

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»**

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

**Диссертация**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

Евтушенко Алексей Валерьевич

**Кемерово – 2023**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1 «КЛАПАН-В-КЛАПАН» – АЛЬТЕРНАТИВНАЯ МЕТОДИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>13</b>
1.1 Опыт применения технологии «клапан-в-клапан».....	15
1.2 Экспериментальные исследования.....	24
1.3 Модификации технологии «клапан-в-клапан». Технология conduit-on-valve (конduit-на-клапан).....	25
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>32</b>
2.1. Дизайн исследования .....	32
2.2 Клиническая характеристика пациентов .....	36
2.3 Протокол обследования в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным с пороками клапанов сердца и стандарты лечебных мероприятий .....	39
2.4 Методика общей анестезии .....	42
2.5 Методика искусственного кровообращения и кардиоплегической защиты миокарда .....	42
2.6 Интраоперационный мониторинг витальных функций .....	44
2.7 Характеристика хирургических вмешательств в копии-парах .....	44
2.8 Статистическая обработка полученных данных .....	47
2.8.1 Выявление модифицируемых и немодифицируемых факторов риска репротезирования митрального клапана .....	47
2.8.2 Сравнительный анализ результатов хирургического лечения дисфункции биологических протезов митрального клапана классическим методом и методом «клапан-в-клапан» с использованием .....	51
Propensity score matching.....	51
2.9 Методология экспериментального блока работы.....	52

<b>ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	57
3.1 Выявление модифицируемых и немодифицируемых факторов риска репротезирования митрального клапана .....	57
3.2 Сравнительный анализ с использованием технологии Propensity Score Matching результатов хирургического лечения дисфункции митральных биопротезов классическим методом и методом «клапан-в-клапан».....	72
3.3 Разработка бесшовной технологии имплантации биопротеза «клапан-в- клапан» .....	82
<b>ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	88
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	102
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	103
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	104
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	107

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Клапанная болезнь – тяжелое структурное заболевание сердца, характеризующееся прогрессирующим течением и при естественном прогрессировании неизбежно приводящее к инвалидизации или смерти пациентов [84]. Хирургическое вмешательство является высокоэффективным средством, улучшающим качество жизни и продлевающим ее продолжительность при клапанной болезни сердца [33]. Методом выбора коррекции является замещение пораженного клапана на механический или биологический протез сердечного клапана [33]. Количество оперативных вмешательств как во всем мире, так и в РФ по поводу клапанного порока сердца неуклонно растет, при этом с каждым годом увеличивается доля применения биологических протезов. Если за 2005 год в РФ было выполнено 6 604 вмешательства на клапанах сердца, в 2010 году – 10 972, то к 2019 году этот показатель увеличился более чем в два раза от исходного и составил 13 639 операций в год [34, 35].

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 (в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS) за 2021 год выбор типа протеза зависит в том числе и от желания информированного пациента (класс рекомендаций I с уровнем доказательности C), а также в большей степени склонность к отказу от антикоагулянтной терапии и сопряженного с ней контроля международного нормализованного отношения (МНО) [116] – все это также способствует росту применения биологических клапанов сердца [75].

Имплантация биологического протеза, с одной стороны, позволяет ослабить контроль антикоагулянтной терапии, а с другой – в дальнейшем может потребовать замены клапана вследствие развития его дисфункции [2, 34, 93, 122, 129].

Повторное традиционное вмешательство сопряжено с определенным риском травматизации различных структур камер сердца при эксплантации нефункционирующего клапана [34, 125].

Эндоваскулярная замена протеза «клапан-в-клапан», во-первых, не всегда технически осуществима из-за индивидуальных особенностей пациента: отсутствия доступа для системы доставки, малого диаметра исходного клапана, жесткой межпредсердной перегородки, острого митрально-аортального угла, а также из-за отсутствия опыта процедуры у большинства центров в РФ [28, 49, 125], во-вторых, не всегда востребована, так как не дает возможности выбора вновь имплантируемого устройства: механического или биологического протеза.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS) по лечению клапанной болезни сердца до 2021 года отсутствовали рекомендации по транскатетерной имплантации клапана в ранее имплантированный биологический протез клапана сердца в атриовентрикулярной позиции [46].

С 2021 года транскатетерная имплантация «клапан-в-клапан» в митральную и трикуспидальную позицию может быть использована у некоторых пациентов высокого риска открытого вмешательства (класс рекомендаций IIb с уровнем доказательности B). То есть технология показана к применению в ограниченном количестве клинических ситуаций и имеет ряд ограничений [45, 34].

В свою очередь техника открытой имплантации «клапан-в-клапан», когда очередной протез имплантируется в каркас предыдущего клапана, 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 [34, 95].

### **Степень разработанности темы исследования**

Ввиду неуклонной тенденции старения популяции количество оперативных вмешательств по поводу клапанной патологии сердца у лиц пожилого возраста увеличивается [59]. При этом все чаще выбор протеза клапана сердца происходит в пользу биологического [2]. 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 [67].

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 [95]. 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 клапана 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 методом «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 митральной 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 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 статей, 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 диэпоксидобработанных биологических клапанов сердца в митральной позиции. Автор осуществлял отбор, предоперационную подготовку, послеоперационное лечение и наблюдение пациентов, а также 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.

## **ГЛАВА 1 «КЛАПАН-В-КЛАПАН» – АЛЬТЕРНАТИВНАЯ МЕТОДИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В течение последнего десятилетия в России отмечено увеличение средней продолжительности жизни [34, 38], которая согласно прогнозу еще более возрастет к середине столетия (до 72,5 года) независимо от гендерной принадлежности и до 83,2 года – к концу века [34, 99], демографическое старение населения закономерно приведет к увеличению доли пороков дегенеративного генеза и, соответственно, увеличению доли применения биологических протезов (БП) в хирургии клапанных пороков сердца.

С другой стороны, имеющиеся на сегодняшний день мировые тенденции: ослабление жесткости критериев выбора протеза [34, 42, 47], появление так называемой серой зоны – категории пациентов в возрасте от 50 до 70 лет, для разных позиций биопротеза у которых отсутствуют предпочтения в выборе имплантируемого устройства [42], усиление роли самого пациента в принятии решения [42, 45], а также в большей степени склонность к отказу от антикоагулянтной терапии и сопряженного с ней контроля МНО [34, 53, 125] – все это также способствует росту применения биологических протезов клапанов сердца.

В ряде случаев предпочтение биологического клапана обусловлено выбором информированного пациента (женщины в детородном возрасте, активный образ жизни, невозможность регулярного контроля МНО); социальными ограничениями (риск низкой приверженности пациента к антикоагулянтной терапии), а также клиническими показаниями) непереносимость антикоагулянтов, язвенные поражения ЖКТ, геморрагические диатезы и т. д.) [45].

В структуре нозологий по поводу которых выполняется протезирование митрального клапана сердца в РФ в отличие от других стран по-прежнему преобладает ревматическая болезнь сердца [4, 34, 35, 84, 88]. Согласно

литературным данным этим пациентам требуется оперативное вмешательство в более ранние сроки, уже в возрасте 45–55 лет [8, 11, 34, 35], что в случае имплантации биологического протеза (БП) в будущем подразумевает повторную операцию и сопряженные с ней риски.

Не вызывает сомнения тот факт, что в ряде случаев полная эксплантация биологического протеза может повлечь самые грозные осложнения вплоть до летального исхода. В позиции аортального клапана попытка полного удаления каркаса биопротеза может привести к повреждению устьев коронарных артерий, фиброзного кольца аортального клапана, корня аорты, травме межжелудочковой перегородки [34, 111].

Полная эксплантация протеза в митральной позиции может стать причиной травмы огибающей артерии, коронарного синуса, задней стенки левого желудочка, нарушить целостность фиброзного скелета сердца и привести к повреждению элементов проводящей системы сердца: атриовентрикулярного узла, ствола и ножек пучка Гиса [92, 119, 82, 34].

При повторных вмешательствах, выполненных стандартным (классическим) способом, данные осложнения встречаются у 20 % реоперированных [34, 63, 88], в 19,5–90 % случаев являются причиной интраоперационной летальности и летальности в раннем послеоперационном периоде, особенно в результате разрыва задней стенки левого желудочка, из-за чего летальность может достигать 100 % [22, 29, 34, 126].

Наряду с этим репротезирование клапана стандартным путем при полном удалении нефункционирующего БП может создать предпосылки для формирования парапротезных фистул из-за геометрического несоответствия склеротически измененного, кальцифицированного и вследствие этого деформированного нативного фиброзного кольца и манжеты имплантируемого устройства. В свою очередь, по литературным данным, 1–2 % репротезирований клапанов осложняются гемодинамически значимыми парапротезными фистулами, требующими повторного вмешательства, летальность при котором может достигать от 3,7 до 22 % [34, 96].

Последние три десятилетия обозначились основные направления в решении вопроса снижения показателей осложнений при реоперациях именно у реципиентов БП. Помимо совершенствования технологии традиционной замены БП, в настоящее время возможно выполнение репротезирования путем проведения транскатетерной методики по типу «клапан-в-клапан» с использованием различных доступов [34, 62]. Однако данная технология только в 2021 году нашла отражение в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS), где имеет класс рекомендаций IIb с уровнем доказательности B. Техническая сложность имплантации устройства в митральную позицию, риск обструкции выводного отдела левого желудочка, отсутствие опыта подобного вмешательства у большинства центров – все это сводит применение технологии в небольшому количеству клинических случаев [34].

Также возможно применение техники имплантации нового протеза на открытом сердце в каркас старого биологического клапана с иссечением только дегенеративно измененного створчатого аппарата. В англоязычной литературе данная хирургическая процедура на сегодняшний день имеет несколько названий: «valve-in-ring» (имплантация клапана в кольцо биопротеза) [34, 83], «replacement of degenerated bioprostheses without explantation» (замена дегенеративно измененного биологического протеза без эксплантации) [34, 105]. Но наиболее часто встречается название «valve-on-valve» или «valve-in-valve» (клапан-на-клапан или клапан-в-клапан) [34, 89].

### **1.1 Опыт применения технологии «клапан-в-клапан»**

Первые сообщения о применении процедуры «клапан-в-клапан» были сделаны С. Campanella и Н. Raffa в 1990 и 1991 году соответственно [34, 92, 111].

В работе Н. Raffa с соавторами описан клинический случай успешной имплантации механического клапана Carbomedics размером 21 мм в каркас

биологического перикардиального протеза Ionescu-Shiley размером 23 мм в позиции аортального клапана с хорошим постимплантационным гемодинамическим эффектом у 31-летнего мужчины. Повторное открытое вмешательство на сердце было выполнено в условиях умеренной гипотермии и фармакохолодовой кардиopleгии. В условиях искусственного кровообращения после пережатия аорты и аорторафии створки дегенеративно измененного, кальцинированного биологического протеза были иссечены. Пришивная манжета биологического протеза была тесно припаяна к фиброзному кольцу аортального клапана. Такая анатомическая близость при попытке выделения манжеты протеза могла послужить причиной повреждения устья левой коронарной артерии, межжелудочковой перегородки и корня аорты. В связи с чем при помощи 16 матрацных швов с захватом не только манжеты БП, но и перианнулярных тканей была выполнена имплантация двустворчатого механического клапана меньшего типоразмера. После проверки на отсутствие парапротезной фистулы, ограничений в движении запирающих элементов протеза и компретации устьев коронарных артерий вмешательство было завершено по стандартному протоколу [34, 111].

Пациент был выписан на 10-е сутки, в течение последующих 6 месяцев наблюдения клиники недостаточности кровообращения, признаков парапротезной фистулы не было [34, 111].

В работе С. Campanella с соавторами описан случай успешного репротезирования митрального клапана при дисфункции БП Carpentier-Edwards 35 мм у 58-летней женщины. На операции фиброзированные створки биологического протеза были иссечены. При ревизии выявлено тесное «врастание» стоек протеза в ткань миокарда левого желудочка и рыхлость самого миокарда. 12 п-образными швами в манжету БП был имплантирован механический шаровый протез Starr-Edwards 33 мм. Пациентка была экстубирована через 12 часов, на 4-е сутки переведена в отделение хирургии и выписана на 10-й день без признаков недостаточности кровообращения с нормальной функцией механического клапана. Проведенная через месяц трансторакальная ЭХО-КГ не выявила нарушений



функции левого желудочка, средний транспротезный градиент давления составил 5 мм рт. ст. [34, 92].

