

Глушкова Т. В., Овчаренко Е. А., Рогулина Н. В., Клышников К. Ю., Кудрявцева Ю. А., Барбараш Л. С.
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

ДИСФУНКЦИИ ЭПОКСИОБРАБОТАННЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, дисфункция, кальцификация, паннус, первичная тканевая несостоятельность, выживаемость, свобода от дисфункций, свобода от реопераций.

Ссылка для цитирования: Глушкова Т. В., Овчаренко Е. А., Рогулина Н. В., Клышников К. Ю., Кудрявцева Ю. А., Барбараш Л. С. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца. Кардиология. 2019;59(10):49–59.

Резюме

Цель исследования. Сравнительный морфологический анализ причин дисфункции эпоксиобработанных ксеноаортальных и ксеноперикардальных биопротезов клапанов сердца «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн», сравнительная оценка актуарных показателей выживаемости, отсутствия дисфункций и реопераций для пациентов с данными видами биопротезов. **Материалы и методы.** В исследование включены 475 пациентов, оперированных по поводу порока митрального клапана с применением биопротезов «КемКор» (1-я группа, n=211), «ПериКор» (2-я группа, n=126) и «ЮниЛайн» (3-я группа, n=138). Дегенеративные изменения 26 биопротезов, удаленных при реоперациях по поводу дисфункций в митральной позиции (9 – «КемКор», 11 – «ПериКор» и 6 – «ЮниЛайн»), оценивали макроскопически для выявления кальцификатов, перфораций, разрывов и отрывов створок от стоек каркаса, паннуса, фиксации створок биопротеза к каркасу по типу образования спаек. Анализ выживаемости, свободы от дисфункций и реопераций для данных моделей биопротезов осуществлен за период с 01.01.95 по 01.05.17. **Результаты.** В 53,8% случаев эксплантированных биопротезов выявлено формирование паннуса в виде разрастания соединительной ткани с заходом на створки и зарастание створок по стойкам каркаса. Образование спаек в зоне комиссур отмечено в биопротезах «КемКор» и «ПериКор» более чем в 70% случаев, из них в 93% отмечены отрывы створок в комиссуральной зоне. Признаки различной степени кальцификации выявлены в 57,6% случаев. В биопротезах «ПериКор» и «ЮниЛайн» более чем в 50% случаев отмечена кальцификация обшивки каркаса, в 35% случаев во всех моделях протезов отмечены кальцификаты в паннусах. При этом для биопротезов с выявленной кальцификацией в 53,3% случаев дисфункции не были обусловлены отложением кальция. Актуарная выживаемость через 6 лет наблюдения в 1, 2 и 3-й группах составила 73,5, 66,1 и 87,6% соответственно ($p_{1-2}>0,05$; $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$). Актуарный показатель отсутствия повторных операций составил 81,9; 75,0 и 94,2% и отсутствия дисфункции 79,6; 75,0 и 94,2% соответственно ($p_{1-2}>0,05$; $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$). Актуарный показатель отсутствия дисфункции составил 79,6; 75,0 и 94,2% соответственно ($p_{1-2}>0,05$; $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$), отсутствия повторных операций – 81,9; 75,0 и 94,2% соответственно ($p_{1-2}>0,05$; $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$). **Заключение.** В структуре дисфункций исследуемых моделей биопротеза отмечены первичная тканевая несостоятельность, кальцификация и паннус. Конструктивные особенности биопротезов «ЮниЛайн» позволяют избежать образования спаек между створками и каркасом в зоне комиссур и, как следствие, отрыва створок от стоек каркаса. Ксеноперикардальные биопротезы «ЮниЛайн» имеют преимущества перед ксеноаортальными биопротезами «КемКор» и «ПериКор» при оценке выживаемости, свободы от дисфункций и реопераций по данным наблюдения в течение 6 лет.

Glushkova T. V., Ovcharenko E. A., Rogulina N. V., Klyshnikov K. Yu., Kudryavtseva Yu. A., Barbarash L. S.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

DYSFUNCTION PATTERNS OF EPOXY-TREATED TISSUE HEART VALVES

Keywords: bioprosthetic heart valve; dysfunction; calcification; pannus; primary tissue failure; survival; freedom from dysfunction; freedom from reoperation.

For citation: Glushkova T. V., Ovcharenko E. A., Rogulina N. V., Klyshnikov K. Yu., Kudryavtseva Yu. A., Barbarash L. S. Dysfunction Patterns of Epoxy-Treated Tissue Heart Valves. Kardiologia. 2019;59(10):49–59.

SUMMARY

Purpose: to perform comparative morphological analysis of causes of dysfunction of epoxy-treated, xenoaortic and xenopericardial tissues heart valves. **Materials and methods.** We included in this study 475 patients with mitral valve disease who have undergone heart valve replacement with tissue valve: (“KemCor”, n=211 [group 1]; “PeriCor”, n=126 [group 2]; and “UniLine”, n=138 [group 3]). Degenerative changes in 26 tissue valves (n=9 “KemCor”, n=11 “PeriCor”, and n=6 “UniLine”) explanted from the mitral position during the repeat replacement were evaluated macroscopically for the presence of calcifications, perforations, leaflet tears and ruptures, pannus, and leaflet fusion to the stent frame. Analysis of survival, freedom from dysfunction and reoperation of the studied tissue heart valves was performed for the period from January 1, 1995 to March 01, 2017. **Results:** Pannus overgrowth on the stent struts with extension onto the leaflets was seen on 53.8% of explanted tissue valves. “KemCor” and “PeriCor” tissue valves demonstrated

over 70% rate of adhesion formation at the commissure, and in 93% of these cases there were leaflet ruptures at the commissure. Signs of calcification of different grades had 57.6% of specimens. Over 50% of "PeriCor" and "UniLine" tissue valve specimens had calcification at the stent frame. Calcified pannus was noted in 35% of all studied tissue heart valves. Interestingly, dysfunction in 53.3% of the studied tissue heart valves with detected calcification was not associated with calcific deposits. The 6-year actuarial survival for groups I, II and III was 73.5, 66.1 and 87.6%, respectively (group I vs. group II, $p=0.6$; group II vs. group III – $p<0.05$; group I vs. group III – $p<0.05$). The actuarial freedom from reoperation was 81.9%, 75.0% and 94.2%, respectively ($p_{I-II}>0.05$; $p_{II-III}<0.05$; $p_{I-III}<0.05$). The actuarial freedom from dysfunction was 79.6%, 75.0%, and 94.2%, respectively ($p_{I-II}>0.05$; $p_{II-III}<0.05$; $p_{I-III}<0.05$). **Conclusion.** The structure of dysfunctions of the studied tissue heart valves was represented by primary tissue failure, calcification and pannus growth. Specific design of the "UniLine" valve allowed to prevent the formation of adhesions between leaflets and the frame in the commissure buttress area, and as a result leaflet rupture from the stent struts. Xenopericardial "UniLine" tissue valves turned out to be superior to xenoaortic "KemCor" and "PeriCor" tissue valves in terms of survival, freedom from reoperations and dysfunction within the 6-year follow-up.

