

На правах рукописи

Халивопуло Иван Константинович

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА В МИТРАЛЬНОЙ ПОЗИЦИИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ «КЛАПАН-В-КЛАПАН»
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Кемерово – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Евтушенко Алексей Валерьевич

Официальные оппоненты:

Комаров Роман Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), институт профессионального образования, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии

Железнев Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением приобретенных пороков сердца, главный научный сотрудник центра новых хирургических технологий

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск.

Защита состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.175.01, созданного при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», по адресу: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте <http://kemcardio.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Трубникова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Клапанная болезнь – тяжелое структурное заболевание сердца, характеризующееся прогрессирующим течением и при естественном прогрессировании неизбежно приводящее к инвалидизации и/или смерти пациентов [Gammie J.S. et al., 2018]. Хирургическое вмешательство является высокоэффективным средством, улучшающим качество жизни и продлевающим её продолжительность при клапанной болезни сердца [ESC/EACTS 2017]. Методом выбора является замещение пораженного клапана на механический или биологический протез (БП) сердечного клапана [ESC/EACTS 2017].

Имеющиеся на сегодняшний день мировые тенденции: ослабление жесткости критериев выбора протеза, появление так называемой «серой зоны» – категории пациентов в возрасте от 55 до 70 лет, для разных позиций биопротеза, у которых отсутствуют предпочтения в выборе имплантируемого устройства, усиление роли самого пациента в принятии решения [ESC/EACTS 2021], а также склонность к отказу от антикоагулянтной терапии и сопряженного с ней контроля МНО [Kaneko T. et al., 2011] – всё это также способствует росту применения биологических клапанов сердца.

Имплантация биологического протеза с одной стороны позволяет ослабить контроль антикоагулянтной терапии, а с другой – в дальнейшем может потребовать замены клапана вследствие развития его дисфункции. Повторное традиционное вмешательство сопряжено с определенным риском травматизации различных структур камер сердца при эксплантации нефункционирующего клапана [Барбараш Л. С. и др., 1999].

Мировая тенденция последнего десятилетия – «лавинообразный» рост транскатетерных процедур «клапан-в-клапан», снижающих травматичность процедуры и ускоряющих реабилитацию пациентов. Однако, эндоваскулярная замена протеза «клапан-в-клапан» во первых не всегда технически осуществима, из-за индивидуальных особенностей пациента: отсутствие доступа для системы доставки, малый диаметр исходного клапана, жесткая межпредсердная перегородка, острый митрально-аортальный угол, отсутствие опыта процедуры у большинства центров в РФ [Протопопов А. В. и др., 2021], во-вторых, не всегда востребована, так как не даёт возможность выбора вновь имплантируемого

устройства: механического или биологического протеза, В-третьих, невозможна при дисфункции механического протеза.

В свою очередь, техника открытой имплантации клапана «клапан-в-клапан», когда очередной протез имплантируется в каркас предыдущего, позволяет избежать таких грозных интраоперационных осложнений, как травматизация парапротезных структур и коронарных артерий, сокращает длительность основного этапа вмешательства и время ишемии миокарда, снижая тем самым вероятность развития ассоциированных неблагоприятных событий раннего послеоперационного периода, а также оставляет возможность выбора вновь имплантируемого устройства [Yoon S. H. et al., 2019].

Степень разработанности темы исследования

Ввиду неуклонной тенденции старения популяции количество оперативных вмешательств по поводу клапанной патологии сердца у лиц пожилого возраста увеличивается [Chen J. et al., 2020]. При этом все чаще выбор протеза клапана сердца происходит в пользу биологического [Барбараш Л. С. и др., 1999]. Имеющийся недостаток данных устройств – ограниченный период эксплуатации, связанный с дегенерацией биологического материала, и, как следствие, риск повторного вмешательства, который всегда выше, чем при первичной операции. Минимизация риска повторного вмешательства остается нерешенной проблемой. Разработанные устройства с возможностью замены запирающего элемента не находят широкого применения в клинической практике, в связи с имеющимися у этих девайсов существенными конструктивными недостатками. Также не существует устройств данного типа с запирающими элементами, выполненными из биологических материалов.

Транскатетерные технологии репротезирования биопротезов имеют небольшой опыт в аортальной позиции, но крайне ограниченно применялись для репротезирования биологических клапанов в митральной позиции. Согласно рекомендациям, транскатетерное репротезирование митрального клапана по методике «клапан-в-клапан» возможно для некоторых пациентов высокого хирургического риска [ESC/EACTS 2021].

Когда отсутствовала возможность транскатетерной имплантации «клапан-в-клапан» при дисфункции ранее имплантированного биологического протеза, рядом хирургов использовалась технология открытого репротезирования с имплантацией различных видов протезов в ранее установленный клапанный

имплант. Однако эти работы не содержат систематизации ценного хирургического опыта, носят наблюдательный и разрозненный характер. Кроме того, технология открытого репротезирования «клапан-в-клапан» используется в клинической практике ограниченно, не имеет даже упоминания в существующих клинических рекомендациях, и ее клиническое применение насчитывает менее 100 случаев, что даже на фоне небольшого опыта репротезирования митрального клапана с использованием эндоваскулярной технологии, насчитывающей, по данным регистров, 322 в одном и 58 случаев в другом, смотрится крайне мало [Yoon S. et al., 2019]. Данная работа направлена на изучение эффективности и безопасности технологии открытого репротезирования биологических клапанов сердца в митральной позиции с использованием технологии «клапан-в-клапан», что позволит снизить риски развития неблагоприятных событий при репротезировании биологических клапанов сердца в митральной позиции и расширит тем самым показания к биопротезированию митрального клапана.

Гипотеза

Технология хирургического репротезирования «клапан-в-клапан» при дисфункциях диэпоксипроцессированных биологических протезов клапанов сердца в митральной позиции превосходит традиционные подходы по безопасности и не уступает в эффективности и стабильности результатов.

Цель исследования

Обосновать безопасность и эффективность, а также внедрить в клиническую практику технологию репротезирования диэпоксипроцессированных биологических протезов клапана сердца в митральной позиции по методике «клапан-в-клапан» при их дисфункции.

Задачи исследования

1. Выявить предикторы неблагоприятного исхода открытого репротезирования митрального клапана.

2. Выделить предикторы неблагоприятных событий, на которые можно повлиять (модифицировать) при использовании технологии «клапан-в-клапан».