Воодушевленный опытом С. Campanella и Н. Raffa в 1993 году, Р. Stassano сообщает об успешной имплантации 18 пациентам (9 мужчин и 9 женщин) 22 механических протезов в каркас нефункционирующего биологического клапана как при изолированном репротезировании митрального и аортального клапана, так и при одновременной замене биопротезов в обеих позициях по «новой» методике («клапан-в-клапан») [34, 58]. Модели и типоразмеры протезов, использованные при первичном и повторном вмешательстве в работе Р. Stassano, приведены в таблице 1. Клинико-инструментальная послеоперационная оценка показала у всех пациентов как в позиции митрального, так и аортального клапана отсутствие парапротезных фистул, нормальную функцию механических протезов и низкие показатели транспротезного градиента давления [34, 58]. В течение последующего наблюдения в сроки от 1 до 12 месяцев (в среднем 7,0 месяца) 66,7 % пациентов имели I ФК и 16,7 % – II ФК по классификации NYHA. Р. Stassano отметил, что для выполнения данной процедуры может быть применен механический протез на два размера меньше, чем ранее имплантированный биологический клапан, в связи с чем, данная методика выполняема при дисфункции БП 19 мм и большего типоразмера. Также Р. Stassano подчеркнул, что применение срединной стернотомии при повторном вмешательстве в отличие от правой и левой боковой торакотомий является удобным и безопасным методом [34, 58].

В том же, 1993 году Н.S. Paterson с соавторами сообщает об успешной замене биологического протеза на механический клапан у 8 пациентов в митральной позиции с послеоперационным средним транспротезным градиентом давления от 3,9 до 7,5 мм рт. ст., I или II ФК по классификации NYHA и отсутствием неблагоприятных событий на протяжении 20–30 (в среднем 23,6) месяцев наблюдения [34, 106]. Н.S. Paterson, по-видимому, был первым, кто применил данную методику, но опубликовал результаты только спустя три года (в 1993-м). В свою очередь С. Campanella и Н. Raffa доложили о результатах 1990 и 1991 году соответственно.

Необходимо отметить, что уже в 1995 году выходит в свет публикация A.S. Geha, где автор впервые проводит сравнительный анализ результатов замены биологического протеза в митральной позиции на механический клапан (St. Jude Medical) у 57 пациентов, оперированных традиционным способом, и у 14, оперированных методом «клапан-в-клапан». Автор подчеркивает, что при отсутствии исходных различий в клинико-демографических характеристиках обеих групп госпитальная летальность в «стандартной» группе составила 14 %, в отдаленном периоде в этой же группе умерло 8 пациентов, а пятилетняя выживаемость была 75 %. Также у 3 пациентов диагностирована парапротезная фистула, потребовавшая повторного вмешательства. В группе же «клапан-в-клапан» не было ни летальных исходов, ни парапротезных фистул в течение 5 лет наблюдения [34, 78]. Стоит, однако, отметить недостаток данного исследования: отсутствие как рандомизации, так и псевдорандомизации.

В 1996 году A.S. Geha с соавторами сообщает о дополненных результатах этого же исследования. В группу «клапан-в-клапан» в митральной позиции было добавлено еще два пациента, что не отразилось на конечных результатах. Однако основной акцент публикации был перенесен на совершенствование самой методики. Если у первых 4 пациентов, как пишет автор, был имплантирован двустворчатый механический клапан St. Jude Medical непосредственно в манжету эксплантированного биопротеза, что позволило применить протез диаметром на 6–8 мм меньше, то при использовании клапана St. Jude с манжетой более широкой со стороны предсердия можно имплантировать протез лишь на 2 мм меньше по размеру, располагая его не в кольце, а над кольцом эксплантированного биопротеза. Все это в перспективе дает возможность расширения показаний для применения настоящей технологии [34, 79].

Пять лет спустя, в 2001 году, A.S. Geha предоставляет обновленные данные, в которых группа с митральным пороком еще пополнилась 18 пациентами, также в исследование были дополнительно включены 16 пациентов с дисфункцией биопротеза в позиции аортального клапана [105]. Всем пациентам биологический протез был заменен на механический клапан St. Jude или Carbomedics. При этом

вмешательство проводилось как из срединной стернотомии, так и использовалась правосторонняя торакотомия. По мнению A.S. Geha с соавторами, для оптимальной имплантации двустворчатого механического клапана в позицию БП помимо иссечения створок самого биологического клапана необходимо выполнить ампутацию его стоек так, чтобы создать по окружности ровную поверхность [34].

Ни одного случая госпитальной летальности у всех 50 пациентов зафиксировано не было. Три случая летальных исходов в отдаленном периоде, развившиеся через 9, 37 и 58 месяцев после вмешательства были обусловлены онкологическими заболеваниями. Проведенная в отдаленном периоде трансэзофагеальная ЭХО-КГ не выявила транспротезных градиентов за пределами ожидаемого диапазона значений. Все пациенты находились в пределах I или II функционального класса [105]. В данном исследовании также имеется недостаточная доказательная база ввиду отсутствия рандомизации или псевдорандомизации.

Чуть ранее, чем A.S. Geha, P. Stassano также публикует обновленные данные, сообщая уже о 22 случаях (ранее было заявлено 18) применения методики «клапан-в-клапан». При этом в отдаленном периоде в сроки от 83 до 98 месяцев наблюдения выявлено только два летальных исхода, признаков протезно-пациентного несоответствия не наблюдали [34, 89]. Работа также не является рандомизированным исследованием.

Параллельно этим событиям, а также чуть позже следует целая серия иллюстраций клинических случаев (рисунок 1), сообщающих об успешной замене биологического протеза в митральной позиции на механический клапан [83, 101, 102, 127].

В 2006 году H. Midorikawa с соавторами публикует результаты применения технологии «клапан-в-клапан» в позиции трикуспидального клапана. У 73-летней женщины, которой ранее было выполнено три вмешательства: дважды в правую атриовентрикулярную позицию имплантировался механический протез и однократно – биологический. При дисфункции БП у пациентки развилась декомпенсация кровообращения по большому кругу, не отвечающая на медикаментозную терапию. В условиях параллельного кровообращения створки

БП были иссечены и в протез Carpentier-Edwards PERIMOUNT 31 мм был успешно имплантирован CarboMedics OptiForm 27 мм [34, 128].

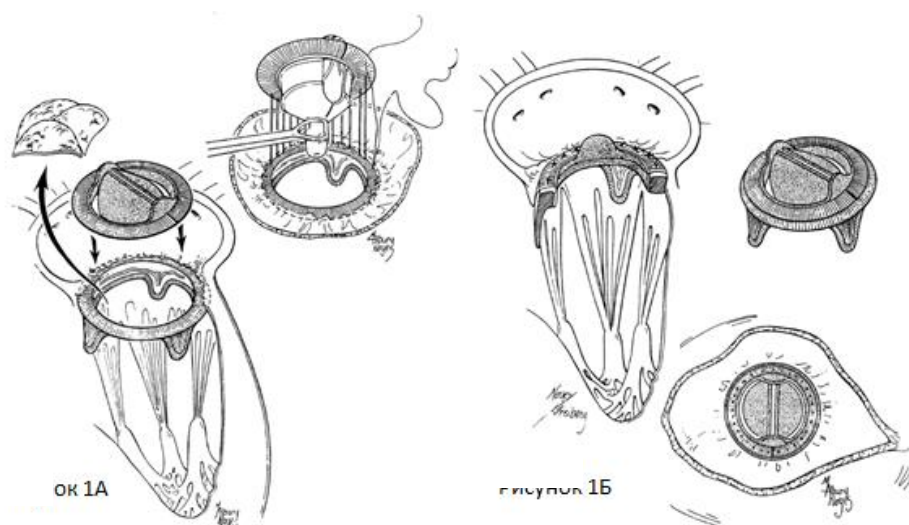


Рисунок 1 – Техника имплантации механического протеза в каркас ранее имплантированного биопротеза (художник Наталья Кондюкова)

O.Santana в 2009 году сообщает еще об одном успешном клиническом случае применения методики «клапан-в-клапан» у 90-летней женщины, которой 21 год назад был имплантирован биологический протез St. Jude Medical, замененный 11 лет спустя на Carpentier-Edwards bioprosthesis [34, 108]. Особенностью оперативного вмешательства явилось то, что был использован мини-инвазивный доступ к митральному клапану. Через пятисантиметровый разрез по правой инфрамаммарной складке, через 4-е межреберье, над диафрагмальным нервом был открыт перикард. При подключично-бедренном обходе, после проведения ретроградной кардиоopleгии через коронарный синус, после охлаждения до 28 °С и пережатия аорты открыто левое предсердие. В связи с плотным «врастанием» протеза в эндокард (клапан изначально был фиксирован в глутаровом альдегиде) было принято решение о применении процедуры «клапан-в-клапан». Поскольку пациентка не была кандидатом на длительную антикоагулянтную терапию, то и в третий раз ей был имплантирован биологический протез (ксеноаортальный клапан Mosaic Ultra 23 мм, Medtronic, Minneapolis, MN). Время пережатия аорты и искусственного кровообращения составили 105 и 167 минут соответственно. При постоперационной чреспищеводной

ЭХО-КГ не выявлено транс- или парапротезной регургитации и повышенного градиента давления. Пациентка была выписана на 7-е сутки, к 30-му дню она находилась в пределах первого функционального класса, средний транспротезный градиент давления составил 7,9 мм рт. ст. [34, 108].

Последняя публикация о применении технологии «клапан-в-клапан» датируется 2015 годом. Л. С. Барбараш с соавторами сообщает об удачных заменах 4 диэпоксидобработанных ксеноаортальных БП «КемКор» 32 мм и 2 диэпоксидобработанных ксеноперикардальных БП «ПериКор» 32 мм (ЗАО «НеоКор», Кемерово, РФ) в позиции митрального клапана на эпоксиобработанный ксеноперикардальный биологический протез «ЮниЛайн» 28 мм (ЗАО «НеоКор», Кемерово, РФ). Средний срок пребывания в стационаре был 12 дней, к моменту выписки пиковый градиент давления на протезе и эффективная площадь отверстия составили  $7,7 \pm 1,2$  мм рт. ст. и  $2,2 \pm 0,4$  см<sup>2</sup> соответственно. Через три месяца после выписки из стационара ЭХО-КГ показатели не имели достоверных изменений в динамике [19, 34].

Таким образом, подводя итог, можно сделать следующее заключение, что за период с 1990 по 2018 год мировой опыт применения методики «valve-on-valve» по поводу дисфункции биологического протеза включает не менее 96 реоперированных пациентов (поиск велся в базах и поисковых системах Google, «Яндекс», Pubmed, Elibrary по ключевым словам «valve-in-ring»; «replacement of degenerated bioprostheses without explantation»; «valve-on-valve»; «valve-in-valve»; «клапан-в-клапан»; «клапан-в-клапан»; «замена дегенеративно измененного биологического протеза без эксплантации»; «имплантация клапана в опорное кольцо протеза»). Позиции, в которые реимплантировали протезы: 70 % – в позицию митрального клапана, 21 % и 1 % – в аортальную и трикуспидальную позицию соответственно, 8 % – при коррекции двухклапанного (митрально (ПвП) -аортального) порока. При этом в 7,4 % случаев (n = 7) протез был снова заменен на биологический клапан.

Все данные мирового опыта применения процедуры «клапан-в-клапан» сведены в таблицу 1.