Information about the corresponding author: Glushkova Tatyana V. – PhD. E-mail: bio.tv@gmail.ru

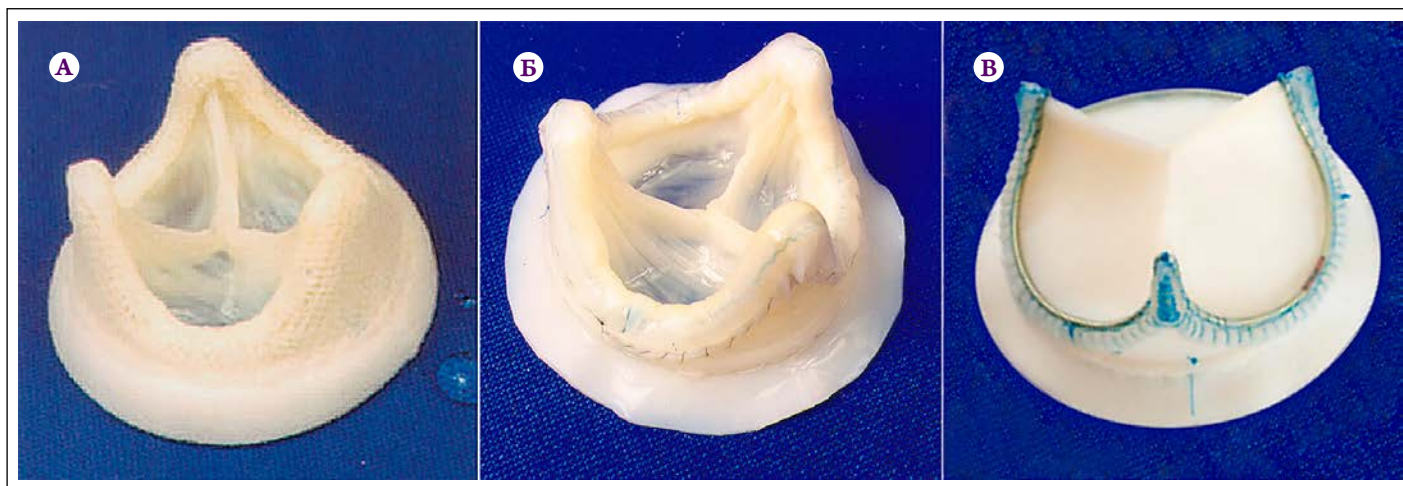
Один из основных показателей эффективности использования биопротезов в хирургической коррекции пороков клапанов сердца – отсутствие повторных операций по причине дисфункции ранее имплантированных. Ежегодно в Российской Федерации выполняют 2 400 операций протезирования клапанов сердца с использованием биологических протезов, при этом 26,4% пациентов нуждаются в проведении повторных операций в связи с развитием дисфункции ранее имплантированных биопротезов [1]. В свою очередь повторные коррекции клапанов проводятся в более старшем возрасте, в связи с чем являются более сложными: из-за усугубления патологии сердца (появление новых клапанных пороков, развитие атеросклероза коронарных сосудов, инфекционного эндокардита, легочной гипертензии, прогрессирования и появления новых сопутствующих заболеваний). Само повторное вмешательство на сердце сопряжено с большим риском смерти и развития осложнений ввиду необходимости повторного доступа в условиях измененной анатомии (развившегося спаечного и рубцового процесса). Это значительно ограничивает область использования биопротезов у молодых пациентов ввиду активного иммунного ответа, а также у пациентов из группы высокого риска. В последние годы данные ограничения частично преодолены за счет технических решений: применения эндоваскулярных методик репротезирования [2], протезов с бесшовным способом фиксации, а также методики операции «клапан-в-клапан» [3], что позволяет снизить риск развития реоперационных осложнений [2, 3]. Еще более обещающими выглядят достижения в области тканевой инженерии – возможность создания клапанного аппарата сердца на основе плюрипотентных стволовых клеток пациента *in vitro* или полимерного клапана *in situ*. Однако пока о широком практическом внедрении подобных технологий говорить не приходится ввиду их недостаточной изученности и неподтвержденной долгосрочной безопасности. Это обуславливает актуальность изучения причин дисфункций биопротезов, цель которого – накопление морфологических, биохими-

ческих, клинических данных о разновидностях дисфункций, что позволит выявить фундаментальные механизмы, лежащие в основе подобных дегенеративных изменений, а также определить пути оптимизации биопротезов.

В настоящее время в НИИ КПССЗ накоплен уникальный опыт клинического применения эпоксиобработанных биопротезов у больных с приобретенными пороками сердца. Первые модели данных биопротезов были созданы в 1991 г., и с тех пор произошла смена трех поколений [4]. Первым внедренным в клиническую практику эпоксиобработанным биопротезом был «КемКор», созданный на основе свиного аортального комплекса, монтированного на асимметричном полипропиленовом каркасе с обшивкой и манжетой из синтетического материала (рис. 1). Клиническое применение имплантации биопротеза «КемКор» началось с 1995 г. В 2001 г. «КемКор» был заменен ксеноаортальным биопротезом «ПериКор», отличающимся обшивкой каркаса и манжетой, изготовленной из ксеноперикарда. Данная модификация биопротезов была направлена на снижение риска развития протезного эндокардита (показано снижение риска развития инфекционного эндокардита в раннем послеоперационном периоде в 3,8 раза [5]). Создание нового биопротеза «ЮниЛайн» на основе ксеноперикарда было определено общемировым трендом того времени, поскольку подобные протезы были более технологически совершенны, унифицированы, а также обеспечивали лучшие гемодинамические показатели [4, 6, 7]. Кроме того, в экспериментах *in vivo* на модели подкожной имплантации крысам было показано, что фрагмент стенки свиной аорты – элемент ксеноаортальных протезов, имеет большую подверженность к кальцификации [8]. Створки биопротеза, изготовленные из бычьего перикарда, монтировали на низкопрофильный композитный каркас из нитинола и полипропилена [6]. Применение данного протеза в клинической практике началось в 2009 г. [4].

Результаты ретроспективного анализа позволяют сделать вывод, что в целом имплантация ксеноаортальных биопротезов «КемКор» и «ПериКор», а также ксено-

Рисунок 1. Биопротезы на основе ксеногенного материала, консервированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля



А – «КемКор»; Б – «ПериКор»; В – «ЮниЛайн».

перикардиальных биопротезов «ЮниЛайн» в митральную позицию обеспечивает возможность адекватно корригировать нарушения внутрисердечной гемодинамики у пациентов с приобретенными пороками сердца [6]. В то же время наличие дисфункции данных биопротезов подчеркивает актуальность исследований, направленных на выявление причин дегенеративных изменений биопротезов для формирования расширенного представления о механизме развития дисфункции. Кроме того, подобные исследования в отношении протезов, консервированных диглицидиловым эфиром этиленгликоля, практически не представлены в литературе.

Цель исследования: сравнительный морфологический анализ причин дисфункции эпоксиобработанных ксеноаортальных и ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн», сравнительная оценка актуарных показателей выживаемости, отсутствия дисфункций и реопераций для пациентов с данными видами биопротезов.

Материалы и методы

В исследование включены 475 пациентов, оперированных по поводу порока митрального клапана с применением указанных биологических протезов в НИИ КПССЗ в период с 01.01.95 по 01.05.17. Пациенты 1-й группы оперированы с использованием биопротеза «КемКор» (n=211), 2-й группы – биопротеза «ПериКор» (n=126), 3-й группы – биопротеза «ЮниЛайн» (n=138).

