первичных хирургических вмешательств.

К числу факторов риска кальцификации биопротезов можно отнести степень декомпенсации сердечной недостаточности, продолжительность и травматичность хирургического вмешательства.

Ключевые слова: кальцификация, биопротезы, клинические предикторы

CLINICAL PREDICTORS OF CALCIFICATION OF XENOARTIC BIOLOGICAL PROSTHESIS OF VALVES

О.К. Kuzmina

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

A retrospective analysis of clinical status of the recipients of biological prosthesis in mitral position was conducted: group I included patients with histologically confirmed calcification, group II included patients with normal morphology and functioning of prosthesis. Follow-up depth was 94,5 %, average terms are $8,0 \pm 4,4$ years, follow-up scope is 2792 patient-years. More severe clinical condition and prolonged cardiopulmonary bypass time while conducting primary surgical interventions are specific for the patients of the I group.

The risk factors of prosthesis calcification are degree of cardiac failure decompensation, duration and traumatizing effect of surgical intervention.

Key words: calcification, bioprosthesis, clinical predictors

Биологические протезы (БП) клапанов сердца, в отличие от большинства механических устройств, характеризуются высокой тромбрезистентностью, оптимальными (близкими к физиологическим) параметрами внутрисердечной гемодинамики и бесшумностью работы, что позволяет обеспечить лучшее качество жизни пациентов и возможность отказа от применения антикоагулянтной терапии в отдаленном послеоперационном периоде [7, 13]. Вместе с тем широкое клиническое использование данного типа клапанных заменителей лимитировано их относительной недолговечностью, что особенно актуально для пациентов молодого возраста [2, 4, 5, 6, 12].

Основной причиной развития дисфункций БП является первичная тканевая несостоятельность с кальцификацией протеза. Частота развития данного осложнения составляет 10–30 % к 10-му, и 20–50 % – к 15-му году после имплантации БП [6, 8]. Итогом дисфункций БП становятся тяжелые нарушения внутрисердечной гемодинамики, диктующие необходимость выполнения повторных хирургических вмешательств [5, 11, 12, 14]. Таким образом, проблема кальцификации химически модифицированного биоматериала не теряет своей значимости, а идентификация факторов, влияющих на темпы развития данного процесса, представляется достаточно перспективным направлением исследований.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление потенциальных клинических предикторов кальцификации БП клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Более двух десятилетий в клинике НИИ КПССЗ для коррекции приобретенных пороков сердца, наряду с механическими клапанами, применяют ксеноортальные БП, консервированные эпоксидным соединением – диглицидиловым эфиром этиленгликоля. В период с 1991 по 2009 гг. эпоксиобработанные БП имплантированы 382 пациентам с пороками митрального клапана. Показатели госпитальной летальности составили 5,8 % ($n = 22$), таким образом, из клиники выписано 360 реципиентов эпоксиобработанных БП в митральной позиции. Полнота наблюдения составила 94,5 %, средние сроки наблюдения – $8,0 \pm 4,4$ года, объем наблюдения – 2792 пациенто-года.

На амбулаторном этапе пациентам выполняли контрольные осмотры с периодичностью 1 раз в 1–2 года, включающие, помимо клинической оценки общего состояния, проведение трансторакальной эхокардиографии (ЭХОКГ) с целью исследования морфологии и функции БП. По данным на декабрь 2013 г., 53 пациентам (14,7 % от выписанных) выполнены повторные операции по поводу дисфункций БП, развившихся в результате первичной тканевой дегенерации с кальцификацией. Диагноз первичной дисфункции с кальцификацией биоматериала клапана во всех случаях подтвержден данными световой и электронной микроскопии. У 83 % реоперированных пациентов в качестве этиологического фактора формирования порока митрального клапана диагностирована ревматическая болезнь сердца. Эти больные ($n = 44$) составили I группу ретроспективного исследования клинических

предикторов структурной кальциевой дисфункции БП (табл. 1). В группу сравнения (II группа) были включены 147 пациентов с нормальной морфологией и функцией БП в митральной позиции, согласно данным ЭХОКГ-исследования. Средние сроки наблюдения (в I группе – от момента первичной имплантации БП до реоперации, во II группе – от проведения биопротезирования до последнего контрольного осмотра) не имели статистически значимых межгрупповых различий и составили $6,6 \pm 3,4$ и $6,5 \pm 2,7$ года в I и II группах соответственно. Полученные в результате обработки историй болезни фактические материалы в виде качественных и количественных клинических и инструментальных показателей регистрировали в компьютерной базе данных.