Таблица 1 – Сводные данные мирового опыта применения процедуры «клапан-в-клапан»

Автор, год публикации	Кол-во пациентов	Возраст пациентов, лет	иРЕ-ПМК		иРЕ-ПАК		РЕ-ПМК + ПАК	
			протез	кол-во про- тезов	протез	кол-во про- тезов	протез	кол-во про- тезов
Campanella С., 1990	1	58	Carpentier- Edwards 35 мм	1	-	-	-	-
Raffa Н., 1991	1	32	-	-	Carbomedics 21 мм	1	-	-
Stassano Р., 1993,  2000	18  +4	51,7 (29–73)	Carbomedics 25 мм, Carbomedics 27 мм, St. Jude 27 мм	4 2 1 4	Carbomedics 21 мм St. Jude 23 мм St. Jude 29 мм	2 1 1	Carbomedics 25, 23 мм Carbomedics 27, 21 мм Medtronic 27, 21 мм Carbomedics 25 мм + Sorin 17 мм	2  2  2
Paterson Н. S, 1993	8	-	Механический протез	8	-	-	-	-

Продолжение таблицы 1

Автор, год публикации	Кол-во пациентов	Возраст пациентов, лет	иPE-ПМК		иPE-ПАК		PE-ПМК + ПАК	
			протез	кол-во про- тезов	протез	кол-во про- тезов	протез	кол-во про- тезов
Geha A. S., 2001	50	-	St. Jude или Carbomedics	34	St. Jude или Carbomedics	16	-	-
Tamura Y., 2005	1	49	St. Jude Medical 25 мм	1	-	-	-	-
Santana O., 2009	1	90	Mosaic Ultra 23 мм	1	-	-	-	-
Барбараш Л. С., 2015	6	60 ±8,1 года	«ЮниЛайн» 28 мм	6	-	-	-	-
Итого	90	-	-	62	-	21		8

## 1.2 Экспериментальные исследования

В этот же исторический отрезок времени параллельно с набором клинического материала был проведен ряд экспериментальных исследований. В 2009 году Т. Shibata с группой исследователей из Осаки провел экспериментальные расчеты возможного соответствия современных моделей биологических и механических клапанов для применения методики «клапан-в-клапан» в митральной и аортальной позиции [34, 131].

В качестве предполагаемых биологических протезов для первичной имплантации были рассмотрены клапаны: Carpentier-Edwards PERIMOUNT (CEP model 6900, Edwards Lifesciences, Irvine, LA) из бычьего перикарда и Medtronic Mosaic (Medtronic, Minneapolis, MN) из ксеноперикарда 27 и 29 типоразмеров [34, 131].

В качестве возможных вариантов при повторном вмешательстве были оценены 5 моделей механических клапанов для митральной позиции: ATS standard valve (ATS Medical, Minneapolis, MN), CarboMedics standard valve, CarboMedics OptiForm valve (SulzerMedica, Austin), On-X (Medical Carbon Research Institute, Austin, TX), и St. Jude Master valve (St. JudeMedical, St. Paul, MN) и 2 протеза для имплантации в позицию аортального клапана (инвертированного типа): CarboMedics (Sulzer Medica) and St. Jude Regent valves (St. Jude Medical, St. Paul, MN).

После удаления створчатого аппарата была проведена оценка диаметра биопротезов. Оказалось, что внутренний диаметр клапана Medtronic Mosaic на 3 мм меньше, чем Carpentier-Edwards PERIMOUNT. Наружные же диаметры корпуса клапанов ATS, CMS, CMO, On-X и SJM одинакового каталожного размера (25 мм) составили 25,7; 25,8; 22,0; 25,0 и 23,2 мм соответственно. В ходе последующего анализа было выявлено, что наиболее близки к понятию «идеальный клапан» протезы: CarboMedics Standard, CarboMedics OptiForm и St. Jude Regent. Данные модели имеют корпус, не выходящий за пределы пришивной манжеты на



значительное расстояние, их створки находятся преимущественно с предсердной стороны (для митральной позиции), возможна супрааннулярная экспозиция клапана (рисунок 2). Все это позволяет использовать механические протезы всего на один типоразмер меньше, чем предшествующий биологический клапан, что делает их наиболее предпочтительными для выполнения технологии «клапан-в-клапан» [34, 131].

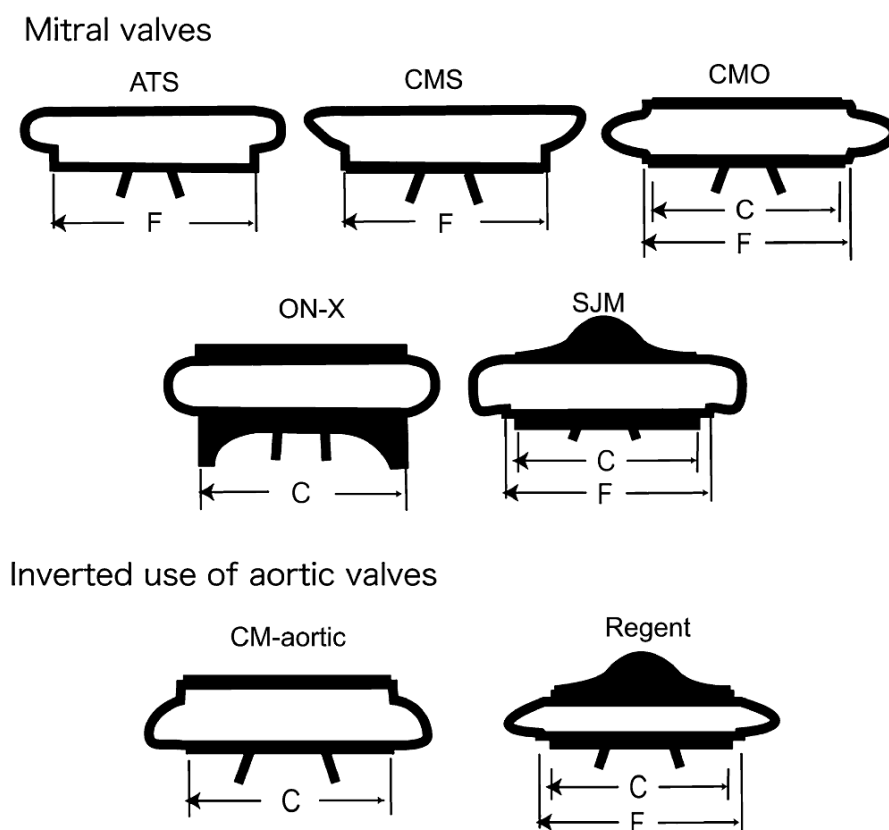


Рисунок 2 – Возможные формы манжет механических протезов с точки зрения применимости технологии «клапан-в-клапан» [34, 131]

### 1.3 Модификации технологии «клапан-в-клапан». Технология conduit-on-valve (конduit-на-клапан)

В 2003 году J. Chang из Гаосюна (Тайвань, КНР) модифицирует методику «клапан-в-клапан» с целью снижения риска возможных осложнений при

применении именно биологического протеза при повторном вмешательстве [34, 65]. Суть настоящей технологии заключается в имплантации в митральную позицию биологического протеза, фиксированного в дакроновой трубке conduit-on-valve (рисунок 3). Цель имплантации «ненативного» БП, а именно кондуита, содержащего клапан, как пишет автор, заключается в том, чтобы избежать контакта выступающих стоек биологического протеза и структур сердца [34, 65].

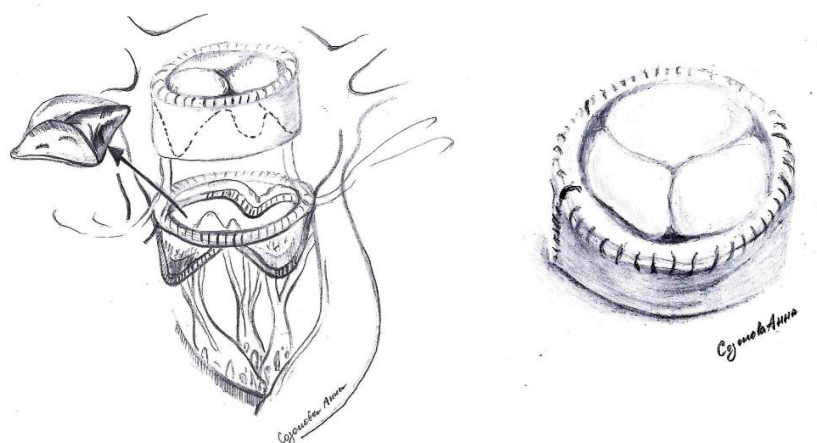


Рисунок 3 – «Chimney» (дымоход) техника репротезирования аортального клапана (художник Анна Созонова)

С применением данной технологии была оперирована 72-летняя женщина, которой БП Carpentier-Edwards 33 мм в позиции митрального клапана был заменен на дакроновый кондуит Hemashield 38 мм, длиной 2,0 см и диаметром на 5 мм больше, чем манжета БП (Meadox Medicals, Inc. Oakland, NJ), содержащий клапан Carpentier-Edwards 33 мм. Поводом к повторной имплантации именно биологического протеза стали: восстановление синусового ритма, возраст пациентки и ее личный отказ от пожизненной антикоагулянтной терапии [34, 65].

Пациентка была выписана на 7-е сутки, через 3 месяца она находилась в пределах I функционального класса, трансторакальная ЭХО-КГ выявила незначительную транспротезную регургитацию с эффективной площадью отверстия в 2,69 см<sup>2</sup>, через 6 месяцев при ЭХО-КГ функция клапана нарушена не была [34, 65].

В 2018 году Y. Inoue (Хирацука, Япония) представляет опыт применения, так называемой chimney-технологии (техника «дымохода») «клапан-в-клапан» в аортальной позиции. Автор позиционирует данную модификацию как возможность применения протеза почти того же диаметра, что и предшествующий БП, что особенно актуально при узком фиброзном кольце аортального клапана [34, 61].

У 82-летней женщины, перенесшей 15 лет назад вмешательство по поводу стеноза двустворчатого клапана с пластикой корня аорты по Никсу и имплантацией протеза Carpentier-Edwards 19 мм, развилась тяжелая аортальная регургитация. Интраоперационно при ревизии выявлено наличие грубого фиброза в области дакроновой заплаты и элементов БП, что исключило возможность полной и безопасной его эксплантации. Более того исходно малый размер биопротеза не подразумевал возможности проведения обычной процедуры «клапан-в-клапан», в связи с чем была использована новая методика – «дымохода». Суть данной технологии состояла в том, что после иссечения створок БП при помощи матрацных швов в кольцо предшествующего БП с внутренним диаметром 18 мм был имплантирован механический клапан ATS (AP360 Medtronic inc., Minneapolis, Men) 16 мм (рисунок 4) [34, 61].

С тех пор пациентка наблюдалась на протяжении пяти лет, при ежегодных осмотрах ее состояние было в пределах I функционального класса, по результатам ЭХО-КГ сохранялись нормальная фракция выброса левого желудочка и невысокий транспротезный градиент давления (до 16 мм рт. ст.) за весь период наблюдения [34, 61].

Тем не менее единичный характер представленных наблюдений, нерандомизированный характер проведенных исследований, многообразие примененных техник не позволяют к настоящему времени систематизировать подходы к проблеме. Более того, резкое снижение количества «открытых» реимплантаций в развитых странах при дисфункциях биопротезов в последнее время (что объясняется взрывным ростом катетерных технологий) снизили возможности такой систематизации. Необходимо отметить, что несмотря на

превалирование транскатетерных реопераций, проблема «открытой» хирургии при дисфункциях биопротезов не утратила актуальности по ряду причин. К основным из них относятся затруднения с выбором сосудистого доступа (у больных после эмболических окклюзий и мультифокальным атеросклерозом), вероятность комприметации выводного отдела левого желудочка, инфекционный характер дисфункции первичного биопротеза, а также ограниченное количество катетерных процедур «клапан-в-клапан», которые можно провести эндоваскулярно у одного пациента.



Рисунок 4 – Техника «дымохода» при репротезировании аортального клапана [61]

В связи с этим актуальность проблемы «открытой» хирургии «клапан-в-клапан» в современных условиях не только не теряет актуальности, а наоборот, повышает ее.