Критерии исключения: возраст моложе 18 лет; наличие протеза в аортальной позиции; биопротезы, фрагментированные при извлечении (например, при репротезировании по методике «клапан-в-клапан»).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В исследование включены пациенты, подписавшие информированное согласие.

Возраст пациентов на момент первичной операции в группе биопротезов «КемКор» составил 51 (40; 55) год, «ПериКор» – 59 (54; 64) лет, «ЮниЛайн» – 57 (55; 65) лет.

Клинико-функциональная характеристика пациентов и показатели госпитального этапа наблюдения представлены в табл. 1.

В структуре этиологии порока во всех группах пациентов преобладала ревматическая болезнь сердца (от 66,6 до 82%). Исходно группы не различались по числу пациентов с фибрилляцией предсердий и острым нарушением мозгового кровообращения. Во всех группах достоверно чаще имплантировали протез 30-го типоразмера (более чем в 50% случаев).

В 1-й группе до операции было достоверно больше мужчин и пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA. Во 2-й группе ранее было выполнено достоверно больше операций закрытой митральной комиссуротомии, в 3-й группе – чрескожных коронарных вмешательств до коррекции клапанного порока. Средний возраст пациентов был старше в 3-й группе, в связи с чем в структуре сопутствующих заболеваний чаще встречались гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий и инфаркт миокарда в анамнезе, что обусловило большее число вмешательств, дополненных реваскуляризацией миокарда. Наиболее часто протезирование митрального клапана в 3-й группе дополняли пластикой, а во 2-й группе – протезированием трикуспидального клапана. Радиочастотная абляция предсердий и ушивание ушка левого предсердия достоверно чаще выполнялись в 3-й группе. Время искусственного кровообращения было достоверно больше в 3-й группе (см. табл. 1).

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов

Показатель	1-я группа («КемКор»; n=211)	2-я группа («ПериКор»; n=126)	3-я группа («ЮниЛайн»; n=138)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Возраст, годы (среднее±SD минимум – максимум)	47,5±7,2 18–73	54,6±5,4 25–72	65,9±5,2 27–78	0,050	0,001	0,001
Мужчины	93 (44,1)	42 (33,3)	37 (26,8)	0,060	0,001	0,100
Причина порока:						
• РБС	173 (82)	98 (77,8)	92 (66,6)	0,200	0,050	0,100
• ССТД	16 (7,5)	17 (13,5)	14 (10,2)	0,300	0,500	0,500
• ИЭ первичный	15 (7,0)	9 (7,1)	8 (5,8)	0,880	0,500	0,500
• ИЭ вторичный	4 (2,0)	1 (0,8)	1 (0,7)	0,100	0,100	0,900
• дегенеративный порок	1 (0,5)	1 (0,8)	22 (16,0)	0,400	0,001	0,001
• врожденный порок сердца	1 (0,5)	–	1 (0,7)	0,060	0,880	0,001
ХСН III–IV ФК	182 (86,3)	95 (75,4)	99 (71,7)	0,050	0,200	0,050
Сопутствующая патология:						
• гипертоническая болезнь	38 (18,0)	40 (31,8)	83 (60,1)	0,050	0,001	0,001
• сахарный диабет	11 (5,2)	8 (6,4)	18 (13,0)	0,200	0,050	0,040
• хроническая почечная недостаточность	6 (2,8)	3 (2,4)	6 (4,3)	0,500	0,080	0,060
• ХОБЛ	17 (8,1)	10 (8,0)	13 (9,4)	0,850	0,500	0,500
• значимое поражение коронарных артерий	3 (1,5)	5 (4,0)	23 (16,7)	0,100	0,001	0,002
• инфаркт миокарда	7 (3,3)	13 (10,3)	15 (10,9)	0,002	0,002	0,750
Фибрилляция предсердий	134 (63,5)	76 (60,3)	92 (66,7)	0,500	0,550	0,500
ОНМК	18 (8,5)	15 (11,9)	13 (9,4)	0,500	0,500	0,500
Фракция выброса левого желудочка, % (среднее±SD)	56±3,0	55,4±3,5	55,0±5,1	0,750	0,950	0,900
Предшествующие операции на сердце:						
• ЗМК	28 (3,8)	14 (11,1)	11 (7,9)	0,050	0,004	0,080
• ОМК	3 (1,5)	–	1 (0,7)	0,200	0,100	0,100
• АКШ	2 (1,0)	2 (1,6)	2 (1,4)	0,500	0,003	0,800
• ЧКВ	2 (1,0)	–	6 (4,3)	0,450	0,500	0,050
Сопутствующие вмешательства:						
• пластика ТК	37 (17,5)	41 (32,5)	69 (50,0)	0,050	0,001	0,004
• протезирование ТК	16 (7,6)	12 (9,5)	2 (1,4)	0,500	0,020	0,005
• радиочастотная абляция	3 (1,5)	19 (15,1)	38 (27,5)	0,005	0,001	0,050
• ушивание ушка левого предсердия	20 (10,0)	6 (4,8)	36 (26,1)	0,080	0,002	0,001
• АКШ	4 (2,0)	3 (2,4)	19 (13,8)	0,800	0,005	0,005
• количество шунтов	5	3	28	0,500	0,001	0,001
• ЧКВ	–	5 (4,0)	–	–	–	–
Время искусственного кровообращения, мин (среднее±SD минимум – максимум)	107,7±15,0 87–157	105,9±12,1 60,0–200,0	120,1±20,0 60–316	0,700	0,050	0,050
Время пережатия аорты, мин (среднее ± SD минимум – максимум)	81,9±9,1 62–9,1	85,4±7,5 45,0–165,0	82,7±8,0 41–158	0,200	0,100	0,080
Выписано из стационара	194 (91,9)	124 (98,4)	132 (95,7)	0,075	0,100	0,500

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. SD – стандартное отклонение; РБС – ревматическая болезнь сердца; ССТД – синдром соединительнотканной дисплазии; ИЭ – инфекционный эндокардит; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЗМК – закрытая митральная комиссуротомия; ОМК – открытая митральная комиссуротомия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ТК – трикуспидальный клапан.

Макроскопический анализ эксплантированных биопротезов

Проведена макроскопическая оценка каждого биопротеза, удаленного при реоперациях по поводу дисфункции в митральной позиции, для выявления кальцификатов, перфораций, разрывов, отрывов створок от стоек каркаса, паннуса, сращения створок биопротеза с каркасом

в зоне комиссур по типу образования спайки. Признаки бактериального эндокардита не учитывали, поскольку типирование бактериальной флоры на поверхности протезов не было выполнено в момент их иссечения.

Макроскопически изучено 26 биопротезов: 9 – «КемКор» со сроком функционирования 145 (136; 152) мес; 11 – «ПериКор», срок функционирования кото-

рых составил 85 (72; 96) мес; 6 биопротезов «ЮниЛайн» со сроком функционирования 58 (11; 64) мес. В группе «КемКор» отмечен достоверно больший срок функционирования ($p=0,02$), обусловленный большей длительностью присутствия на рынке данных изделий.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с применением программы Statistica 10.0. Нормальность распределения признака и оценка различий количественных признаков проведены с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественных показателей данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, минимум и максимум. Различия между группами оценивали с помощью критерия t Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Различия оценивали с помощью критерия U Манна–Уитни. При сравнении вклада различных дегенеративных изменений биоматериала в структуру дисфункций биопротезов использовали критерий χ^2 .