3. Провести сравнительный анализ непосредственных (госпитальных) и среднеотдаленных (до 6 месяцев) результатов коррекции дисфункции биопротезов в митральной позиции по технологии «клапан-в-клапан» и по классической методике.

4. Обосновать и экспериментально подтвердить стратегию дальнейшего повышения эффективности технологии «клапан-в-клапан» для улучшения результатов хирургического лечения при дисфункции биопротезов в митральной позиции.

Научная новизна исследования

1. Методом пошаговой логистической регрессии выявлены наиболее значимые предикторы (более 30 факторов) риска развития неблагоприятных событий у пациентов, подвергшихся операции репротезирования митрального клапана,

2. В условиях псевдорандомизации метод «ближайшего соседа» проведен сравнительный анализ непосредственных (госпитальных) и среднеотдаленных (до 6 месяцев) результатов классического двухэтапного (полное иссечение с последующей имплантацией) и одноэтапного (по технологии «клапан-в-клапан») репротезирования диэпоксидобработанных перикардальных биопротезов при их дисфункциях в митральной позиции.

3. Экспериментально апробирована методика бесшовной имплантации нового перспективного изделия для репротезирования биопротезов при их дисфункциях в митральной позиции по технологии «клапан-в-клапан».

4. Выявлены особенности дисфункции диэпоксидобработанных биопротезов в митральной позиции: дегенерация характеризуется преобладанием процессов разрушения створок над их кальцинозом и отсутствием интимного сращения стоек каркаса биопротеза со стенками левого желудочка и иными парапротезными структурами.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработаны и усовершенствованы технические аспекты репротезирования диэпоксидобработанных биопротезов при их дисфункциях в митральной позиции с использованием технологии «клапан-в-клапан».

2. Разработана и апробирована в условиях эксперимента технология открытой имплантации нового изделия для бесшовного репротезирования биологического клапана сердца в митральной позиции по методике «клапан-в-клапан».

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования стали труды отечественных и зарубежных авторов в области репротезирования митрального

клапана сердца. Проведены клинические, лабораторные, инструментальные обследования 138 пациентов с дисфункцией биологического клапана сердца в митрально позиции на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в период с 2005 по 2018 годы. Впервые в мировой практике для систематизации накопленного клинического материала пациентов с примененной в клинике технологией «клапан-в-клапан», для повышения однородности сравниваемых групп и, как следствие, достоверности результатов их сравнения использована технология Propensity score matching (псевдорандомизация).

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами, ухудшающими исход реоперации, являются: длительность искусственного кровообращения и пережатия аорты, осложнения рестернотомии, сопутствующая хирургия других клапанов. К протективным факторам относится хирургическое лечение фибрилляции предсердий при первичной операции. Из них к модифицируемым факторам может быть отнесена длительность искусственного кровообращения и ишемии миокарда.

2. Выбор типа протеза при репротезировании биологических клапанов сердца в митральной позиции не влияет на периоперационную летальность, частоту и структуру послеоперационных осложнений.

3. Непосредственные и среднеотдаленные гемодинамические результаты репротезирования митрального клапана по технологии «клапан-в-клапан» аналогичны таковым при репротезировании с иссечением первичного биопротеза.

4. Технология бесшовного замещения митрального биопротеза – «клапан-в-клапан» при его дисфункции позволяет значимо снизить время искусственного кровообращения и ишемии миокарда, что в значительной мере влияет на модифицируемые факторы, риск развития неблагоприятных событий и, как следствие, на исход повторной операции.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы в рамках фундаментальной темы № 0546-2019-0002 «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» (№ гос. регистрации АААА-А16-116011910160-5 от 19.01.2016).

Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Значительный клинический материал (138 пациентов), современные методы обследования и лечения пациентов, а также методы биомедицинской статистики, подобранные в соответствии с целью и задачами исследования, позволяют гарантировать обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций. Кроме того, для повышения доверия к результатам анализа первичного материала была использована технология псевдорандомизации. Учитывая, что в мировой практике подобных исследований не было, наше исследование является пилотным.

Основные результаты диссертационного исследования представлены на: VI ежегодной Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» (Баку, 2017); XXV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2019).

Внедрение результатов исследования в практику

Выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику отделения кардиохирургии № 1 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». На основании результатов исследования составлено уравнение регрессии для расчета предполагаемого риска развития неблагоприятных событий репротезирования митрального клапана (МК). В условиях эксперимента на крупном животном апробирована методика имплантации нового медицинского изделия – клапана для бесшовной фиксации.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 4 работы являются материалами конференций, съездов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах. Состоит из следующих разделов: введения (в котором обосновывается актуальность работы, формулируется гипотеза исследования, цель и задачи диссертации, обосновываются научная

новизна и практическая значимость работы; достоверность выводов и рекомендаций работы; положения, выносимые на защиту); обзора литературы; главы, описывающей клинический материал и методы исследования, примененные в работе; главы с обсуждением результатов и заключением исследования; выводов; практических рекомендаций; списка сокращений и списка 132 литературных источников, использованных при написании работы. Диссертация содержит 18 таблиц и 17 рисунков.

Личный вклад автора

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы и включало в себя анализ литературных источников, отбор, обследование и включение в исследование пациентов с дисфункцией диэпоксиобработанных биологических клапанов сердца в митральной позиции. Автором осуществлялся отбор, предоперационная подготовка, послеоперационное лечение и наблюдение пациентов. Принимал участие в операциях в составе хирургической бригады в качестве первого или второго ассистента на операциях репротезирования митрального клапана, а также наблюдение и лечение пациентов в раннем послеоперационном периоде. В качестве оперирующего хирурга, автор выполнял протезирование и репротезирование митрального клапана по методике «клапан-в-клапан» в эксперименте на животных. Автор проводил статистический анализ данных обследования и результатов лечения пациентов и интерпретированы полученные данные. Личное участие автора в получении научных результатов, представленных в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

С 2005 по 2018 год в клинике НИИ КПССЗ г. Кемерово выполнено 518 операции протезирования митрального клапана биологическим протезом. Из них у 138 пациентов за период с 2005 по 2018 год было выполнено репротезирование МК вследствие развития дисфункций биологического протеза (в среднем 10,6 пациентов/год). Средняя продолжительность функционирования биологических протезов составила 7,2 [4,6; 10,0] лет, при среднем возрасте на момент операции 52,37 [34,91; 61,83] лет. Временной интервал между выявлением первых признаков дисфункции биологического протеза и выполнением повторной

операции не превышал 3,2 [2,5; 4,2] года. Операции репротезирования проведены 50 мужчинам и 88 женщинам. При репротезировании МК использовали 40 биологических протезов и 98 механических протезов. Летальность составила 8,7 % (n=12). Время жизни с момента репротезирования до смерти с биологическими протезами и механическими протезами значительно не различалось ($p>0,05$), 18 пациентам репротезирование было выполнено методом «клапан-в-клапан» и 120 пациентам классической методикой с полным иссечением каркаса протеза клапана сердца.