Таким образом, проблема выбора типа протеза при первичной коррекции клапанного порока выходит на ведущее место при определении судьбы пациента. Традиционно этот выбор осуществляется исходя из двух общепризнанных предпосылок: в случае имплантации механического протеза (МП) пациент будет находиться на пожизненной антикоагулянтной терапии и, соответственно, будет подвержен риску сопряженных с ней осложнений: кровотечений и тромбоемболий. В случае же имплантации биологического клапана имеется риск повторного вмешательства по его замене. Но, как правило, от внимания ускользает тот факт,

что механические протезы тоже имеют определенный риск развития дисфункции. И в данной ситуации единственным способом лечения может быть только повторное вмешательство, выполненное по традиционной технологии (не учитывая единичных случаев, дающих возможность применения системного тромболиза [34, 115], выполнения тромбэктомии из МП без его эксплантации [34, 100] и экстраординарных клинических ситуаций [34, 86]).

В результате же первичной имплантации биологического протеза при его дисфункции возможно три пути развития событий: выполнение реоперации традиционным способом, применение технологии «клапан-в-клапан», а также проведение транскатетерного репротезирования клапана.

Что касается процедуры эндоваскулярного репротезирования «клапан-в-клапан», то начиная с 2009 года и по настоящее время в определенных клинических ситуациях она может быть хорошей альтернативой открытому повторному вмешательству у пациентов как с дисфункцией протеза аортального клапана, так и митрального, трикуспидального клапана [34, 62, 91, 122].

Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что замена БП классическим методом и с применением метода «клапан-в-клапан» не имеет существенных различий в показателях 30-дневной летальности и летальности к первому году наблюдения [34, 63, 91, 118]. Что на первый взгляд выглядит парадоксальным, но при детальном анализе становится очевидным, что та «тяжелая» группа пациентов, которая вследствие высокого риска была перенаправлена на транскатетерную замену клапана, и привела в свою очередь к снижению летальности в группе «традиционного вмешательства». Такой показатель свидетельствует о рациональности выбранного пути решения проблемы [32, 34].

Следует также отметить, что обе эти процедуры (традиционное и эндоваскулярное репротезирование клапана) хоть и обладают индивидуальным спектром специфических осложнений, но при этом риск развития парапротезных фистул и ЭХО-КГ-показатели транспротезной гемодинамики значительно не разнятся. По сути, на сегодняшний день единственной особенностью

эндоваскулярной замены протеза клапана сердца является ее большая стоимость и более короткий срок пребывания пациента в стационаре [34, 63, 91, 118].

В то же время замена БП эндоваскулярно не всегда технически выполнима вследствие наличия возможных анатомических особенностей пациента и/или БП [34, 76]. Ее применение может быть ограничено отсутствием полноценного сосудистого доступа из-за имеющегося окклюзионно-стенотического поражения артериального русла. Необходимость коррекции многоклапанного порока с заменой нефункционирующего БП в одной из позиций, наличие патологических внутрисердечных шунтов и изначально малый диаметр БП также могут рассматриваться как относительные противопоказания к проведению транскатетерного репротезирования «клапан-в-клапан» [34, 124]. И самым весомым доводом, ограничивающим повсеместное применение данной методики, является тот факт, что в силу объективных причин (еще не прошло и 13 лет с момента выполнения первой имплантации при дисфункции биопротеза в митральной позиции) отсутствует необходимый долгосрочный опыт, который бы позволил уверенно прогнозировать риск дисфункции БП установленного эндоваскулярно [34, 74].

Полуоткрытые вмешательства, включающие трансапикальное репротезирование митрального или аортального клапана, также имеют свой спектр осложнений и ограничений [113].

Что касается уже накопленного мирового опыта применения технологии «клапан-в-клапан», то первое, что вызывает определенное недоумение, – это вопрос: «В связи с чем при повторном вмешательстве в подавляющем большинстве случаев (92,6 %) был имплантирован именно механический протез?» Пациенту первоначально была показана имплантация биологического клапана и со времени первой операции пациент стал старше, логичным было бы предположить, что и при повторной операции показания к применению биологического протеза останутся по-прежнему в силе. По-видимому, причиной такого хода развития событий могли быть: нежелание получить протезно-пациентное несоответствие, стремление избежать еще одной, теперь уже повторной реоперации и отсутствие в те годы на рынке

медицинских изделий моделей БП, подходящих для данного вмешательства; развитие у пациента нарушений ритма или других патологических состояний, требующих приема антикоагулянтов.

Коллективом авторов ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (Кемерово, РФ) впервые в России продемонстрировано серийное применение технологии «клапан-в-клапан» по принципу «биопротез-в-биопротез» отмечены хорошие непосредственные результаты применения технологии, при этом сохранились все преимущества отказа от антикоагулянтной терапии [19, 34].

По литературным данным, средние сроки наблюдения технологии «клапан-в-клапан» в отдаленном периоде не превысили 60–98 месяцев [14, 31] и в большей части публикаций были не более 1–3 лет [10, 13, 14, 34, 48, 49, 64, 66, 82, 90, 107, 127, 128]. Малое количество наблюдений на сегодняшний день не позволяет получить всеобъемлющее представление о выживаемости и отсутствии не летальных осложнений у данной категории реципиентов. Также пока еще отсутствуют предпосылки получить ответ на вопрос: «Как будет развиваться дисфункция биологического протеза, имплантированного в каркас другого клапана?». В частности, будет ли он столько же подвержен образованию паннуса, парапротезных фистул инфекционной этиологии, как и при первичном вмешательстве, но при этом не имея того же, непосредственного контакта с тканями реципиента?

С позиции перспектив развития применения биологических протезов, особенно у пациентов в возрасте моложе 55–60 лет, подразумевая неизбежность повторной операции, очевидно, что уже при первичном вмешательстве необходимо «просчитать» дальнейший сценарий ведения реципиента биологического протеза. [34, 94].

Стоит ожидать, что данное направление потребует, во-первых, имплантации БП большего диаметра, особенно в позиции аортального клапана при наличии узкого корня аорты и значительной площади поверхности тела, во-вторых, применение тех моделей БП, которые дают возможность осуществить дальнейший выбор: эндоваскулярная процедура или «клапан-в-клапан» [34, 55].

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования в соответствии с задачами исследования был комбинированным:

1. С целью оценки влияния персональных факторов риска и биомедицинских показателей на смертность при повторной имплантации биологических клапанов сердца был проведен мультифакторный (30 факторов) пошаговый регрессионный анализ – оценка информативности показателей несколькими методами и сравнение результатов работы нескольких классификаторов.

2. На основании выявленных предикторов неблагоприятного исхода выбраны те из них, которые согласно гипотезе исследования возможно модифицировать, применив технологию «клапан-в-клапан».

3. Проведен сравнительный анализ результатов коррекции дисфункции биопротезов в митральной позиции по технологии «клапан-в-клапан» и классической методике.

4. Обоснована и экспериментально подтверждена стратегия дальнейшего повышения эффективности технологии «клапан-в-клапан» для улучшения результатов хирургического лечения при дисфункции биопротезов в митральной позиции (экспериментальная часть исследования).

#### **Критерии включения пациентов в исследование:**

– возраст старше 18 лет;  
– дисфункция диэпоксипроцессированного биопротеза в митральной позиции, требующая хирургической коррекции:

а) значительный рост транспротезного градиента при отсутствии данных за тромбоз протеза или тяжелую недостаточность у симптомного пациента;



б) выраженная протезная дисфункция; повторная операция имеет низкий риск у асимптомного пациента;

в) наличие парапротезной фистулы у симптомных пациентов и/или с гемолизом, требующим повторного переливания крови;

– подписанное информированное согласие на исследование.

#### **Критерии исключения:**

– отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании;

– экстренные и срочные оперативные вмешательства;

– острый и подострый инфекционный эндокардит в активной фазе;

– синдром полиорганной недостаточности до операции;

– наличие значимого / критического поражения коронарных артерий, требующего одномоментной реваскуляризации;

– фатальное либо клинически значимое (острая кровопотеря с гипотонией и /или гипоксией, изменение времени операции, связанное с необходимостью устранения причин кровотечения и т. д.) повреждения структур сердца либо органов грудной или брюшной полости во время доступа и подключения аппарата искусственного кровообращения.

#### **Клинические конечные точки**

Сроки наблюдений:

– госпитальный период;

– 6 месяцев.

#### **Безопасность:**

– смерть от любой причины в течение госпитального периода и в течение 6 месяцев после операции (первичная конечная точка);

– кардиальная смерть;

– кардиогенный шок, требующий применения механической циркуляторной поддержки кровообращения;

– инфаркт миокарда;

– острое нарушение мозгового кровообращения.

**Эффективность:**

- нарушение проводимости сердца;
- функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA;
- дисфункция имплантированного протеза клапана по результатам эхокардиографии;
- дисфункция установленного протеза клапана, требующая репротезирования;
- развитие ОПН, СПОН, ДН, ДВС (ИВЛ более 48 часов);
- дисфункция протеза или пациент-протезное несоответствие, требующее репротезирования;
- кровотечение в послеоперационном периоде, требующее хирургического гемостаза.

**Вторичная конечная точка исследования:**

- показатели ЭХО-КГ,
- функциональный класс СН.

Дизайн исследования представлен на рисунке 5.