Статистическая обработка выполнялась с помощью программ SAS 6.12, STATISTICA 6.0 и SPSS. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что в развитии кальцификации ксеногенной ткани БП принимают участие две группы факторов: факторы имплантата и факторы реципиента. Первая группа обусловлена трансформациями биоматериала в процессе консервации и/или дополнительной модификации [1, 3], вторая включает весь комплекс индивидуальных характеристик реципиента, способных влиять на имплантат: возраст, центральную гемодинамику, а также метаболический профиль, во многом определяемый особенностями клинического статуса. Также существует предположение, что патологическая кальцификация мягких тканей представляет собой универсальный клеточно-опосредованный процесс, подверженный сложной регуляции на биологическом и биохимическом уровнях [9, 10].

Включив в анализируемую выборку реципиентов идентичных моделей ксеноортальных эпоксиобработанных клапанов и сопоставив сроки от момента

выполнения протезирования в обеих исследуемых группах, нам удалось избежать возможного влияния характеристик имплантируемых устройств на темпы формирования кальциевой дегенерации. Потенциальное воздействие факторов внутрисердечной гемодинамики на структурно-функциональное состояние БП было минимизировано выбором исключительно митральной позиции имплантации. Влияние этиологического фактора формирования порока нивелировано при формировании групп сравнения из пациентов с поражениями митрального клапана вследствие ревматического процесса. Кроме того, сравниваемые группы не имели достоверных различий по спектру сопутствующих заболеваний (табл. 1).

На момент выполнения первичного оперативного вмешательства средний возраст пациентов составил $46,3 \pm 9,4$ года в I группе и $48,3 \pm 10,4$ года – во II ($p = 0,01$). Следует отметить, что, несмотря на статистическую значимость различий, обе группы были значительно моложе минимального возрастного порога, перешагнув который, больные становятся оптимальными реципиентами БП [7].

До выполнения первичного биопротезирования пациенты обеих групп характеризовались достаточно тяжелым клиническим состоянием. Однако несмотря на более молодой возраст, количество больных с IV функциональным классом (ФК) ХСН по классификации NYHA в I группе было достоверно выше, чем во II ($40,9\%$ против $30,6\%$; $p = 0,03$) (табл. 1). Это позволяет рассматривать клиническую тяжесть пациента до операции как один из факторов, влияющих на сроки функционирования БП.

Кроме того, у пациентов с кальциевой дегенерацией биологических клапанов отмечена достоверно большая длительность искусственного кровообращения (ИК) при первичном оперативном вмешательстве, чем у пациентов контрольной группы ($116,8 \pm 22,3$ мин в I группе против $102,9 \pm 31,7$ мин во II группе; $p = 0,01$)

Таблица 1

Клиническая характеристика реципиентов эпоксиобработанных БП

Показатель	Дисфункция БП (группа I)	Сохранная функция БП (группа II)	p
Количество пациентов (n (%))	44 (100 %)	147 (100 %)	–
Пол: мужской / женский (n (%))	16 (36 %) / 28 (63,6 %)	67 (45,6 %) / 80 (54,4 %)	$> 0,05$
Возраст, лет	$46,3 \pm 9,4$	$48,3 \pm 10,4$	0,01
Период времени от имплантации БП, лет	$6,6 \pm 3,4$	$6,5 \pm 2,7$	$> 0,05$
ФК ХСН (NYHA)			
ФК II (n (%))	–	12 (8,2 %)	$> 0,05$
ФК III (n (%))	26 (59,1 %)	90 (61,2 %)	$> 0,05$
ФК IV (n (%))	18 (40,9 %)	45 (30,6 %)	0,03
Сопутствующие заболевания			
ИБС (n (%))	6 (13,6 %)	13 (8,8 %)	$> 0,05$
СД (n (%))	3 (6,8 %)	8 (5,4 %)	$> 0,05$
ГБ (n (%))	8 (18,2 %)	39 (26,5 %)	$> 0,05$
МФА (n (%))	3 (6,8 %)	7 (4,8 %)	$> 0,05$
ОНМК (n (%))	5 (11,4 %)	26 (17,7 %)	$> 0,05$