Выявление модифицируемые и немодифицируемые факторы риска репротезирования митрального клапана

Проведено ретроспективное регистровое исследования катамнеза пациентов, оперированных по поводу дисфункции диэпоксипроцессированного БП митрального клапана. Для статистической обработки использовали логистическую регрессию (пошаговый вариант). Качество полученных предикторных характеристик верифицировали при помощи ROC-анализа. Анализу подверглись более 30 факторов из регистра операций на клапанах сердца. С целью оценить влияние персональных факторов риска и биомедицинских показателей на смертность при повторной имплантации биологических клапанов сердца был проведен мультианализ – оценка информативности показателей несколькими методами и сравнение результатов работы нескольких классификаторов. На основании выявленных предикторов неблагоприятного исхода выбраны те из них, которые согласно гипотезе исследования возможно модифицировать применив технологию «клапан-в-клапан».

Сравнительный анализ результатов хирургического лечения дисфункции биологических протезов митрального клапана классическим методом и методом «протез-в-протез» с использованием псевдорандомизации

Проведено одноцентровое ретроспективное, псевдорандомизированное исследование 138 реоперированных пациентов с БП в митральной позиции, Анализ был проведен с использованием метода подбора пар «ближайший сосед». В обе группы вошли по 18 пациентов, характеристика пациентов подробно представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая клиническая характеристика пациентов в группах

Показатель	Группа 1, n = 18	Группа 2, n = 18
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	61,9 [57,3; 65,1]	61,8 [59,4; 66,8]
Площадь поверхности тела, м ² , Me [Q25; Q75]	1,7 [1,53; 1,85]	1,8 [1,77; 1,89]
Мужской пол, n (%)	9 (50)	9 (50)
Женский пол, n (%)	9 (50)	9 (50)
Функциональный класс NYHA (при первичном вмешательстве), Me [Q25; Q75]	2,8 [2,7; 3,6]	2,9 [2,7; 3,5]
Ревматизм как первичная этиология порока, n (%)	13 (72)	14 (77)
Инфекционный эндокардит как первичная этиология порока, n (%)	2 (11)	1 (5)
Синдром соединительнотканной дисфункции как первичная этиология порока, n (%)	3 (16)	3 (16)
I ФК(при реоперации), n (%)	0	0
II ФК (при реоперации), n (%)	2 (11)	4 (22)
III ФК (при реоперации), n (%)	11 (61)	8 (44)
IV ФК (при реоперации), n (%)	5 (27)	6 (33)
Фибрилляция предсердий, n (%)	12 (66)	2 (11)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	4 (22)	2 (11)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	0	1 (5)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	2 (11)	3 (16)
Артериальная гипертония, n (%)	6 (33)	8 (44)
Сахарный диабет, n (%)	3 (16)	5 (27)

Методология хирургических вмешательств в группах «классическая методика» и «клапан-в-клапан»

В группе 1 «классическая методика» репротезирование проводилось путем полного иссечения ранее имплантированного БП. Для сохранения фиброзного кольца и уменьшения риска повреждения внутрикардиальных структур во второй группе «клапан-в-клапан» производили иссечение только створчатого аппарата с сохранением его полипропиленового каркаса и обшивки. Фиксация нового биопротеза проводилась на освобожденный каркас прежнего клапана отдельными П-образными швами синтетической нитью. Методика отхождения от искусственного кровообращения в обеих группах стандартная.

Экспериментальный блок работы

В экспериментальной части исследования обоснована и подтверждена стратегия дальнейшего повышения эффективности технологии «клапан-в-клапан». В качестве модельного животного была использована беспородная здоровая овца весом 45 кг.

Эксперимент был проведен в два последовательных этапа:

- 1) Первичное протезирование митрального клапана
- 2) Проведенное через четыре недели повторное протезирование по типу «клапан-в-клапан» с использованием разрабатываемого стенового протеза

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление модифицируемых и не модифицируемых факторов риска репротезирования митрального клапана

На первом этапе исследования с помощью логистической регрессии были выявлены предикторы летального исхода при репротезировании митрального клапана (таблице 2).

Таблица 2 – Предикторы и протекторы смерти после репротезирования митрального клапана

Критерий	Бета	Стандартная ошибка Бета	В	Стандартная ошибка В	p-level
Свободный член логистической регрессии	–	–	-0,405	0,189	0,034
Время ИК при реоперации	0,413	0,090	0,002	0,001	0,000
Время ишемии (пережатия аорты)	0,176	0,099	0,002	0,001	0,046
Травма при рестернотомии	0,170	0,066	0,281	0,109	0,010
Этиологический фактор (инфекционный эндокардит)	0,267	0,078	0,263	0,076	0,001
Этиологический фактор (ревматизм)	0,333	0,098	0,279	0,082	0,001
Этиологический фактор (соединительно-тканная дисплазия)	0,178	0,090	0,202	0,102	0,049
Недостаточность кровообращения (степень до реоперации)	0,154	0,070	0,097	0,044	0,030
Лечение фибрилляции предсердий методом РЧА при первичной операции	-0,171	0,073	-0,094	0,040	0,020
Сопутствующее вмешательство на аортальном клапане при реоперации	0,220	0,086	0,322	0,125	0,011

Для выявления чувствительности и специфичности выявленных предикторов и протекторов риска танатогенного эффекта (смерти) после репротезирования митрального клапана был проведен ROC-анализ (рисунок 1).