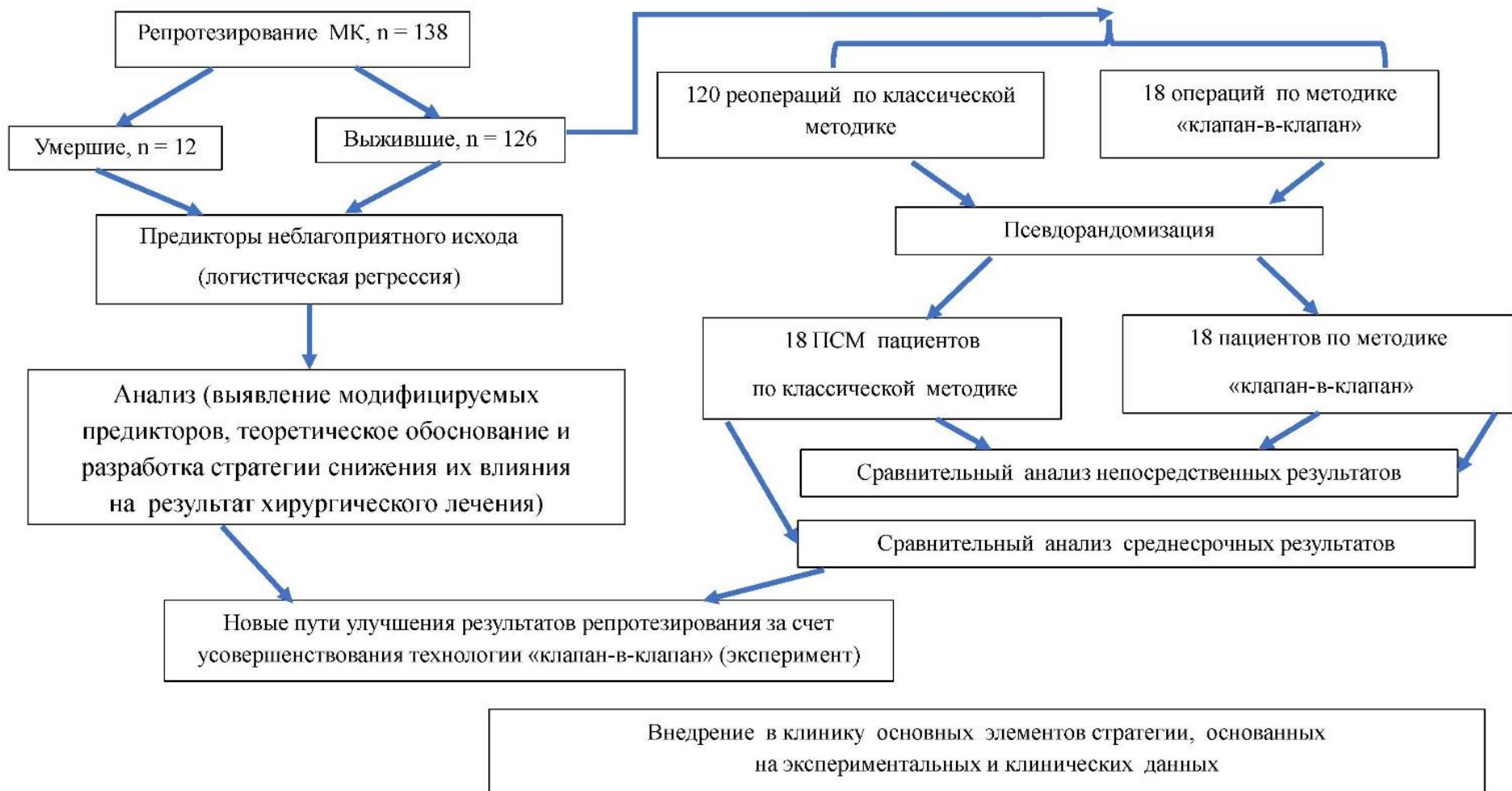


Рисунок 5 – Дизайн исследования

## 2.2 Клиническая характеристика пациентов

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 пациента в год). Общая характеристика пациентов приведена в таблице 2. Средняя продолжительность функционирования протеза в организме реципиента составила 7,2 [4,6; 10,0] года при среднем возрасте при выполнении операции 52,37 [34,91; 61,83] года. На момент обращения в клинику по поводу дисфункции средний функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) составил  $3,1 \pm 0,5$  по классификации ФК по NYHA. Временной интервал между выявлением первых признаков дисфункции биологического протеза и выполнением повторной операции не превышал 3,2 [2,5; 4,2] года. Замене вследствие развития дисфункций подлежали диэпоксидобработанные ксеноаортальные протезы «КемКор» (n = 81), «ПериКор» (n = 48) и ксеноперикардальный «ЮниЛайн» (n = 9). Исходный диаметр составлял в большинстве случаев 30 мм (n = 90), 32 мм (n = 24) и 28 мм (n = 24). Дисфункция биопротеза протекала за счет комплекса факторов, ведущими были первичная тканевая дегенерация и кальциноз. На основании гистологического исследования (клинически, инструментально и макроскопически) данных за инфекционный эндокардит не было [18].

Из 138 реоперированных пациентов с биологическим протезом в митральной позиции, 18 пациентам репротезирование было выполнено методом «клапан-в-клапан» и 120 пациентам классической методикой с полным иссечением каркаса протеза клапана сердца. С целью формирования более однородной выборки в сравниваемых группах мы применили метод propensity score matching. Анализ был проведен с использованием метода подбора пар «ближайший сосед», таким образом были подобраны 18 пар пациентов с

классической методикой протезирования, где методом выбора была технология «клапан-в-клапан» [18].

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов перед операцией репротезирования митрального клапана [18]

Показатель	Значение
Количество пациентов, из них	138
выживших (класс 0)	126
умерших (класс 1)	12
Мужской пол, n (%)	50 (36,2)
Средний возраст, лет, $M \pm m$	49,9 $\pm$ 9,3
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	52,37 [34,91; 61,83]
Старше 60 лет, n (%)	33 (45,5)
Этиология дисфункции, n (%)	
эндокардит, в том числе колонии бактерий	34 (25)
кальциноз	76 (55)
первичная тканевая дегенерация	115 (83)
тромбоз	1 (0,7)
I стадия СН, n (%)	9 (6,8)
II стадия СН, n (%)	96 (69,1)
III стадия СН, n (%)	33 (24,1)
I ФК, n (%)	1 (0,5)
II ФК, n (%)	22 (16,2)
III ФК, n (%)	80 (57,6)
IV ФК, n (%)	35 (25,7)

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 3 [36]. Пациенты были разделены на две группы. В группу 1 вошли пациенты с классической методикой протезирования, в группу 2 – с методикой «клапан-в-клапан».

Таблица 3 – 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 <sup>2</sup> , 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 гипертензия, n (%)	6 (33)	8 (44)
Сахарный диабет, n (%)	3 (16)	5 (27)

В обе группы вошло по 18 пациентов (9 мужчин и 9 женщин). Средний возраст в обеих группах был равный – 62 года, площадь поверхности тела в группе с классической методикой составила 1,7 [1,53; 1,85] м<sup>2</sup>, а в группе «клапан-в-клапан» 1,8 [1,77; 1,89] м<sup>2</sup>. На момент реоперации в каждой преобладал III функциональный класс по NYHA: в группе 1 – 11 пациентов (61 %), в группе 2 – 8 пациентов (44 %). Первоначальной причиной порока в большинстве случаев в обеих группах был ревматизм с поражением створок митрального клапана (72 % и 77 % соответственно). Среди сопутствующих состояний в группе 1 преобладали нарушения ритма сердца 12 (66 %) и артериальная гипертензия 6 (33 %), а у пациентов группы 2 (с имплантацией «клапан-в-клапан») преобладали артериальная гипертензия у 8 пациентов (44 %) и сахарный диабет в 5 случаях (27 %). Одному пациенту изначально было выполнено протезирование митрального клапана биологическим протезом в сочетании с аортокоронарным шунтированием по поводу поражения коронарных артерий, на момент репротезирования шунты проходимы [36].

### **2.3 Протокол обследования в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным с пороками клапанов сердца и стандарты лечебных мероприятий**

#### **Протокол обследования пациентов включал в себя:**

- сбор жалоб и анамнеза;
- врачебный осмотр;
- общеклинические и лабораторные исследования: уровня активности изоферментов креатинкиназы в крови, уровня аланинаминотрансферазы в крови, уровня аспаратаминотрансферазы в крови, уровня глюкозы в крови, уровня калия в крови, уровня креатинина в крови, уровня креатинкиназы в крови, уровня мочевины в крови, уровня натрия в крови, уровня общего белка в крови, уровня

общего билирубина в крови, уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови;

– исследование группы крови: непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса), определение антигена D системы резус (резус-фактор), определение основных групп крови по системе АВО, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy);

– коагулограмму (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), исследование уровня фибриногена в крови, определение международного нормализованного отношения (МНО), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме;

– проведение реакции Вассермана (RW) (определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови в РПГА в сыворотке крови);

– исследование уровня холестерина в крови;

– общий (клинический) анализ крови развернутый;

– общий клинический анализ мочи.

В рамках диссертационной работы проводились **инструментальные методы исследования:**

– дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным дуплексным картированием;

– электрокардиография в 12 отведениях;

– рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях;

– спиральная компьютерная томография легких (при наличии клинических показаний);

– трансторакальная эхокардиография;

– чреспищеводная эхокардиография (при наличии клинических показаний);

– спирография (при наличии клинических показаний);

– коронарография (по показаниям в соответствии с рекомендациями МЗ РФ).

**Ультразвуковое исследование сердца** в М- и В-режимах (ЭХО-КГ) являлось ключевым методом объективизации характера поражения биологического клапана, а



также тяжести заболевания и прогноза. Исследование в дооперационном периоде проводилось на УЗ-аппарате экспертного класса. Система ультразвуковая диагностическая Vivid 7 (тип датчика: трансторакальный М3S; чреспищеводный 6Т; трехмерный 3V) (General Electrics Vingmed Ultrasound A/S, Норвегия, № 2002/12).

Помимо описания стандартных размеров камер сердца, показателей функции левого и правого желудочка и давления в малом круге кровообращения, определялась качественная и количественная степень стенотического поражения клапана (таблица 4) и выраженность регургитации (таблица 5) [110, 130]. Описывалась морфология поражения биологического клапана сердца и характер нарушения функции. В случаях, когда данных трансторакального ЭХО-КГ было недостаточно для понимания характера дисфункции биологического клапана сердца или имелись подозрения на тромбоз или инфекционный эндокардит, проводилось чреспищеводная ЭХО-КГ.

Таблица 4 – Критерии выраженного стеноза биологического клапана в митральной позиции

Показатель	Значение
Площадь клапана, см <sup>2</sup>	<1,5
Средний градиент, мм рт. ст.	>10
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	>60

Таблица 5 – Критерии выраженности недостаточности биологического клапана в митральной позиции

Характеристика	Степень	Объективный критерий	
		Объем регургитации, мл	Эффективная площадь регургитации, мм <sup>2</sup>
Незначительная	I	<30	<20
Умеренная	II	30–44	20–29
	III	45–59	30–39
Выраженная	IV	60 и более	40 и более

## 2.4 Методика общей анестезии

Всем пациентам анестезиологическое обеспечение проводилось по одинаковой схеме, согласно методике, принятой в клинике. После поступления пациента в операционную под местной анестезией проводилась катетеризация периферической вены. Индукция анестезии осуществлялась посредством введения пропофола в дозе 2-3 мг/кг и фентанила 5 мкг/кг. С целью миорелаксации использовался пипекурония бромид в дозе 0,1 мг/кг. Далее осуществлялась интубация трахеи, катетеризация центральной вены, лучевой артерии и мочевого пузыря. При начале оперативного вмешательства применялось болюсное введение фентанила 5 мкг/кг. Поддерживающая анестезия включала в себя постоянную инфузию пропофола в дозе 2–4 мг/кг/час и фентанила 5 мкг/кг/час при помощи инфузомата, а также ингаляцию севофлюорана в концентрации 1,0–1,5 МАК. ИВЛ проводилась аппаратом наркозным «Титус» в комплекте с принадлежностями («Дрегер Медикал АГ и Ко. КгаА», Германия, № 2001/990) по полузакрытому контуру в режиме SIMV в условиях нормовентиляции с параметрами:  $FiO_2 = 0,25-0,3$ ;  $V_t = 6-8$  мл/кг;  $P_i = 10-15$  см вод. ст.;  $PEEP = 5-8$  см вод. ст.;  $T_i : T_e = 1 : 2$ . Осуществлялся контроль уровня  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе.

## 2.5 Методика искусственного кровообращения и кардиоплегической защиты миокарда

Искусственное кровообращение (ИК) осуществляли по методике, принятой в клинике. Использовали аппарат искусственного кровообращения Stockert C3 в комплекте с принадлежностями (Stokert Instrumente GmbH-DIDECO S.p.A, Германия/Италия, № 2001/396). В качестве оксигенатора

использовались мембранные оксигенаторы Capiox FX15 RW40; Sorin Inspire 6Ph. В объем первичного заполнения всем пациентам добавлялся маннит 200 мл, калия хлорид 7,5 % 10 мл и гепарин в дозе 10 тысяч МЕ. В качестве коллоидного раствора использовался гелофузин 500 мл, у пациентов с высоким функциональным классом сердечной недостаточности в качестве коллоидного раствора также выступал 20 % раствор альбумина из расчета 1 г/кг массы тела. Кристаллоидным раствором был полиионный раствор (стерофундин) 500 мл. До начала ИК все пациенты получали гепарин из расчета 350 Ед на кг массы тела с обязательным последующим контролем АСТ, целевое значение – более 420 сек. ИК проводилось с перфузионным индексом 3,0 л/мин/м<sup>2</sup> в нормотермическом режиме (температура по назофарингеальному датчику – 37 °С). Поток газовой смеси в оксигенатор составлял в среднем 0,5 от объемной скорости перфузии. Фракция кислорода в газовой смеси регулировалась согласно данным КЩС и составляла 40–60 %. Уровень СО<sub>2</sub> в крови контролировался по анализу КЩС артериальной крови целевой значение р от 30 до 45 мм рт. ст. и регулировался объемом газовой смеси.

С целью кардиopleгии применялся раствор кустодиола (Custodiol. Dr Franz Köhler Chemie, GMBH, Bensheim, Германия, № 014656/01), охлажденный до 5–8 °С, вводился под гидростатическим давлением около 100 мм рт. ст. (емкость с раствором располагалась на высоте 140 см над уровнем сердца) или с помощью насоса с постоянной скоростью подачи при контроле уровня давления в плевической магистрали на уровне 100 мм рт. ст. преимущественно антеградно. При наличии показаний или личных предпочтений хирурга антеградная перфузия могла быть дополнена ретроградной подачей раствора кардиopleгии в коронарный синус. На протяжении первой минуты от начала перфузии сердце останавливалось, и затем давление перфузата снижалось до 40–50 мм рт. ст. (бутыль опускался до 50–70 см над уровнем сердца). Полное время перфузии – не менее 8 минут.