Характеристика интраоперационного периода

Показатель	Дисфункция БП (группа I)	Сохранная функция БП (группа II)	p
Время ИК (мин)	116,8 ± 22,3	102,9 ± 31,7	0,01
Время ишемии (мин)	83,5 ± 17,9	81,7 ± 22,3	> 0,05
Вмешательства на 2 и более клапанах (n (%))	13 (29,5 %)	21 (14,3 %)	0,02
Осложненное течение п/о периода (n (%))	5 (11,4 %)	26 (17,7 %)	> 0,05
Предшествующие операции (n (%))	9 (20,5 %)	18 (12,2 %)	> 0,05

(табл. 2). Это может быть связано с большим объемом оперативных вмешательств (протезирование двух и более клапанов проведено в 29,5 % случаев в I группе и в 14,3 % – во II группе; $p = 0,02$), а также большей долей реопераций (20,5 % пациентов I группы и 12,2 % пациентов II группы; $p > 0,05$). Полученные результаты позволяют предполагать, что степень выраженности нарушений местного и системного гомеостаза, а также активность проявлений системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде могут оказывать отрицательное влияние на темпы формирования структурных дисфункций вследствие кальцификации БП.

Для детального изучения механизмов кальцификации БП клапанов сердца, безусловно, необходимо проведение более масштабных проспективных исследований. Однако в настоящей работе нам удалось показать взаимосвязь ряда клинических факторов, характеризующих исходную тяжесть состояния пациента, продолжительность и травматичность первичного хирургического вмешательства с развитием кальциевой дегенерации БП клапанов сердца в отдаленном периоде наблюдения.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Барбараш Л.С., Барбараш Н.А., Журавлева И.Ю. Биопротезы клапанов сердца, проблемы и перспективы. – Кемерово, 1995. – 400 с.
 Barbarash L.S. Barbarash N.A., Zhuravljova I.Yu. Bio-prostheses of valves: problems and prospects. – Kemerovo, 1995. – 400 p. (in Russian)
 2. Bonow R., Carabello B., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48 (3). – P. e1–148

3. Grabenwöger M., Sider J., Fitzal F. et al. Impact of glutaraldehyde on calcification of pericardial bioprosthetic heart valve material // Ann. Thorac. Surg. – 1996. – Vol. 62 (3). – P. 772–777.
 4. Jamieson W.R., Cartier P.C., Allard M. et al. Surgical management of valvular heart disease // Can. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 20, Suppl. E. – P. 7E–120E.
 5. Oakley R., Kleine P., Bach D.S. Choice of prosthetic heart valve in today's practice // Circulation. – 2008. – Vol. 117 (2). – P. 253–256.
 6. Pibarot P., Dumesnil J. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management // Circulation. – 2009. – Vol. 119 (7). – P. 1034–1048.
 7. Rahimtoola S.H. Choice of prosthetic heart valve for adult patients // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – 41. – P. 893–904.
 8. Ruel M., Kulik A., Rubens F.D. et al. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2004. – Vol. 25. – P. 364–370.
 9. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 1072–1080.
 10. Sophie E.P., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification // Circ. Res. – 2011. – Vol. 108. – P. 1381–1391.
 11. Thiene G., Valente M. Anticalcification strategies to increase bioprosthetic valve durability // J. Heart Valve Dis. – 2011. – Vol. 20 (1). – P. 37–44.
 12. Tillquist M., Maddox T. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement // Patient Prefer Adherence. – 2011. – Vol. 5. – P. 91–99.
 13. Van Geldorp M., Jamieson E., Kappetein A.P. et al. Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 137. – P. 881–886.
 14. Vesey J.M., Otto C.M. Complication of prosthetic heart valves // Curr. Cardiol. Rep. – 2004. – Vol. 6. – P. 106–111.

Сведения об авторах

Кузьмина Ольга Константиновна – аспирант Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: Olga_shumilova@mail.ru)

Information about the authors

Kuzmina Olga Konstantinovna – Postgraduate of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Sosnovy blvd, 6, Kemerovo, 650002, e-mail: Olga_shumilova@mail.ru)