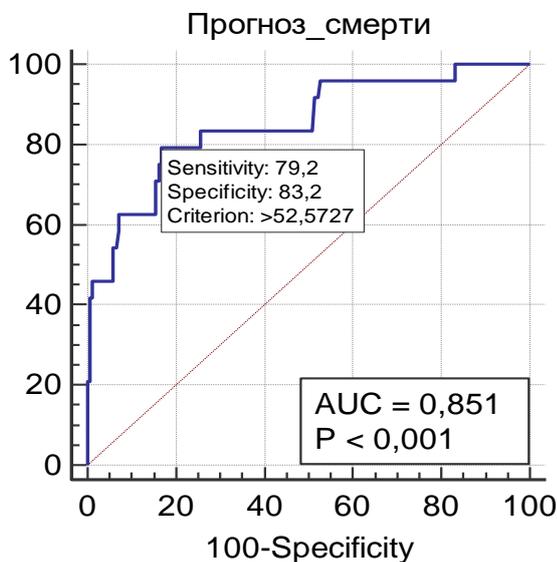


Рисунок 1 – ROC-анализ, определение специфичности и чувствительности в расчете риска неблагоприятного исхода после репротезирования митрального клапана (смерти)

Специфичность (способность определять истинно положительные результаты) полученного уравнения была равна 83,2 %, а чувствительность (способность определять истинно отрицательные результаты) составляла 76,2 %. Эти условия выполнялись при критерии разграничения положительных и отрицательных результатов (ассоциативный критерий) равному 52,57 %. Коэффициенты, полученные при расчете по представленному уравнению выше индекса разграничения, соответствует высокому риску летального исхода. Высокая чувствительность и специфичность представленного уравнения способствует возможности определения вектора развития событий после репротезирования МК.

Далее по такому же алгоритму были обработаны все неблагоприятные события, развившиеся после репротезирования митрального клапана. В частности, для дыхательных нарушений (пневмония, гидроторакс и другие), развившихся после реоперации, были выявлены предикторы и протекторы и логистическая функция, описывающая совместное влияние этих факторов на развитие данного неблагоприятного события.

Значимым предиктором, влияющим на развитие дыхательной недостаточности, было время ИК, наличие при первичной операции врожденного порока развития клапана сердца. Протекторами дыхательной недостаточности были закрытый тип митральной комиссуротомии и сохранение задней створки после первичного протезирования. Для выявления значимости логистической функции, описывающей риск дыхательной недостаточности после репротезирования МК, был проведен ROC-анализ (рисунок 2).

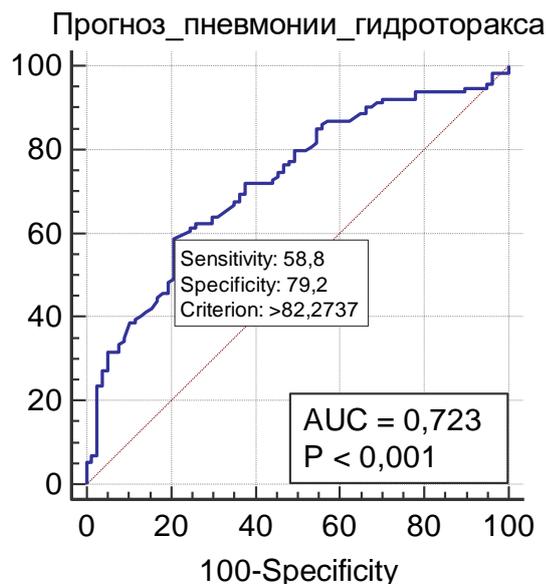


Рисунок 2 – ROC-анализ, определение эффективности логистической функции для риска формирования дыхательных нарушений по показателю AUC

Отмечено значимое отличие полученной кривой, ограничивающую AUC, от равновероятной прямой и 50% площадью под ней ($p < 0,001$). Тем не менее, предиктивная возможность развития дыхательных осложнений по результатам данного анализа, учитывая форму рок кривой и площадь под ней, по нашему мнению, является умеренной, что не позволяет строить серьезные прогностические модели.

Для синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) были выявлены предикторы и протекторы и логистическая функция, описывающая совместное влияние этих факторов на развитие данного неблагоприятного события. Значимыми предикторами были возраст пациента и наличие дополнительной операции на трикуспидальном клапане. В тоже время, наличие нарушений ритма после реоперации являлось протектором.

Логистическая функция, полученная по результату исследования, указывает на совместное влияние протекторов и предикторов на риск формирования ССВО. Для выявления значимости этой функции был проведен ROC-анализ (рисунок 3).

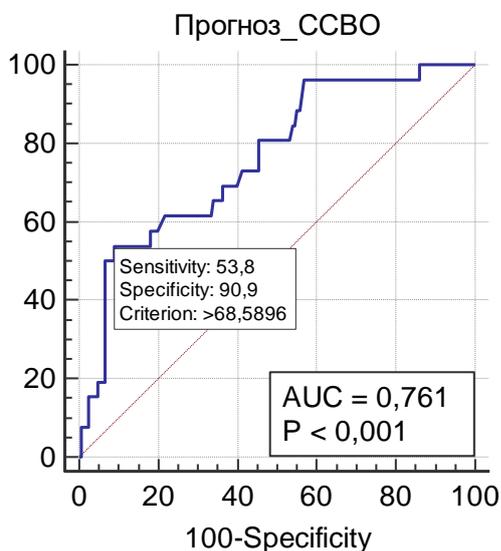


Рисунок 3 – ROC-анализ, определение эффективности логистической функции для риска формирования синдрома системного воспалительного ответа по показателю AUC

Полученная по логистическому уравнению кривая, ограничивающую AUC, значимо отличалась от равновероятной прямой и 50% площадью под ней ($p < 0,001$).

Выявлены ассоциации для острой почечной недостаточности (ОПН), развившейся после повторного протезирования МК. Предикторами этого неблагоприятного события были функциональный класс до реоперации и возраст пациента. То есть, чем выше функциональный класс и старше пациент, тем выше риск формирования ОПН после репротезирования. Протекторами ОПН были: применение радиочастотной абляции при хирургическом лечении фибрилляции предсердий, высокие степени нарушения кровообращения до реоперации и гипертоническая болезнь. На примере ОПН можно увидеть совместное действие двух схожих факторов, но с противоположным знаком это функциональный класс и степень нарушения кровообращения (первый является предиктором, а второе – протектором). Для выявления значимости этой функции был проведен ROC-анализ (рисунок 4).