## **2.6 Интраоперационный мониторинг витальных функций**

В течение всей операции мониторинг витальных функций осуществлялся кардиомонитором медицинским модульным S/5 DATEX-OHMEDA DIVISION (Instrumentarium Corp, Финляндия, № 2001/949). Контролировались ЧСС, инвазивное измерение АД и ЦВД через катетер в лучевой артерии и в ВПВ, ЭКГ в трех отведениях, SpO<sub>2</sub>, NIRS головного мозга аппаратом Covidien Somanetics, центральная и периферическая температура. Кроме того, на всех основных этапах операции (начало операции, канюляция сосудов, завершение кардиopleгии, завершение ИК) проводился забор артериальной и венозной крови для контроля следующих параметров: рН, парциального напряжения кислорода и углекислого газа, сатурации крови кислородом, уровня ВЕ и бикарбоната, уровня лактата, натрия, калия, гемоглобина и гематокрита. Фиксировались эпизоды гипотензии и десатурации, а также потребность в инотропной поддержке.

## **2.7 Характеристика хирургических вмешательств в копи-парах**

Повторные оперативные вмешательства в 27 случаях (все пациенты группы 1 – с «классической методикой», пациенты группы 2 – с методикой «клапан-в-клапан») начинали с канюляции бедренных сосудов и подключения параллельного искусственного кровообращения (ИК), и в 9 случаях в группе «клапан-в-клапан» стернотомия выполнялась без экстракорпоральной поддержки. Фатальных либо приводящих к клинически значимой кровопотере повреждений структур сердца при выполнении рестернотомии и кардиолиза в обеих группах не было. Все операции выполнялись через срединную стернотомию. После кардиолиза канюлировались восходящая аорта и полые вены, пациентам которым

рестернотомия выполнялась на параллельном искусственном кровообращении, через бедренные сосуды, проводилась деканюляция бедренной артерии с одновременной канюляцией восходящей аорты. Венозный отток в этом случае осуществлялся через двухпросветную венозную канюлю, установленную под контролем УЗИ в правом предсердии через общую бедренную вену. Дренаж левого желудочка – через правую верхнюю легочную вену. Канюля для кардиopleгии – в восходящем отделе. С этапа пережатия аорты хирургическая техника операции соответствовала стандартной методике с использованием ИК в нормотермическом режиме и применением анте-ретроградной кардиopleгии раствором «Кустодиол» или кровяной кардиopleгии [36].

В группе 1 (18 пациентов) репротезирование проводилось путем полного иссечения ранее имплантированного биопротеза. Значимого клинически повреждения внутрикардиальных структур при иссечении протеза зафиксировано не было. Также не было отмечено плотного врастания стоек диэпоксидобработанного биологического протеза с эндокардом левого желудочка. В этой группе репротезирование выполнено следующими протезами: в 9 случаях биопротезами: «КемКор» размерами 30 мм (n = 1); «ПериКор» размерами 28 (n = 1), 30 (n = 2), 32 (n = 1) мм; «ЮниЛайн» размерами 28 (n = 1), 30 (n = 1), 32 (n = 2) мм. В девяти случаях – механическими протезами «МедИнж-2» размерами 25 (n = 1), 27 (n = 7), 29 (n = 1) мм. [36].

Для сохранения фиброзного кольца и уменьшения риска повреждения внутрикардиальных структур у 18 пациентов группы 2 производили иссечение только створчатого аппарата с сохранением его полипропиленового каркаса и обшивки. Выбор размера протеза определялся калибровкой каркаса после выполнения удаления створчатого аппарата. У пациентов с исходным диаметром протеза 32 мм были имплантированы биологические протезы «ЮниЛайн» размером 28 мм (n = 5) и механический протез «МедИнж-2» 27 мм (n = 1), в протезы с исходным диаметром 28 и 30 мм были имплантированы механические протезы «МедИнж-2» и St. Jude Medical Masters размером 25 мм (n = 9) и протез «ЮниЛайн» размером 28 мм (n = 3). Фиксация нового биопротеза проводилась на

освобожденный каркас прежнего клапана (рисунок 6) отдельными п-образными швами синтетической нитью, атравматическими иглами Ethibond. (Johnson & Johnson International c/o European logistics centre, Ethicon, Inc., GmbH, США, № 2005/1705). Методика отхождения от искусственного кровообращения в обеих группах – стандартная, заключалась в последовательной деканюляции вен затем аорты. Выполнялась протоминизация, установка дренажей, электродов для временной электрокардиостимуляции (два предсердных и два желудочковых). Затем происходило послойное ушивание раны.

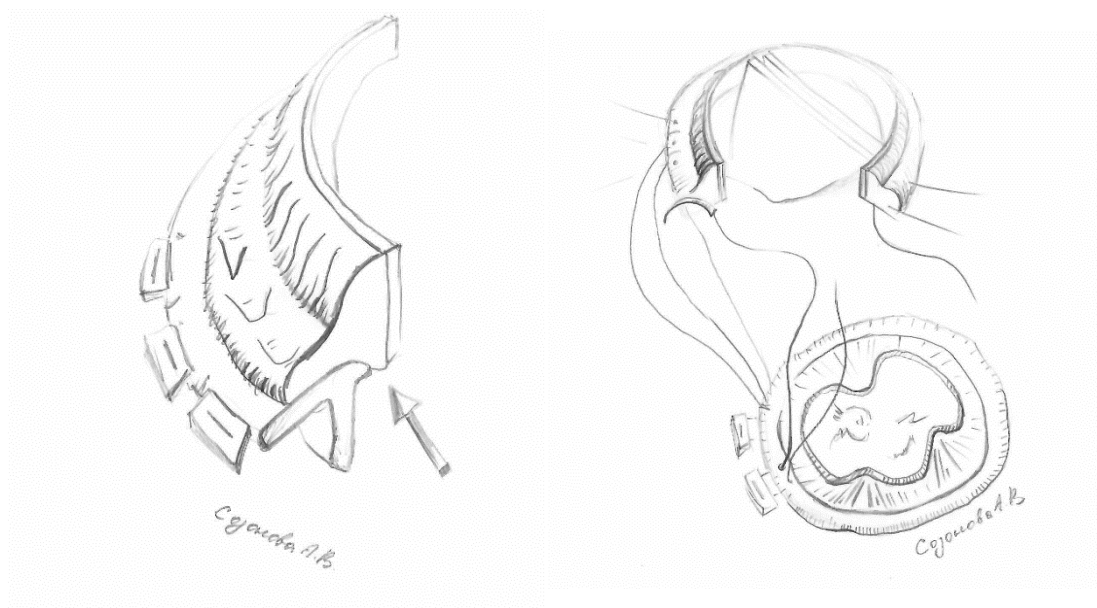


Рисунок 6 – Техника фиксации биологического клапана к манжете ранее имплантированного биопротеза [36]

В послеоперационный период отслеживались следующие показатели: общее время ИВЛ, количество дней, проведенных в реанимации, потребность в инотропной поддержке, эпизоды гипотензии и десатурации, температура тела, показатели центральной гемодинамики. Кроме того, уровень лейкоцитов и эритроцитов, мочевины, креатинина, билирубина фиксировался как перед операцией, так и после.

После выписки пациенты наблюдались в условиях Кемеровского кардиологического диспансера и сотрудниками лаборатории пороков сердца НИИ КПССЗ, ежегодно проходили ЭХО-КГ.

## **2.8 Статистическая обработка полученных данных**

### **2.8.1 Выявление модифицируемых и немодифицируемых факторов риска репротезирования митрального клапана**

Проведено ретроспективное регистровое исследования катамнеза пациентов, оперированных по поводу дисфункции диспропорционального биологического протеза митрального клапана. Для статистической обработки использовали логистическую регрессию (пошаговый вариант). Качество полученных предикторных характеристик верифицировали при помощи ROC-анализа [18].

Проверка прогностических моделей настоящей работы осуществлялась с помощью С-статистики (статистики «соответствия» или С-индекса): построение ROC-кривых с определением специфичности и чувствительности, площадь под которой AUC (area under the curve) в идеальном случае должна равняться 1. Уровень качества каждой модели оценивался по шкале, согласно которой: 0,9–1,0 – отличное, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное качество. Диагностически значимым являлось значение этого показателя, превышающее 0,70. [18].

Аналізу подверглись более 30 факторов из регистра операций на клапанах сердца, которые в соответствии с гипотезой исследования могли оказать влияние на исход процедуры (факторы представлены в таблице 6).

Статистическая обработка данных проводилась в пакетах программ Statistica for WINDOWS (StatSoftInc. Версия 10.0 и MedCalc 17.5.3) по правилам

вариационной статистики. Для поиска предикторов летального исхода и неблагоприятных событий после реоперации на митральном клапане была использована логистическая пошаговая регрессия (статистический метод классификации с использованием линейного дискриминанта Фишера). Зависимой переменной были случаи отсутствия (0 баллов) или наличия (1 балл) неблагоприятных событий или летального исхода, а независимыми – все показатели регистра. Коэффициенты, полученные для выявленных значимых предикторов, указывали на степень их ассоциации с зависимой переменной, а знак (- или +) – на положительную или отрицательную связь. Положительная связь показывала, что показатель является предиктором; а отрицательная – протектором. Кроме того, полученная при этом анализе логистическая функция с весовыми коэффициентами для каждого предиктора и протектора отражала взаимодействие и интегральное влияние полученных показателей на реализацию события (смерть, неблагоприятные исходы). Эффективность логистической функции оценивалась по показателю площади под кривой (AUC) из ROC-анализа, ставшего фактически стандартом для оценки качества бинарной классификации. Поиск логистических функций выполнен как для летального исхода, так и для отдельных неблагоприятных событий. Количественные данные представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей [Q25; Q75]. Сравнение значений уровней метрических показателей в несвязанных выборках проводили с помощью критерия хи-квадрат. Вероятность ошибки первого рода была принята за 5 %, уровень статистической значимости выявлялся при  $p < 0,05$ , что соответствует стандартным требованиям [14, 18].

Первичной конечной точкой исследования явилась комбинированная конечная точка (смерть от всех причин, пациент-протезное несоответствие, требующее реоперации) в госпитальном и среднеотдаленном периоде. Вторичными конечными точками стали смерть, повторные вмешательства по поводу дисфункции протеза, развитие ОПН, ДН, острой печеночной недостаточности (всего более 30 факторов, подробно представленных в таблице 6) в госпитальный и среднеотдаленный периоды наблюдения [18].



Таблица 6 – Анализируемые зависимые и независимые факторы из регистра операций на клапанах сердца

Классификация факторов	Фактор	Размерность факторов
Зависимые факторы: неблагоприятные события	Смерть, СПОН, дыхательные нарушения: пневмония, гидроторакс, СН, нарушение ритма сердца, неврологические нарушения, ССВО, гнойно-септические нарушения, ОПН, ОПeН, интраоперационные коагулопатии	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие
	Срок функционирования первичного протеза	Количественно: годы
Анамнестические факторы	Пол	1 – мужской, 2 – женский
	Возраст	Количественно: годы
	Этиологические факторы (ревматизм, ИЭ, соединительнотканная дисплазия в анамнезе, врожденный порок сердца, МФА), курение, ГБ, СД, ИМ, ОНМК, заболевания легких	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие
Особенности первичного протезирования	Фибрилляция предсердий (ФП), желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), ЗМКТ, ОМКТ, сохранение задней створки, проведение РЧА при ФП	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие

Продолжение таблицы 6

Классификация факторов	Фактор	Размерность факторов
Особенности повторного протезирования	Тип протеза МК. Тип протеза АК (первичных),	1 – механический, 2 – биологический
	Размер протеза МК	Количественно: мм
	Тип операции: АК, ТК	1 – пластика, 2 – протезирование
	Тип протеза МК	1 – механический, 2 – биологический
	Размер протеза МК	Количественно: мм
	Тип операции: ТК, АК	1 – пластика, 2 – протезирование.
	Время ИК, время ишемии	Количественно: мин.
	Восстановление ритма, травма при рестернотомии, тромбоз, ПТД, осложнения ритма после реоперации (предсердный ритм, ФП, АВБ, СССУ)	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие

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» [18].