Основными критериями оценки результатов применения протезов клапанов сердца в отдаленном периоде являются показатели выживаемости, отсутствие дисфункции биопротезов и реопераций. Для оценки актуарных показателей выживаемости, отсутствия дисфункции биопротеза и повторных операций использован метод Каплана–Мейера. Учитывая сроки применения исследуемых биопротезов в кардиохирургии, длительность наблюдения для групп с биопротезами составила: «КемКор» – 17 лет, «ПериКор» – 12 лет, «ЮниЛайн» – 6 лет. Различия между сравниваемыми группами по данным показателям оценивали с помощью критерия Гехана при парном сравнении выборок, используя данные 6-летнего наблюдения. Результаты исследования рассматривали как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты

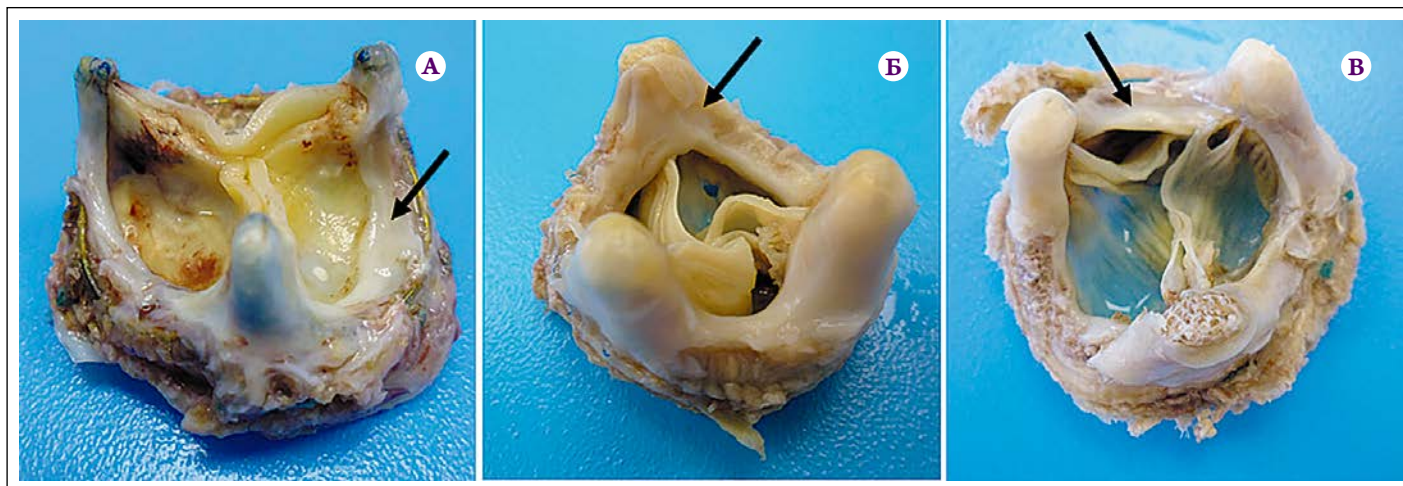
Макроскопический анализ эксплантированных биопротезов

По результатам макроскопического исследования во всех моделях биопротезов в той или иной степени наблюдали образование плотной соединительнотканной капсулы на каркасе. В 53,8% случаев эксплантированных биопротезов выявлено формирование паннуса в виде разрастания соединительной ткани с распространением на створки биопротеза и зарастание створок по стойкам каркаса (рис. 2). Разрастание соединительной ткани с распространением на створки отмечено в группе с протезами «КемКор» в 4 из 9 случаев (44,4%), «ПериКор» – в 3 из 11 (27,3%), «ЮниЛайн» – в 3 из 6 (50%). Зарастание соединительной тканью створок по стойкам каркаса выявлено в 50% исследуемых биопротезов. При этом отмечено, что с желудочковой стороны биопротеза паннус формируется более массивный, в то время как с приточного отдела паннус имеет большую площадь захода на створки. В модели биопротезов «КемКор» отмечен один случай фиксации свободного края створки к каркасу с образованием «кармана» (см. рис. 2).

В ходе исследования отмечено, что в биопротезах с зарастанием соединительной тканью створок по стойкам каркаса перфорации створок присутствуют в 10 (76,9%) из 13, в то время как в биопротезах без данного эффекта перфорации отмечены только в 3 (23,1%) случаях из 13. Перфорации с одинаковой частотой были локализованы в куполе, основании створок, в зоне комиссур и зоне кооптации.

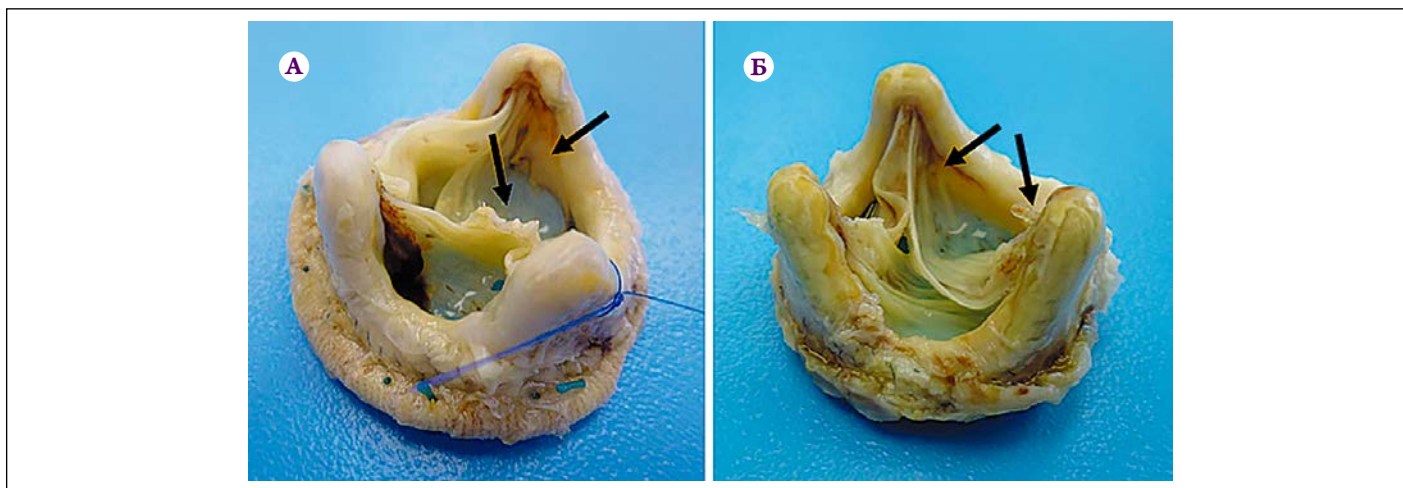
Образование спаек в зоне комиссур в биопротезах «КемКор» и «ПериКор» отмечено в 77,8 и 70% случаев соответственно (рис. 3). В свою очередь 93% данных биопротезов имели отрывы створок в зонах комиссур, приводящие к регургитации на клапане. Отрывы, как правило,

Рисунок 2. Эксплантированные биопротезы (вид со стороны выводного отдела)



А – «ЮниЛайн»; Б – «ПериКор»; В – «КемКор». Паннус с распространением на створки, зарастанием створок по стойкам каркаса и фиксация свободного края створки к каркасу собственной соединительной тканью реципиента указаны стрелками.