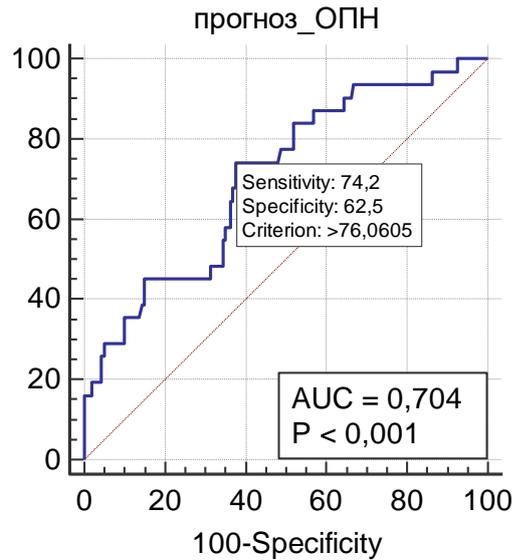


Рисунок 4 – ROC-анализ, определение эффективности логистической функции для риска формирования острой почечной недостаточности по показателю AUC

Полученная по логистическому уравнению кривая, ограничивающую AUC, значительно отличалась от равновероятной прямой и 50 % площадью под ней ($p < 0,001$). Однако, площадь под ROC-кривой указывает на умеренную предиктивную способность данной модели.

Показаны положительные и отрицательные ассоциации для кровотечений. Предикторы данной патологии: время искусственного кровообращения и ишемии миокарда, инфекционный эндокардит в анамнезе, фибрилляция предсердий в послеоперационном периоде. Протекторы: радиочастотная абляция по поводу фибрилляция предсердий при первичной и повторной операции. В данном случае, также можно увидеть совместное действие двух схожих факторов (время искусственного кровообращения и время ишемии миокарда), усиливающих друг друга. По результатам логистической регрессии получена соответствующая функция и уравнение, эффективность которых проверена ROC-анализом (рисунок 5).

Полученная по логистическому уравнению кривая, ограничивающую AUC, значительно отличалась от равновероятной прямой и 50% площадью под ней ($p < 0,001$). Так, 100 % чувствительность и 90,2 % специфичность полученного уравнения указывают высокую вероятность прогнозирования, такого тяжелого

осложнения послеоперационного периода. Прогностическая модель отличается высокой чувствительностью и специфичностью

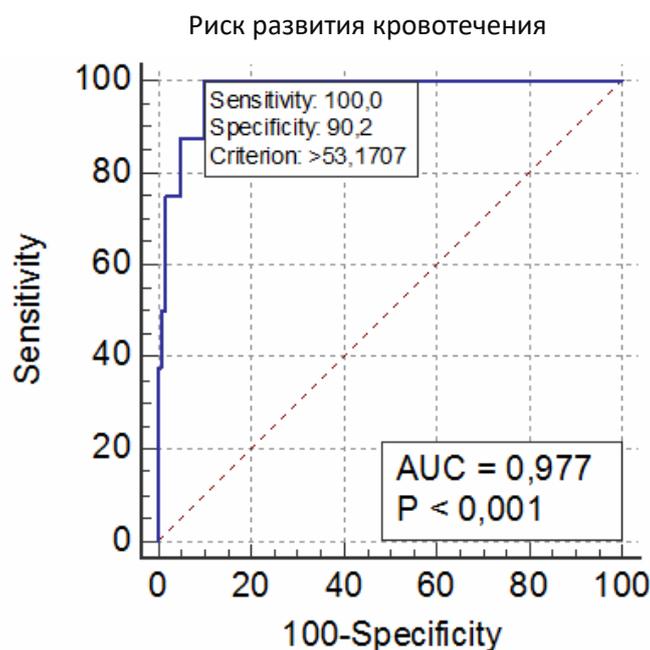


Рисунок 5 – ROC-анализ, определение эффективности логистической функции для риска формирования коагулопатий по показателю AUC

Сравнительный анализ с использованием технологии «Propensity Score Matching» результатов хирургического лечения дисфункции митральных биопротезов традиционным методом и методом «клапан-в-клапан»

Анализ ранних результатов применения методики «клапан-в-клапан» показал, что послеоперационный период в этой группе протекал без осложнений у 13 пациентов (72 %). Госпитальной летальности и протез обусловленных осложнений (дисфункция, парапротезная, тромбоз и т. д.) в исследуемых группах зафиксировано не было. Среди осложнений наблюдали острую сердечную недостаточность у 3-х пациентов (17 %) не приведшую к летальному исходу и не потребовавшую механической поддержки кровообращения. Наджелудочковые аритмии развились в двух случаях – 13,9 %. Синдром полиорганной недостаточности был зарегистрирован у 5 (27 %) пациентов в группе «клапан-в-клапан» и у 10 (55 %) пациентов в группе классического репротезирования. Осложнения инфекционного характера зафиксировано не было в обеих группах. В среднем длительность пребывания пациентов в стационаре после операции составила 11 [8; 17] в группе «клапан-в-клапан» и 12 [8; 20] суток группе «классическая методика» и статистически значимо не различалась ($p=0,19$).

Время искусственного кровообращения и пережатия аорты были меньше в группе «клапан-в-клапан» и составили 125,1 [107; 145] мин против 144 [122; 165] мин ($p=0,013$) и 90,9 [85; 99] мин против 109,7 [90; 120] мин ($p=0,022$), соответственно.