## **2.8.2 Сравнительный анализ результатов хирургического лечения дисфункции биологических протезов митрального клапана классическим методом и методом «клапан-в-клапан» с использованием Propensity score matching**

Статистический анализ данных был выполнен с использованием программы Statistica 13.0 и пакета программ STATA 13.0 (USA). Проверку на соответствие выборок нормальному закону распределения проводили критерием Шапиро – Уилка. Равенство дисперсий проверялось с использованием критерия Левена. Данные не соответствовали закону нормального распределения. Описание данных осуществлялось с помощью медианы и межквартильного размаха; среднего арифметического и среднего квадратичного отклонения. Для сравнения двух зависимых выборок использовался тест Уилкоксона. Сравнение двух независимых показателей выполнялось при помощи критерия Манна – Уитни. Для оценки качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$  (при ожидаемом количестве событий более 5) либо точный критерий Фишера в случае меньшего количества событий. Псевдорандомизация выполнена при помощи пакета программ STATA 13.0 (Stata Corp, США) методом поиска «ближайшего соседа». В качестве заданных критериев соответствия использованы: этиология поражения сердца, преобладающий тип порока, возраст, пол, степень тяжести заболевания и наличие сопутствующей патологии. К каждому наблюдению основной группы подобрана пара – «ближайший сосед» с наиболее близким значением индекса соответствия, который укладывается в пределы заданного числового отрезка (заданный отрезок был рассчитан на основании стандартного отклонения в программе STATA 13.0). Уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05 [18].

## 2.9 Методология экспериментального блока работы

В экспериментальной части исследования обоснована и подтверждена стратегия дальнейшего повышения эффективности технологии «клапан-в-клапан» для улучшения результатов хирургического лечения при дисфункции биопротезов в митральной позиции. В качестве модельного животного для проведения вмешательства была использована беспородная здоровая овца весом 45 кг. Обращение с животным осуществлялось в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях (ETS № 123), приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и Межгосударственным стандартом ГОСТ 33044-2014. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

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 [26].

**Технические характеристики имплантированного стенового протеза.** Конструкция протеза включает в себя опорный каркас, створчатый аппарат, облицовку и герметизирующую манжету. Опорный каркас представляет собой полую конструкцию цилиндрической формы, состоящую из ячеек закрытого и открытого типов, выполненную из пластичного сплава нержавеющей стали. Ячейка опорного каркаса содержит отверстия для обеспечения надежной фиксации створчатого аппарата, облицовки и герметизирующей манжеты протеза. Помимо ячеек конструкция каркаса включает стойки, расположенные вертикально. Изготовление прототипа каркаса опорного каркаса выполняли методом лазерной резки трубы с последующим его раскрытием до необходимого диаметра, а также ультразвуковой и электрополировочной обработкой для повышения биосовместимости, удаления острых кромок и заусенцев (рисунок 7) [24, 26, 40].

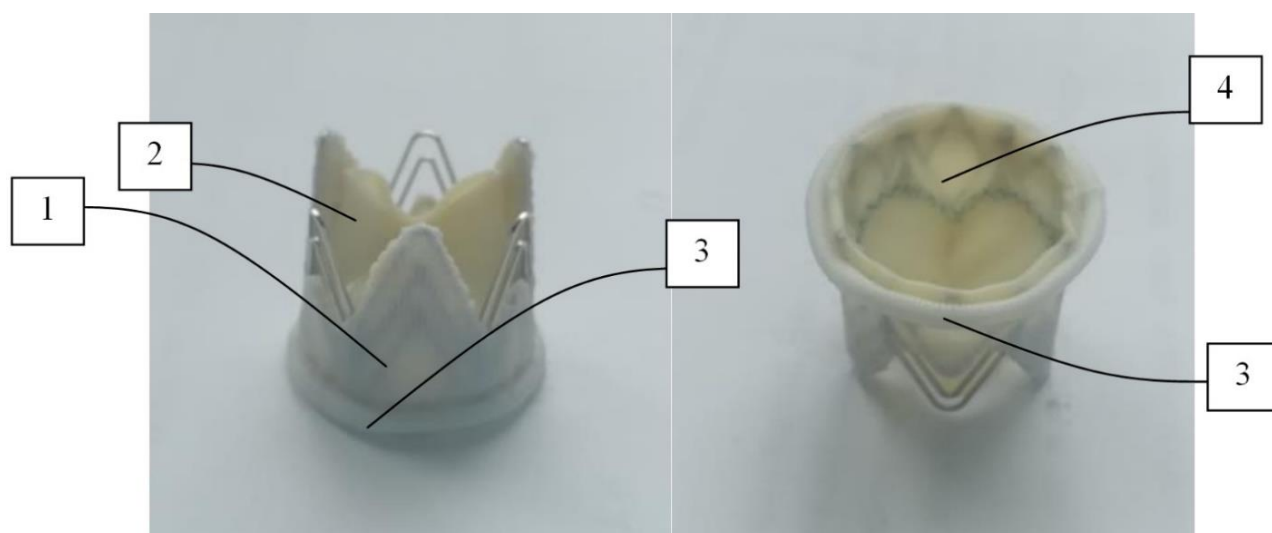
Основная функция опорного каркаса заключается в поддержании формы створчатого аппарата, облицовки и герметизирующей манжеты, а также в фиксации в просвете места имплантации за счет распирающего и поддержания конечной рабочей формы.



Рисунок 7 – Текущая версия опорного каркаса протеза, изготовленная из сплава кобальт-хрома методом лазерной резки с приданием конечной геометрии [26]

Створчатый аппарат протеза (рисунок 8) изготовлен из трех одинаковых створок биологического материала, стабилизированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля. Для создания необходимой и достаточной зоны коаптации каждая створка имела в зоне свободного края уклон в три градуса. Створчатый аппарат соединен с облицовкой с использованием шовного материала [23, 26, 40].

Дополнительно снаружи протез был покрыт синтетическим полотном («Нить витлан», Беларусь), переходящим в основании в герметизирующую манжету. Такая компоновка позволила создать плотный контакт со стенкой «первичного» протеза и защитить от возникновения паравальвулярной регургитации. Манжета представляет собой однорядный валик, полностью покрывающий окружность основания протеза, соединенный с каркасом и обшивкой створчатым аппаратом протеза [26].



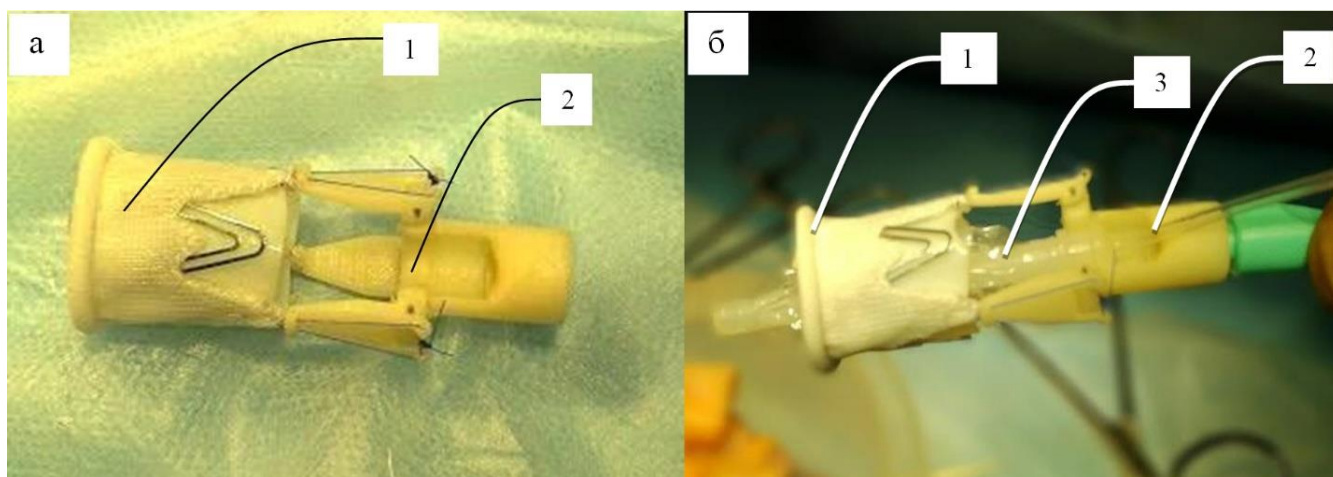
1 – опорный каркас протеза,  
2 – створчатый аппарат,

3 – герметизирующая манжета,  
4 – внутренняя облицовка

Рисунок 8 – Прототип разрабатываемого протеза типоразмера 21 мм [26, 40]

Помимо протеза, система малоинвазивного репротезирования клапана сердца включает неотъемлемый компонент – баллонное устройство имплантации и держатель [25, 40], иммобилизующий конструкцию во время процедуры. В качестве имплантационного устройства использовали прототип баллона (диаметра 20 мм) собственной конструкции, состоящий из рабочей части, центрального штифта и дефляционного канала, через который осуществляют наполнение системы физиологическим раствором (рисунок 9) [26].

Для надежной фиксации и повышения манипулятивных свойств протеза клапана использовали имплантационный держатель собственной конструкции с подшитым к нему биопротезом. Держатель представляет собой основу, к которой подвижно присоединены три опоры, удерживающие протез в неподвижном состоянии относительно баллона. Вместе с тем подвижность опор держателя позволяет не ограничивать радиальное перемещение опорного каркаса, то есть не препятствовать процедуре имплантации [24, 26, 40].



а – протез на держателе,

б – система для репротезирования в сборе,

1 – протез для бесшовной фиксации,

2 – держатель протеза,

3 – баллон

Рисунок 9 – Подготовка к процедуре имплантации [25, 40]

Имплантацию разрабатываемого протеза осуществляли в условиях работающего сердца с параллельным искусственным кровообращением, без использования кардиopleгии. Доступ к сердцу – 4-е межреберье слева. После выполнения кардиолиза, канюлировали нисходящую часть грудной аорты и ушко правого предсердия. Доступ к митральному клапану обеспечивали аналогично первому этапу через ушко левого предсердия. После визуализации места имплантации – каркасного биопротеза «ЮниЛайн» – проводили подготовку системы репротезирования: на имплантационный держатель, к которому был подшит экспериментальный протез, монтировали дилатационный баллон и проводили кримпирование всей системы по аналогии с таковым процессом для транскатетерных протезов. После чего вводили систему репротезирования в область имплантации, проводили дилатацию баллона до давления 4 атм. физиологическим раствором, используя стандартный шприц-индефлятор. Затем снижали давление в баллоне, отсекали держатель и извлекали систему из операционного поля. После чего завершали процедуру имплантации по стандартной методике – дезаэрацией полостей и ушиванием левого предсердия [26].

Изучались следующие показатели:

– время пережатия аорты;

- время ИК;
- «чистое» время имплантации клапана;
- параметры транспротезной и центральной гемодинамики.



## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Выявление модифицируемых и немодифицируемых факторов риска репротезирования митрального клапана

Вероятность наступления неблагоприятного исхода в кардиохирургии обычно оценивается с использованием шкал риска, основанных на предоперационных клинико-демографических и анатомо-ангиографических показателях пациентов. Ранее уже предпринимались попытки найти научное понимание того, какие исходные параметры пациента и периоперационные предикторы влияют на различные исходы, в том числе и оперативную смертность при выполнении повторной клапанной коррекции [31].

По данным А.П. Шкет, госпитальная летальность от кардиальных и некардиальных осложнений после операций повторного протезирования клапанов сердца составляет 15,3 % [31, 109].