Рисунок 3. Эксплантированные биопротезы



А – «КемКор»; Б – «ПериКор». Фиксация створок к каркасу и отрыв створок в зоне комиссур указаны стрелками.

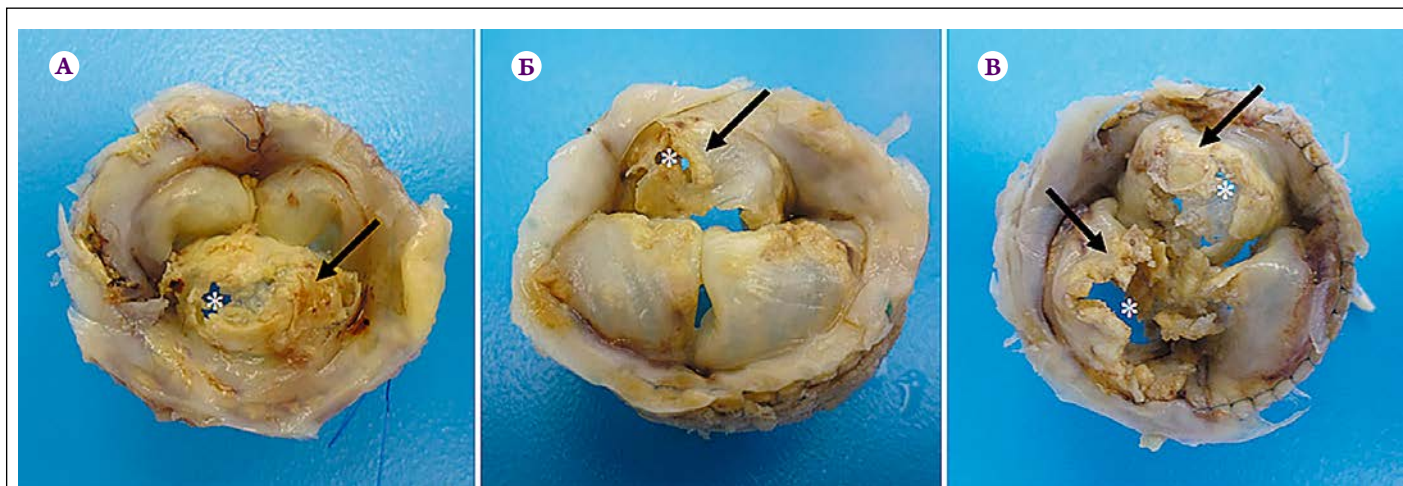
были локализованы в комиссуральной зоне, расположенной напротив фиксированного соединительной тканью участка створки, либо по границе данного фрагмента, когда спаечному процессу были подвержены обе комиссуральные зоны одной створки. В модели биопротезов «ЮниЛайн» не выявлено ни одного случая образования спаек в зоне комиссур.

Признаки кальцификации различной степени – от единичных конгломератов размером не более 2 мм до тотальной кальцификации, занимающей большую часть биоматериала, – отмечены в 15 (57,6%) из 26 биопротезов. Важно отметить, что в биопротезах с выявленной кальцификацией в 53,3% случаев дисфункции не были обусловлены отложением кальция. В данных протезах признаки кальцификации были отмечены в обшивке каркаса или в паннусах, кальцификаты, выявленные в створках, были незначительного размера, не имели локализационной связи с перфорациями и не являлись причиной

стенозирующего эффекта. В биопротезах «ПериКор» и «ЮниЛайн» более чем в 50% случаев отмечена кальцификация обшивки каркаса, изготовленной из свиного или телячьего перикарда. Данная кальцификация не была ассоциирована с кальцификацией створок и не имела с ней локализационной связи. В отдельных случаях отмечена кальцификация обшивки каркаса без наличия кальция в створчатом аппарате. В биопротезах «КемКор» кальцификация обшивки каркаса не выявлена, так как материал, используемый для обшивки, является синтетическим. В 35% случаев для всех моделей протезов кальцификаты были отмечены и в паннусах, которые, подобно кальцификатам обшивки каркаса, не оказывали критического влияния на функциональные характеристики биопротеза.

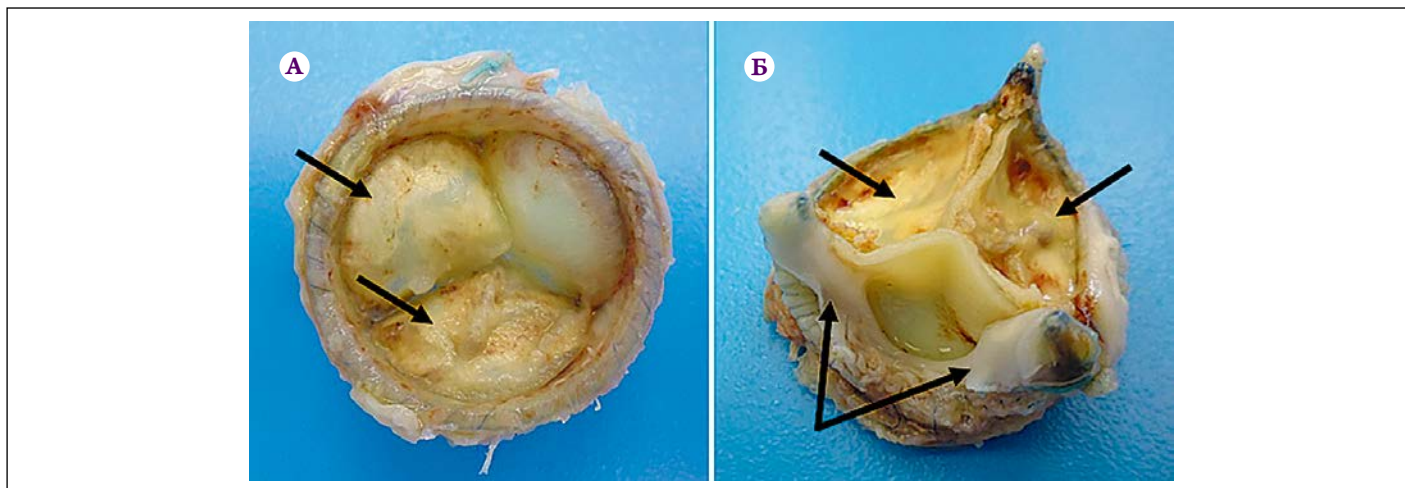
Во всех моделях биопротезов при наличии кальцификации в 85% случаев зоной поражения была комиссуральная часть створки. В биопротезах «ПериКор»

Рисунок 4. Эксплантированные биопротезы клапана сердца



Стрелками указаны кальцификаты, звездочками – перфорации.

Рисунок 5. Эксплантированный биопротез «ЮниЛайн» (А, Б)



В структуре дисфункции массивные кальцификаты и паннус с фиксацией свободного края створки к каркасу собственной соединительной тканью реципиента (указано стрелками).

и «ЮниЛайн» кальцификаты створчатого аппарата в равной степени были расположены в основании, куполе створок и зоне кооптации. В модели «КемКор» купол и основание створок были подвержены кальцификации в большей степени, чем зона кооптации. Кальцификация свободного края была характерна только в биопротезах «ЮниЛайн». В 75% случаев перфорации створок были сопряжены с кальцинированными участками (рис. 4).