При выполнении ультразвукового исследования сердца на момент выписки из стационара и в среднеотдалённом периоде внутри групп наблюдали положительную динамику в отношении изменения размеров полостей сердца, уменьшения степени легочной гипертензии и удовлетворительные показатели функционирования протезов. В группе с классической методикой протезирования статистически значимо увеличился конечный диастолический размер (КДР) до 5,7 [5; 6,4] см ($p=0,041$) и значимо уменьшилось среднее давление в легочной артерии до 47,5 [29,7; 62] мм рт. ст. ($p=0,03$). В группе «клапан-в-клапан» статистически значимо уменьшился КДР до 5,4 [4,9; 5,9] см ($p=0,04$ (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение эхокардиографических показателей у пациентов внутри групп на момент выписки и в среднеотдаленном периоде, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1, n = 18		p	Группа 2, n = 18		p
	Выписка	Средне-отдаленный период (6 мес.)		Выписка	Средне-отдаленный период (6 мес.)	
ЛП, см	5,6 [4,9; 6,6]	5,7 [4,8; 6,7]	0,4	5,5 [5,1; 6,5]	5,6 [5,2; 6,5]	0,3
КДР, см	5,6 [5; 6,4]	5,7 [5; 6,4]	0,041	5,5 [4,9; 5,9]	5,4 [4,9; 5,9]	0,04
КСР, см	3,6 [3,3; 4,3]	3,6 [3,2; 4,3]	0,32	3,6 [3,3; 4,0]	3,6 [3,3; 4,0]	0,3
КДО, мл	140 [113; 198]	140 [109; 203]	0,31	144 [113; 173]	141 [113; 173]	0,27
КСО, мл	51 [42,5; 83]	51 [41; 83]	0,4	54 [44; 70]	54 [44; 70]	0,3
ФВ ЛЖ, %	59 [44; 64,5]	58 [44; 64]	0,3	62 [52; 65]	61 [52; 65]	0,32
сДЛА, мм рт. ст.	50 [30; 61]	47,5 [29,7; 62]	0,03	35,5 [29; 48]	35,8 [29; 49]	0,21
$\Delta P_{\text{макс}}$, мм рт. ст.	13 [9,5; 19,5]	13 [9,4; 19,8]	0,21	15,6 [13,6; 18]	14,2 [12,8; 17]	0,41
$\Delta P_{\text{ср}}$, мм рт. ст.	5,3 [3,8; 9,7]	4,1 [3,2; 8]	0,3	5,7 [4,3; 7]	5,7 [4,5; 7]	0,4
ЭПО, см ²	2,4 [2,1; 2,2]	2,4 [2,1; 2,7]	0,4	2,0 [1,8; 2,3]	2,1 [2,0; 2,4]	0,21

При сравнении групп между собой в госпитальном периоде отмечается меньше средний 5,3 мм рт. ст. против 5,7 мм рт. ст. ($p=0,03$) и пиковый 13 мм рт. ст. против 15,6 мм рт. ст. ($p=0,01$) градиент давления в группе 1 «Классическая методика» (таблиц 8).

Таблица 8 – Сравнение эхокардиографических показателей у пациентов на момент выписки и среднеотдаленного периода между группами, Ме [Q25; Q75]

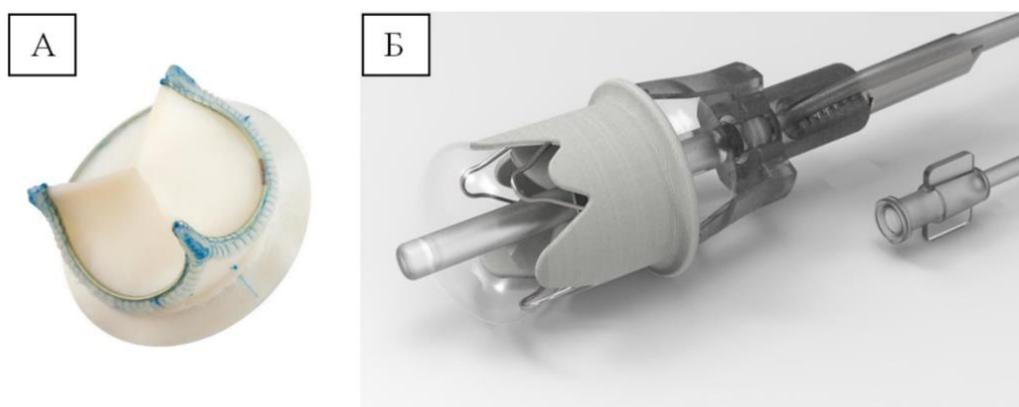
Показатель	На момент выписки		p	Среднеотдаленный период		p
	Группа 1, n = 18	Группа 2, n = 18		Группа 1, n = 18	Группа 2, n = 18	
ЛП, см	5,6 [4,9; 6,6]	5,5 [5,1; 6,5]	0,19	5,7 [4,8; 6,7]	5,6 [5,2; 6,5]	0,16
КДР, см	5,6 [5; 6,4]	5,5 [4,9; 5,9]	0,2	5,7 [5; 6,4]	5,4 [4,9; 5,9]	0,09
КСР, см	3,6 [3,3; 4,3]	3,6 [3,3; 4,0]	0,65	3,6 [3,2; 4,3]	3,6 [3,3; 4,0]	0,32
КДО, мл	140 [113; 198]	144 [113; 173]	0,35	140 [109; 203]	141 [113; 173]	0,03
КСО, мл	51 [42,5; 83]	54 [44; 70]	0,3	51 [41; 83]	54 [44; 70]	0,03
ФВ ЛЖ, %	59 [44; 64,5]	62 [52; 65]	0,12	58 [44; 64]	61 [52; 65]	0,12
сДЛА, мм рт. ст.	50 [30; 61]	35,5 [29; 48]	0,03	47,5 [29,7; 62]	35,8 [29; 49]	0,04
$\Delta P_{\text{макс}}$, мм рт. ст.	13 [9,5; 19,5]	15,6 [13,6; 18]	0,01	13 [9,4; 19,8]	14,2 [12,8; 17]	0,011
$\Delta P_{\text{ср}}$, мм рт. ст.	5,3 [3,8; 9,7]	5,7 [4,3; 7]	0,03	4,1 [3,2; 8]	5,7 [4,5; 7]	0,043
ЭПО, см ²	2,4 [2,1; 2,2]	2,0 [1,8; 2,3]	0,06	2,4 [2,1; 2,7]	2,1 [2,0; 2,4]	0,12

Большая площадь эффективного отверстия 2,4 мм² против 2,0 мм² ($p=0,06$). Значимо меньше среднее давление в легочной артерии 50 мм рт. ст. против 35,5 мм рт. ст. ($p=0,03$) отмечалось в группе 2 «клапан-в-клапан». В среднеотдаленном периоде в группе 1 в сравнении со 2-й были ниже показатели среднего 4,1 мм рт. ст. против 5,7 мм рт. ст. ($p=0,043$) и пикового транспротезного градиента давления 13 мм рт. ст. против 14,2 мм рт. ст. ($p=0,011$). Также большая площадь эффективного отверстия 2,4 мм² против

2,1 мм² (p=0,12). Большие значения транспротезного градиента в группе 2 можно объяснить меньшей площадью эффективного отверстия в этой группе, однако, различия были статистически не значимые, находились в диапазоне референсных значений и не было задокументировано ни одного случая пациент-протезного несоответствия. Более высокое значение среднего и систолического давления в легочной артерии в 1 группе обусловлено большим количеством пациентов с фибрилляцией предсердий 66 % против всего 11 % в группе 2 и не говорит о преимуществе одного метода над другим. Тромбоэмболических эпизодов и осложнений антикоагулянтной терапии за период наблюдения выявлено не было.