В 83,3% случаев выявлено утолщение створок в участках без признаков кальцификации. В биопротезах «КемКор» и «ПериКор» утолщения были отмечены преимущественно в зоне кооптации, в «ЮниЛайн» – по всей площади створки, за исключением основания. Утолщение свободного края створки в биопротезах «ЮниЛайн», как правило, было сопряжено с его разрыхлением. В 7 из 26 исследованных биопротезов отмечена деформация каркаса, в 2 случаях наблюдали захлест лигатурного шва на стойку каркаса.

На основании полученных результатов были сформированы 3 группы по вкладу кальцификации, паннуса и первичной тканевой несостоятельности (ПТН) без кальцификации в процесс формирования дисфункции биопротеза. В группу с кальцификацией вошли биопротезы, в которых образованные кальцификаты стали основной причиной дегенеративных изменений ткани и, как следствие, дисфункции протеза. В данной группе кальцификаты либо занимали большую площадь створчатого аппарата, приводя к стенозирующему эффекту, либо (крупные кальцификаты) располагались в местах перфораций, разрывов и отрывов створок. В группу биопротезов «кальцификация–паннус» вошли образцы с массивным разрастанием паннуса и наличием массивного кальцификата, и так как определить, что было более значимо, в процессе развития дисфункции не представлялось воз-

можным, данные протезы были объединены в отдельную группу (рис. 5).

В группу с ПТН без кальцификации были включены биопротезы, имеющие в структуре дисфункции отрывы, разрывы, перфорации и утолщение створок. В данную группу также были отнесены биопротезы, имеющие в структуре створок отложения кальция размером менее 3 мм в виде разрозненных конгломератов, не связанных с перфорациями и отрывами створок, а также кальцификаты в обшивке каркаса и паннуса в районе каркаса, не являющиеся фатальными в дегенеративных изменениях биопротеза. Отсутствие достоверных различий по вкладу указанных причин дисфункции биопротезов «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн» ($p=0,5$) позволило объединить данные биопротезы в единую группу (рис. 6).

Полученные данные демонстрируют, что кальцификация в чистом виде занимает 23,1% от общего числа дисфункций эпоксиобработанных биопротезов, такой же процент дисфункций отмечен для массивной кальци-

Рисунок 6. Долевое распределение причин дисфункций эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца

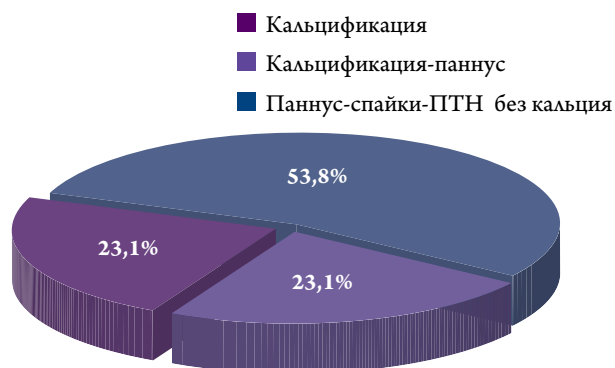
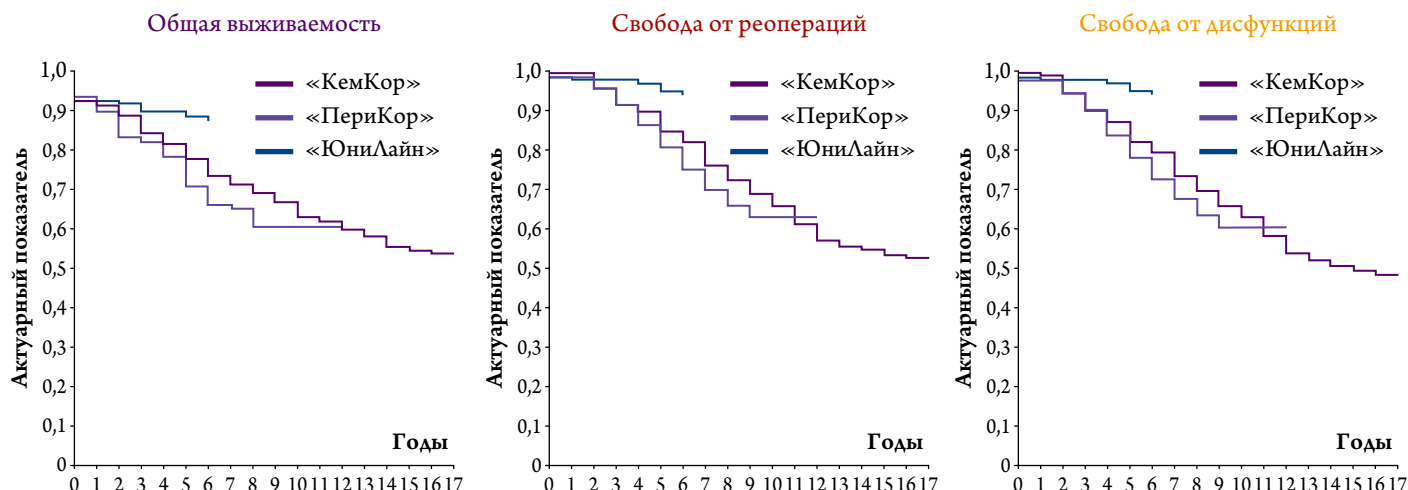


Рисунок 7. Актуарная показатели выживаемости, отсутствия дисфункций и реопераций в зависимости от модели биопротеза



фикации в совокупности с паннусом и в 53,8% случаев для биопротезов, удаленных по причине дисфункций в митральной позиции, кальцификация не являлась значимым дегенеративным изменением ткани.

Результаты применения эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца

Актуарные показатели общей выживаемости, отсутствия дисфункций и повторных операций относительно всего срока наблюдения в зависимости от модели использованного биопротеза представлены на рис. 7.

Через 6 лет наблюдения актуарная выживаемость в группах пациентов с биопротезами «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн» составила 73,5, 66,1 и 87,6% соответственно, со статистически значимыми различиями между 1–3-й и 2–3-й группами ($p < 0,05$). Актуарный показатель свободы от дисфункций в группах наблюдения составил 79,6, 75,0 и 94,2% соответственно ($p_{1-2}=0,89$; $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$). Аналогичный показатель свободы от реопераций составил 81,9, 75,0 и 94,2% соответственно ($p_{1-2}=0,71$; $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$). Таким образом, установлено, что группы пациентов с биопротезами «КемКор» и «ПериКор» не имеют статистически значимых различий по актуарным показателям выживаемости, отсутствия дисфункций и повторных операций по данным 6-летнего наблюдения после операции. Группа пациентов с биопротезами «ЮниЛайн», напротив, ста-

тистически значимо отличается по данным показателям от групп с биопротезами «КемКор» и «ПериКор».

Линеаризованные показатели летальности, частоты повторных операций и дисфункций в группах пациентов с биопротезами «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн» представлены в табл. 2.

По соотношению линеаризованного показателя реоперации и дисфункции к летальности также отмечено преимущество биопротезов «ЮниЛайн» в сравнении с ксеноаортальными аналогами.

В целом актуарные и линеаризованные показатели продемонстрировали более высокую выживаемость и более низкий риск развития дисфункций и повторных операций у реципиентов биологических протезов «ЮниЛайн».