Разработка бесшовной технологии имплантации биопротеза «клапан-в-клапан» в эксперименте

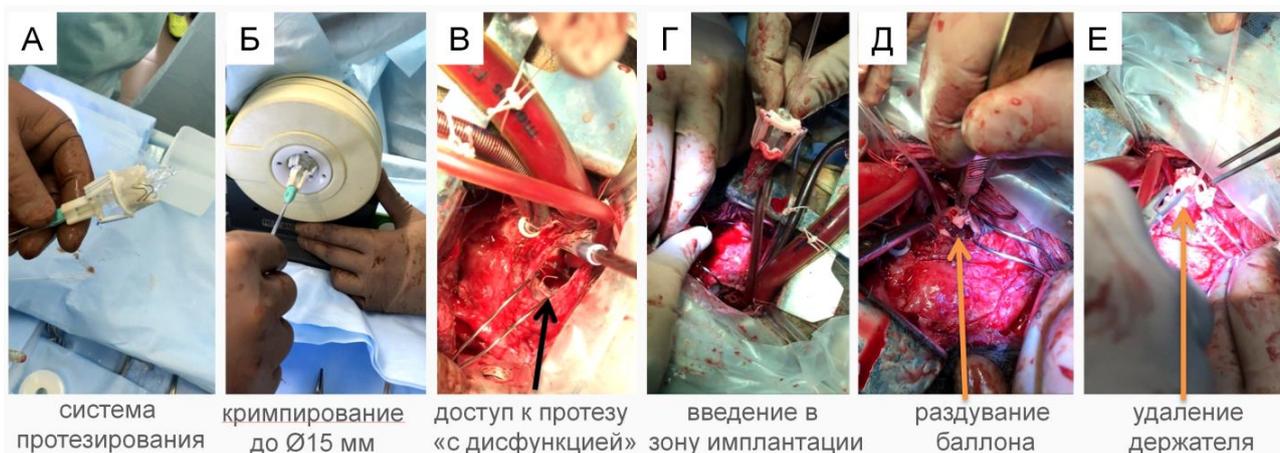
Принимая во внимание статистически значимое снижение времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда, отмеченное нами в группе пациентов, оперированных по технологии «клапан-в-клапан» с применением шовных методик, логично было бы предположить, что дальнейшие резервы оптимизации повторных имплантаций протезов митрального клапана следует искать в уменьшении длительности процесса прошивания фиброзного кольца и манжеты протеза, а также завязывания узлов. В соответствии с этой гипотезой в ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» совместно с ЗАО «Неокор» был разработан баллон-расширяемый бесшовный биопротез. Первичное протезирование митрального клапана с использованием биопротеза «ЮниЛайн»-26 мм (рисунок 6).



А – биопротез «ЮниЛайн-26»,
Б – система повторного протезирования, кримпированная на баллоне
Рисунок 6 – Биопротез и система для репротезирования в сборе

Биопротез представляет собой ксеноперикардальный створчатый аппарат, монтированный на композитном полимерном опорном каркасе с использованием нитинолового упрочнения). Имплантацию биопротеза провели в условиях эндотрахеального газового наркоза и нормотермического искусственного кровообращения по схеме «правое предсердие-аорта» и кровяной кардиopleгии. Время ишемии миокарда составило 46 минут.

Вторым этапом, проведенным через четыре недели, явилось повторное протезирование по типу «клапан-в-клапан» с использованием разрабатываемого стенового протеза, имплантацию осуществляли в условиях параллельного искусственного кровообращения. После визуализации места имплантации проводили подготовку системы репротезирования (рисунок 7), имплантацию осуществляли делегационным баллоном до давления 4 атм.



А – вид системы репротезирования в сборе (держатель с подшитым к нему стеновым протезом с дилатационным баллоном);
Б – кримпирование системы до диаметра 15 мм таким образом, чтобы обеспечить установку в каркасный биопротез «ЮниЛайн»;
В – доступ к первичному биопротезу, моделирующему условия повторного протезирования («ЮниЛайн» 26 мм);
Г – введение системы репротезирования в область имплантации;
Д – системы репротезирования после дилатации баллона, т.е. процесс непосредственно имплантации по типу «клапан-в-клапан»;
Е – удаление отсеченного держателя системы репротезирования
Рисунок 7 – Этапы повторного вмешательства по типу «клапан-в-клапан»

Для оценки динамики трансмитрального потока после процедуры репротезирования, оценку параметров осуществляли в двух суррогатных контрольных точках:

- 1) гемодинамика после протезирования «ЮниЛайн» 26 мм на 1 сутки;

2) то же, после повторного протезирования по типу «клапан-в-клапан» на 1 сутки.

Несмотря на то, что второй этап – репротезирование, проводили на работающем сердце, можно сравнить длительность непосредственной имплантации протезов – первичного и «клапан-в-клапан». Так, согласно интраоперационной хронометрии при первичном протезировании клапаном «ЮниЛайн» суммарное время наложения швов, прошивания манжеты и завязывания узлов составило 24 минуты; общее время от момента левой атриотомии, протезирования митрального клапана и ушивания ЛП – 42 минуты. Для случая повторного бесшовного протезирования время непосредственной имплантации стенового протеза составило 4 минуты, а аналогичное общее время доступа к митральному клапану – 24 минуты. Итого было показано сокращение времени данных этапов на 40 %.

Гемодинамическая характеристика протезного комплекса «клапан-в-клапан»

Показано, что в результате репротезирования наблюдали незначительное изменение гемодинамики протеза: площади митрального клапана с 2,66–2,70 см² для каркасного «ЮниЛайн»-26 до 2,20–2,22 см² для системы «клапан-в-клапан»; максимальный транспротезный градиент вырос от 9,6 до 12,5 мм рт. ст.; средний транспротезный градиент от 5, 0 до 6,3 мм рт. ст.