Обсуждение

Замена пораженного клапана сердца протезом зачастую является единственной возможностью коррекции приобретенных пороков сердца. С учетом преимуществ и недостатков механических и биологических протезов выбор хирурга не прост. Один из основных факторов, лимитирующих более широкое распространение биопротезов, – их ограниченный срок службы. По данным настоящего исследования, по актуарным и линеаризованным показателям выживаемости, отсутствия дисфункций и повторных операций через 6 лет наблюдения, очевид-

Таблица 2. Линеаризованные показатели в группах пациентов с биопротезами «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн»

Показатель	1-я группа («КемКор»)	2-я группа («ПериКор»)	3-я группа («ЮниЛайн»)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Объем наблюдения, пациенто-лет	2225,8	918,1	433,9	–	–	–
Летальность, %/пациенто-лет	3,6	5,2	2,5	0,002	0,050	0,001
Дисфункции, %/пациенто-лет	4,9	5,3	2,07	0,300	0,005	0,001
Повторные операции, %/пациенто-лет	4,5	5,0	2,07	0,500	0,005	0,001

но явное преимущество ксеноперикардального биопротеза «ЮниЛайн» перед ксеноаортальными аналогами «КемКор» и «ПериКор». Кроме того, биопротезы «ЮниЛайн» демонстрируют сопоставимые показатели отсутствия дисфункции в сравнении с зарубежными аналогами: Carpentier-Edwards Perimount; Hancock 2, при этом ксеноаортальные эпоксиобработанные биопротезы по данному показателю уступают ГА-обработанным аналогам [7, 9]. По актуарному показателю отсутствия повторных операций эпоксиобработанные биопротезы не уступают перикардальному биопротезу Ionescu-Shiley [10]. Преимущества биопротеза «ЮниЛайн» перед ксеноаортальными аналогами могут быть связаны как с большей циклостойкостью, благодаря особенностям конструкции и свойств ксеноперикарда [4, 8], так и особенностью иммунного статуса у более молодых пациентов с биопротезами «КемКор» и «ПериКор».

При этом схожий характер причин дисфункций эпоксиобработанных ксеноаортальных и ксеноперикардального биопротезов с учетом их конструктивных особенностей и используемого материала может быть свидетельством весомого вклада консерванта в дегенеративные изменения биоматериала. Для всех моделей биопротезов, использованных в исследовании, в структуре причин дисфункций были отмечены общепризнанные дегенеративные изменения, такие как кальцификация и ПТН [4, 11]. Кроме того, в структуре дисфункций эпоксиобработанных биопротезов отмечен паннус, представляющий собой соединительную ткань реципиента, которая при чрезмерном разрастании заходит на структуры протеза. В структуре паннуса, как правило, отмечают коллагеновые волокна, фибробласты и миофибробласты [12–14]. В литературе паннус в основном описан как причина дисфункций механических протезов и биопротезов первого поколения, консервированных глутаровым альдегидом (Carpentier – Edwards и Ionescu-Shiley) [12, 13]. При этом исследователи отмечают как негативный, так и позитивный вклад паннуса в функционирование биопротеза [11–13]. Изначально образование собственной соединительной ткани пациента в месте установки биопротеза – это естественная реакция организма, обусловленная, с одной стороны, оперативным вмешательством с иссечением естественного клапана, которая через воспалительную реакцию приводит к закрытию раневой поверхности, герметизирующей линию шва, а также закрывающей манжету с образованием атромбогенной поверхности между тканями реципиента и протеза [14, 15]; с другой стороны, реакцией на сам биопротез как на инородное тело в виде инкапсуляции, которая со временем может быть подвержена инволюции [16]. Однако в ряде случаев неконтролируемое разрастание соединительной ткани реципиента с ее распространением на структуры протеза, как показа-

но в настоящем исследовании, так и по данным литературы, приводило к нежелательным последствиям, занимая определенное место в структуре дисфункций. Массивное разрастание паннуса с выводной стороны было сопряжено с уменьшением эффективной площади отверстия биопротеза, а формирование на створках с приточной стороны придавало створкам дополнительную жесткость, ограничивая их функциональность [12, 13].

Основное отличие в структуре причин дисфункций биопротеза «ЮниЛайн» от ксеноаортальных аналогов – отсутствие фиксации створок биопротеза к каркасу в области комиссур по типу образования спайки, что вероятнее всего, связано с конструктивными особенностями данной модели биопротеза. Фиксация створок к каркасу может быть результатом повреждения поверхности створок или следствием воспалительного процесса. И так как створки ксеноаортальных биопротезов в период систолы имеют большую площадь контакта с каркасом, то они с большей вероятностью подвержены фиксации створок к каркасу в результате спаечного процесса. Более выраженные дегенеративные изменения биопротезов «КемКор» в виде паннуса, перфораций и отрывов створок могут быть результатом более длительного функционирования данных биопротезов, включенных в настоящее исследование, а также более выраженной реакцией организма на имплантацию вследствие более молодого возраста данной группы пациентов на момент первичной операции.

Расположение кальцификатов в зонах наибольшей деформации (комиссуральная зона, основание и купол створок) указывает на вклад механического напряжения в процессы кальцификации. Однако присутствие кальцификатов в обшивке каркаса и в паннусах, где биоматериал не испытывал ни существенной деформации, ни сдвигового напряжения в условиях кровотока, подтверждают теорию вклада напряжения в процесс кальцификации как катализатора, ускоряющего данный процесс, но не являющегося первопричиной образования кальцификата [17]. Высокий процент перфораций и разрывов, не связанных с кальцификацией в протезах с фиксированными створками в комиссуральной зоне и по стойкам каркаса, является следствием снижения подвижности данных створок, с последующим перераспределением на них напряжения при работе протеза и, как результат, разрушение коллагенового матрикса в местах повышенного напряжения. В то же время следует отметить, что ассоциация перфораций створок с кальцинированными участками зачастую связана не только с повышением напряжения на створках вследствие увеличения жесткости кальцинированного участка, но и с повышением хрупкости данного участка в результате замещения органической составляющей фосфатами кальция [18].

Образование паннуса с распространением на структуры биопротеза, в том числе зарастание соединительной тканью створок по стойкам каркаса, образование спаек в комиссуральной зоне, кальцификация – все это приводит к повышению напряжения в материале биопротеза, и, как следствие, изменению его гидродинамических показателей, гемодинамическому стрессу и еще большему повышению напряжения на створках. Все перечисленное в последующем неизбежно приводит к разрушению биоматериала, и как следствие, дисфункции протеза.

Данные по структуре дисфункций биопротезов в дальнейшем могут стать основой стратегии по увеличению срока функционирования данного типа изделия, путем модификации процесса химической стабилизации биоматериала, используемого для их производства, модернизации конструкции протезов и тактики ведения пациентов с биопротезами. Однако с целью лучшего понимания причин дисфункций биопротезов клапанов сердца необходимо углубленное изучение механизмов дегенеративных изменений биологической ткани протеза.