ВЫВОДЫ

1. Факторами, ухудшающими исход реоперации являются: недостаточность кровообращения (предикторная значимость (ПЗ) острой почечной недостаточности 0,264) длительность искусственного кровообращения (ПЗ летального исхода 0,413; ПЗ дыхательной недостаточности 0,18; ПЗ кровотечения 0,639) и пережатия аорты (ПЗ летального исхода 0,176; ПЗ Кровотечения 0,369), осложнения рестернотомии (ПЗ летального исхода 0,170), сопутствующая хирургия другого клапана (ПЗ летального исхода 0,22; ПЗ синдрома системного воспалительного ответа 0,161). К протективным факторам относится хирургическое лечение фибрилляции предсердий при первичной операции (ПЗ летального исхода -0,171; ПЗ синдрома системного воспалительного ответа -0,226; ПЗ острой почечной недостаточности -0,156; ПЗ кровотечение -0,364).

2. Выбор типа протеза, механического или биологического при реоперации по поводу дисфункции диэпоксидобработанных биологических протезов клапана сердца в митральной позиции, не влияет на периоперационную летальность, частоту и структуру послеоперационных осложнений.

3. К модифицируемым факторам, оказывающим влияние на частоту развития неблагоприятных событий в раннем послеоперационном периоде может быть отнесена длительность искусственного кровообращения и ишемии миокарда.

4. Репротезирование биологических клапанов сердца в митральной позиции при их дисфункции по технологии «клапан-в-клапан» дает сопоставимые с классической методикой результаты в госпитальном и средне-отдаленном периоде, при этом позволяет сократить время искусственного кровообращения ($p=0,013$) и пережатия аорты ($p=0,022$).

5. Бесшовная технология репротезирования биологического клапана сердца в митральной позиции, при его дисфункции, с применением технологии «клапан-в-клапан» позволяет значительно сократить время ишемии миокарда и пережатия аорты (-40 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичной имплантации биопротеза в атриовентрикулярную позицию предпочтение следует отдавать биопротезам с посадочным диаметром 32 и более миллиметров с учетом возможности применения данному пациенту в последующем процедуры «клапан-в-клапан».

2. Выявленное в процессе работы свойство диэпоксидобработанных биологических протезов в митральной позиции (медленное нарастание дисфункции - в среднем 3,2 [2,5; 4,2] года) позволяет использовать тактику «ожидание под наблюдением» по отношению к этим пациентам с целью оптимальной подготовки к реоперации.

3. При дисфункции биологического протеза митрального клапана для снижения продолжительности ишемии миокарда и искусственного кровообращения рекомендуется применение технологии «клапан-в-клапан».

4. При выборе размера протеза для имплантации в каркас ранее имплантированного протеза для биологических протезов следует рассчитывать посадочный диаметр биопротеза на 2 меньше ранее имплантированного, для

механических протезов – на 1 меньше при супрааннулярной позиции имплантации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Рогулина, Н. В. «Valve-On-Valve» – альтернативная методика хирургического лечения дисфункций биологических протезов клапанов сердца / Н. В. Рогулина, И. К. Халивопуло // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 8. – С. 140–149

2. Первый опыт репротезирования митрального клапана с использованием системы бесшовной имплантации по методу «протез-в-протез»: двухэтапная имплантация на крупном животном / Л. С. Барбараш, К. Ю. Клышников, Б. Л. Хаес, И. К. Халивопуло, А. Н. Стасев, С. С. Крутицкий, Д. В. Борисенко, М. А. Ситникова, А. В. Иванова, Ю. А. Кудрявцева, С. Г. Кокорин, А. В. Евтушенко, Е. А. Овчаренко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 12. – С. 783–787.

3. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска репротезирования митрального клапана / А. Н. Стасев, И. К. Халивопуло, А. В. Шабалдин, В. И. Афанасьев, А. В. Евтушенко, Л. С. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 35–46.

4. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения дисфункции биологических протезов митрального клапана классическим методом и методом «протез-в-протез» с использованием propensity score matching / И. К. Халивопуло, А. В. Евтушенко, А. В. Шабалдин, Н. М. Трошкинев, А. Н. Стасев, С. Г. Кокорин, Л. С. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 57–69.

Научные статьи

5. In vitro исследование биологического протеза клапана для бесшовной фиксации / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, А. Н. Стасев, Н. А. Щеглова, Ю. Н. Одаренко, И. К. Халивопуло, Ю. А. Кудрявцева, Л. С. Барбараш // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 61–69.

6. Опыт разработки системы повторного протезирования клапанов сердца / Е. А. Овчаренко, К. Ю. Клышников, А. Н. Стасев, А. В. Евтушенко, И. К. Халивопуло, Д. В. Борисенко, Т. В. Глушкова, А. В. Иванова, И. В. Двадцатов, С. С. Крутицкий, Ю. А. Кудрявцева, О. Л. Барбараш, Л. С. Барбараш // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43, № 4. – С. 78–90.

Материалы конференций

7. Ближайшие результаты применения методики «протез-в-протез» при дисфункциях биопротезов в митральной позиции / А. Н. Стасев, Ю. В. Левадин, О. К. Кузьмина, И. К. Халивопуло, Ю. Н. Одаренко // VI Ежегодная

международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины»: сборник конференции. – Баку, 2017. – С. 144.

8. Рогулина, Н. В. Опыт применения технологии «valve-on-valve» при дисфункции биологического протеза в позиции митрального клапана / Н. В. Рогулина, Л. С. Барбараш, И. К. Халивопуло // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2019. – Т. 20, № S11. Прил. XXV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. – С. 22.

9. Разработка биопротеза клапана сердца, предназначенного для установки по типу «протез в протез» / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, А. Н. Стасев, И. К. Халивопуло, С. С. Крутицкий, Д. В. Борисенко, Ю. А. Кудрявцева, А. В. Евтушенко, Л. С. Барбараш // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № S. Прил. V Российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов». – С. 130.

10. Методика «протез-в-протез»: средне-срочные результаты при дисфункциях биопротезов в митральной позиции / А. Н. Стасев, И. К. Халивопуло, А. В. Евтушенко, Л. С. Барбараш // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2021. – Т. 22, № S6. Прил. XXVII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – биологический протез

ИК – искусственное кровообращение

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

МК – митральный клапан

ОПН – острая почечная недостаточность

ПЗ – предикторная значимость

РЧА – радиочастотная абляция

сДЛА – среднее давление в легочной артерии

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ЭПО – эффективная площадь открытия

AUC – Area Under Curve (площадь под кривой)

NYHA – New York Heart Association (Нью-йоркская ассоциация сердца)

ROC – receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника)

$\Delta P_{\text{макс}}$ – градиент давления на клапане пиковый

$\Delta P_{\text{ср}}$ – градиент давления на клапане средний