Выводы

1. Ксеноаортальные и ксеноперикардимальные биопротезы «КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн», консервированные диглицидиловым эфиром этиленгликоля, имеют схожую структуру дегенеративных изменений, являющихся причинами их дисфункций. В структуре дисфункций всех моделей биопротезов отмечены кальцификация, первичная тканевая несостоятельность без признаков кальцификации и паннус.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bokeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery-2015. Disease and congenital anomalies of circulatory system. -M.: A.N. Bakoulev SCCS; 208 p. [Russian: Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия - 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. - 208с]. ISBN 978-5-7982-0367-3
2. Daubert MA, Weissman NJ, Hahn RT, Pibarot P, Parvataneni R, Mack MJ et al. Long-Term Valve Performance of TAVR and SAVR. JACC: Cardiovascular Imaging. 2017;10(1):15–25. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.004
3. Barbarash L.S., Stasev A.N., Kokorin S.G., Rutkovskaya N.V., Sizova I.N. Immediate results of mitral valve-in-valve implantation for bioprosthetic valve dysfunction. Circulation pathology and cardiac surgery. 2015;19(2):36–41. [Russian: Барбараш Л.С., Стасев А.Н., Кокорин С.Г., Рутковская Н.В., Сизова И.Н. Непосредственные результаты имплантации «клапан-в-клапан» при дисфункциях биопротезов в митральной позиции. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(2):36-41]
4. Kudryavtseva Yu.A. Bioprosthetic heart valves. From idea to clinical use. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;4:6–16. [Russian: Кудрявцева Ю.А. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;4:6-16]

2. Конструктивные особенности ксеноперикардимальных биопротезов «ЮниЛайн» позволяют избежать образования спаек между створками и каркасом в зоне комиссур и, как следствие, отрыва створок от стоек каркаса, однако в структуре дегенеративных изменений данных протезов выявлены кальцификация и разрыхление свободного края.
3. Кальцификации подвержены все биоматериалы в составе биопротеза, а также собственная соединительная ткань, сформированная на элементах биопротеза в процессе его функционирования в организме пациента.
4. Первичная тканевая несостоятельность, паннус и комиссуральные спайки в совокупности занимают больший процент в структуре дисфункций эпоксиобработанных биопротезов, чем кальцификация.
5. Эпоксиобработанные ксеноперикардимальные биопротезы «ЮниЛайн» через 6 лет наблюдения демонстрируют достоверно большую выживаемость пациентов, отсутствие реопераций и дисфункций в сравнении с ксеноаортальными аналогами «КемКор» и «ПериКор».

Финансирование исследования

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Конфликт интересов отсутствует.

5. Karas'kov A.M., Astapov D.A., Zheleznev S.I., Semenova E.I. KemCor and PeriCor bioprostheses for atrioventricular positions. Network scientific publication "Medicine and education in Siberia." 2012;2. [Russian: Караськов А.М., Астапов Д.А., Железнев С.И., Семенова Е.И. Биологические протезы «КемКор» и «ПериКор» в атриовентрикулярных позициях сердца. Сетевое научное издание «Медицина и образование в Сибири». 2012;2. Доступно на: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=693]
6. Stasev A.N., Odarenko Yu.N., Rutkovskaya N.V., Zhuravleva I. Yu., Barbarash L.S. Comparison analysis of short-term outcomes following the implantation of xenoaortic and xenopericardial epoxy-treated bioprosthesis in the mitral position. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013;4:12–6. [Russian: Стасев А.Н., Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С. Сравнительная характеристика ближайших результатов применения ксеноаортальных и ксеноперикардимальных эпоксиобработанных биопротезов в митральной позиции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;4:12-6]
7. Guo H, Lu C, Huang H, Xie B, Liu J, Zheng S et al. Long-Term Clinical Outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount Pericardial Bioprosthesis in Chinese Patients with Single or Multiple Valve

- Replacement in Aortic, Mitral, or Tricuspid Positions. *Cardiology*. 2017;138(2):97–106. DOI: 10.1159/000471478
8. Zhuravleva I.Yu., Glushkova T.V., Veremeiev A.V., Khryachkova O.N., Loseva S.V., Barbarash L.S. The use of aminodiphosphonate for the prevention of calcification of epoxy-treated bioprostheses. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2010;2:18–21. [Russian: Журавлева И.Ю., Глушкова Т.В., Веремеев А.В., Хрячкова О.Н., Лосева С.В., Барбараш Л.С. Применение аминодифосфоната для профилактики кальцификации эпоксиобработанных биопротезов. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010;2:18–21]
9. Bottio T, Thiene G, Pettenazzo E, Ius P, Bortolotti U, Rizzoli G et al. Hancock II bioprosthesis: A glance at the microscope in mid-long-term explants. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;126(1):99–105. DOI: 10.1016/S0022-5223(03)00131-4
10. Chan V, Malas T, Lapierre H, Boodhwani M, Lam B-K, Rubens FD et al. Reoperation of Left Heart Valve Bioprostheses According to Age at Implantation. *Circulation*. 2011;124(11 Suppl 1):S75–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011973
11. Karas'kov A.M., Zheleznev S.I., Nazarov V.M., Lavinyukov S.O., Larionov P.M., Bogachev-Prokofiev A.V. et al. Clinical and morphological alterations in the dysfunction of biological heart prostheses. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2006;2:21–6. [Russian: Караськов А.М., Железнев С.И., Назаров В.М., Лавинюков С.О., Ларионов П.М., Богачев-Прокофьев А.В. и др. Клинико-морфологические изменения при дисфункциях биологических протезов сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2006;2:21–6]
12. Oda T, Kato S, Tayama E, Fukunaga S, Akashi H, Aoyagi S. Pannus overgrowth after mitral valve replacement with a Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *Journal of Artificial Organs*. 2009;12(1):55–7. DOI: 10.1007/s10047-008-0445-0
13. Butany JW, Kesarwani R, Yau TM, Singh G, Thangaroopan M, Nair V et al. The Role of Pannus in the Longevity of an Ionescu-Shiley Pericardial Bioprosthesis. *Journal of Cardiac Surgery*. 2006;21(5):505–7. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2006.00286.x
14. Gellis L, Baird CW, Emani S, Borisuk M, Gauvreau K, Padera RF et al. Morphologic and histologic findings in bioprosthetic valves explanted from the mitral position in children younger than 5 years of age. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;155(2):746–52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.091
15. Mazzarella G, Bianco A, Lucariello A, Savarese L, Fiumarella A, Cerasuolo F et al. Cardiovascular prosthetic surgery: an analysis of cellular and molecular patterns underlying valve implantation failure. In *Vivo* (Athens, Greece). 2012;26(2):271–5. PMID: 22351669
16. Anderson JM. Biological Responses to Materials. *Annual Review of Materials Research*. 2001;31(1):81–110. DOI: 10.1146/annurev.matsci.31.1.81
17. Halevi R, Hamdan A, Marom G, Mega M, Raanani E, Haj-Ali R. Progressive aortic valve calcification: Three-dimensional visualization and biomechanical analysis. *Journal of Biomechanics*. 2015;48(3):489–97. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.004
18. Pukhov D.E., Vasilev S.V., Zotov A.S., Ilin M.V., Rudy A.S. Micromorphology, composition and localization habits of mineral deposits of aortal valve cusps according to the scanning electron microscopy and X-ray diffractometry. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2014;9(1):23–30. [Russian: Пухов Д.Э., Васильев С.В., Зотов А.С., Ильин М.В., Рудый А.С. Микроморфология, состав, особенности локализации минеральных отложений створок аортальных клапанов по данным сканирующей электронной микроскопии и рентгенодифракционного анализа. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2014; 9(1):23–30]

Поступила 10.01.19 (Received 10.01.19)