По мнению N. Jaussaud и соавторов, предикторами госпитальной летальности после реоперации являлись СД (отношение шансов (ОШ) = 8,69, 95 % ДИ 2,55–29,61,  $p = 0,001$ ), ХОБЛ (ОШ = 9,01, 95 % ДИ 1,72–47,18,  $p = 0,009$ ), III–IV функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (ОШ = 5,46, 95 % ДИ 1,41–21,16,  $p = 0,01$ ) и давление в легочной артерии (ДЛА) на момент реоперации  $>60$  мм рт. ст. (ОШ = 3,13, 95 % ДИ 1,10–8,94;  $p = 0,03$ ) [137]. К подобному выводу пришли и другие авторы [31, 51]. В частности, Н.А. Vohra и соавторы провели анализ факторов риска госпитальной летальности и послеоперационных осложнений, среди которых наиболее значимыми являлись сниженная фракция выброса левого желудочка – менее 50 %, экстренность вмешательства, а также необходимость выполнения многоклапанной коррекции [31, 93]. S. Beurtheret с соавторами на выборке, включающей 183 пациента, перенесших повторную операцию по замене

искусственного клапана сердца (ИКС), выявили следующие закономерности: основными факторами риска, повышающими операционную смертность, являлись легочная гипертензия (ДЛА >60 мм рт. ст.,  $p = 0,03$ ), почечная недостаточность ( $p = 0,02$ ), выполнение более чем одной реоперации ( $p = 0,004$ ), использование при первичной процедуре механического протеза ( $p = 0,02$ ), выполнение сочетанного вмешательства на митральном ( $p = 0,019$ ) и трикуспидальном клапанах ( $p = 0,03$ ). При этом при выполнении плановой реоперации смертность крайне низкая (<4 %) [31, 57].

С целью выявления наиболее значимых предикторов развития неблагоприятных событий проведено ретроспективное регистровое исследование катамнеза пациентов, оперированных по поводу дисфункции диэпоксидобработанных протезов в митральной позиции. Анализировались демографические показатели, особенности анамнеза, операции, послеоперационного периода и др. (более 30 факторов). Для статистической обработки использовали логистическую регрессию (пошаговый вариант). Качество полученных предикторных характеристик верифицировали при помощи ROC-анализа [18].

В исследовании участвовали 138 пациентов, которым выполнялось репротезирование диэпоксидобработанного биологического клапана в митральной позиции в период с 2005 по 2018 год. Возраст пациентов на момент первой операции был в пределах 16–63 лет, Me [Q25; Q75] – 44,03 [28,23; 59,81] года.

Возраст пациентов на момент повторной операции был в пределах от 23 до 64 лет, Me [Q25; Q75] – 52,37 [34,91; 61,83] года. Срок функционирования первичного протеза находился в пределах от 6 месяцев до 15 лет, Me [Q25; Q75] – 8,21 [1,14; 14,27] года. Кардиохирургические операции проведены 50 мужчинам и 88 женщинам (в соотношении 1:1,76) [18].

При репротезировании митрального клапана использовали 40 биологических протезов и 98 механических протезов. Летальность составила 8,7 % ( $n = 12$ ).

С биологическим протезом митрального клапана умерло 3 пациента и 9 пациентов с механическим. Время жизни с момента репротезирования до смерти с биологическими протезами и механическими протезами значимо не различалось ( $p > 0,05$ ) [18].

В таблице 7 представлено сравнение неблагоприятных событий и летального исхода в раннем послеоперационном периоде у пациентов с репротезированными механическими и биологическими клапанами [18].

Таблица 7 – Сравнение неблагоприятных событий и летальных исходов у пациентов с различными видами протезов митрального клапана на госпитальном этапе, n (%)

Показатель	Пациенты с биологическим протезом, n = 40	Пациенты с механическим протезом, n = 98
Летальный исход	3 (7,5)	9 (9,18)
СПОН	19 (47,5)	48 (49,0)
ДН (пневмония, гидроторакс и др.)	25 (62,5)	58 (59,18)
СН	23 (57,5)	66 (67,34)
НРС	12 (30)	26 (26,53)
Неврологические события	2 (5,0)	9 (9,2)
ССВО	7 (17,5)	12 (12,25)
Гнойно септические события	6 (15)	8 (8,16)
ОПН	8 (20,00)	14 (14,28)
ОПеН	2 (5,0)	14 (14,28)
ДВС	3 (7,5)	3 (3,06)
Лимфоррея	3 (7,5)	2 (2,04)

Все различия для сравниваемых показателей не имели статистической значимости.

Как видно из таблицы, на периоперационную летальность и частоту неблагоприятных событий тип вновь имплантированного протеза (механический или биологический) влияния не оказал.

Для выяснения предикторов летального исхода при репротезировании митрального клапана была проведена логистическая регрессия, статистические результаты которой представлены в таблице 8. Бета-коэффициенты логистической регрессии отражают относительное влияние предиктора на зависимую переменную, а В-коэффициенты показывают прогностическую значимость предиктора. Именно они используются в логистической функции и в соответствующем уравнении [18].

Представлены наиболее значимые предикторы развития неблагоприятных событий: длительность искусственного кровообращения во время реоперации, время пережатия аорты, травма при рестернотомии, дополнительное оперативное вмешательство на аортальном клапане, а также отсутствие радиочастотной абляции при фибрилляции предсердий при первичном протезировании клапана. Кроме того, из анамнестических факторов предикторами выступали преимущественно заболевания, приведшие к формированию приобретенного порока митрального клапана. Положительная ассоциация достигнута для ревматизма, инфекционного эндокардита, соединительнотканной дисплазии как различных факторов этиологии порока митрального клапана. В то же время степень выраженности недостаточности кровообращения (НК) до реоперации была ассоциирована с летальным исходом. Тем самым выраженная НК является независимым предиктором смерти после репротезирования в митральной позиции. Это в очередной раз подтверждает положения о необходимости своевременного направления пациента на оперативное лечение при наличии гемодинамически значимой дисфункции биологического клапана сердца [18].

Таблица 8 – Предикторы и протекторы смерти после репротезирования митрального клапана

Критерий	Бета	Стандартная ошибка Бета	В	Стандартная ошибка В	р- 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
НК (степень до реоперации)	0,154	0,070	0,097	0,044	0,030
Лечение ФП методом РЧА (1 – есть, 0 – нет) 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

После получения данных с учетом предикторных и протекторных коэффициентов сформулированы логистическая функция (1) и уравнение

регрессии (2) для расчета риска летального исхода после репротезирования митрального клапана [18]:

$$Y = (\exp Z / (1 + \exp Z)) \times 100, \quad (1)$$

$$Z = (-0,405 + 0,002 \times X1 + 0,281 \times X2 + 0,263 \times X3 + 0,274 \times X4 - 0,097 \times X5 + \\ + 0,202 \times X6 - 0,094 \times X7 + 0,322 \times X8 + 0,002 \times X9), \quad (2)$$

где X1 – время ИК при репротезировании, мин.;

X2 – травма при рестернотомии, балл (0 – нет, 1 – есть);

X3 – факт влияния на повторный характер вмешательства (инфекционный эндокардит в анамнезе: 0 – нет, 1 – есть);

X4 – факт влияния на повторный характер вмешательства (ревматизм в анамнезе: 0 – нет, 1 – есть);

X5 – степень нарушения кровообращения до репротезирования митрального клапана;

X6 – факт влияния на повторный характер вмешательства (соединительнотканная дисплазия в анамнезе: 0 – нет, 1 – есть);

X7 – применение методов хирургической фрагментации левого предсердия для лечения фибрилляции предсердия, радиочастотная абляция в различных модификациях при первичной операции (0 – нет, 1 – есть);

X8 – дополнительная необходимость операционного вмешательства на аортальном клапане во время реоперации;

X9 – время ишемии миокарда (пережатия аорты), мин.

Для выявления чувствительности и специфичности уравнения расчета риска танатогенного эффекта после репротезирования митрального клапана был проведен ROC-анализ (рисунок 10) [18].

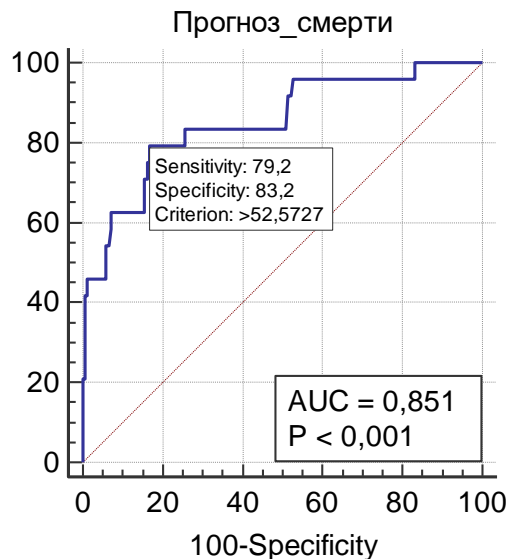


Рисунок 10 – ROC-анализ, определение специфичности и чувствительности в расчете риска неблагоприятного исхода после репротезирования митрального клапана (смерти) [18]

Критерий разграничения благоприятного и неблагоприятного исхода (ассоциативный критерий) определяется процентом больше 52,57 %.

Как видно из рисунка, 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), равном 52,57 %. Коэффициенты, полученные при расчете по представленному уравнению выше индекса разграничения, соответствуют высокому риску летального исхода. Высокие чувствительность и специфичность представленного уравнения способствуют возможности определения вектора развития событий после репротезирования митрального клапана [18].

Необходимо отметить, что на танатогенный эффект не влияли вид протеза, возраст и пол пациента, его вредные привычки (курение), особенности питания и другие медико-социальные факторы.

Управляемыми (модифицируемыми) факторами, влияющими на танатогенный эффект, на которые можно воздействовать при проведении

повторной операции, является время искусственного кровообращения и ишемия миокарда при репротезировании митрального клапана.

В целом на основании полученной логистической функции возможна разработка прототипа калькулятора и шкалы рисков танатогенного эффекта после репротезирования митрального клапана [18].

Далее по такому же алгоритму были обработаны наиболее значимые неблагоприятные события, развившиеся после репротезирования митрального клапана. В частности, для дыхательных нарушений (пневмония, гидроторакс и другие), развившихся после реоперации, были выявлены предикторы, протекторы и логистическая функция, описывающая совместное влияние этих факторов на развитие данного неблагоприятного события (таблица 9) [18].

Таблица 9 – Предикторы и протекторы осложнения со стороны дыхательной системы после репротезирования митрального клапана

Показатель	Бета	Стандар- тная ошибка Бета	В	Стандар- тная ошибка В	p-level
Свободный член логистической регрессии	–	–	2,579	0,947	0,007
Время ИК при реоперации	0,180	0,075	0,002	0,001	0,017
Сохранение задней створки МК во время первичной операции	-0,171	0,074	-0,237	0,102	0,022
ЗМКТ в анамнезе	-0,143	0,070	-0,215	0,105	0,043
Курение	-0,155	0,075	-0,138	0,066	0,039
Наличие ВПС	0,176	0,076	0,692	0,299	0,022



Из таблицы видно, что значимым предиктором, влияющим на развитие дыхательных нарушений после повторной операции, направленной на замену протеза клапана в митральной позиции, была длительность искусственного кровообращения во время реоперации. Предиктором данной группы патологий было наличие при первичной операции врожденного порока развития клапана сердца, это либо пороки формирования атриовентрикулярных клапанов сердца (пороки развития эндокардиальных подушечек), либо проявления недостаточности митрального клапана в детском возрасте в результате грубой соединительно-тканной патологии, которую из-за особенностей формирования диагноза в педиатрической практике относят к ВПС. В то же время протекторами дыхательных нарушений были закрытый тип митральной комиссуротомии и сохранение задней створки после первичного протезирования. Возможным объяснением протективного действия ЗМКТ является развитие спаечного процесса в плевральной полости с ее облитерацией. В то же время протективное действие сохранения задней створки митрального клапана в очередной раз доказывает необходимость и полезность сохранения структур хордального аппарата митрального клапана [18].

Интересен тот факт, что курение также является протектором дыхательных нарушений после репротезирования. Этот феномен может быть объяснен значительной адаптацией курильщиков к гипоксии и слабым реактивным ответом бронхов легочной интерстиции на оперативное вмешательство. В целом полученная логистическая функция указывает на совместное влияние протекторов и предикторов на риск формирования дыхательных нарушений.

Для выявления значимости логистической функции, описывающей риск дыхательных нарушений после репротезирования митрального клапана, был проведен ROC-анализ (рисунок 11) [18]. Уравнение для логистической функции, составленное с учетом всех полученных предикторов и протекторов и их весовых коэффициентов, значимо отличает полученную кривую, 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 ROC-кривой и площадь под ней, по нашему мнению, является умеренной, что не позволяет строить серьезные прогностические модели [18].

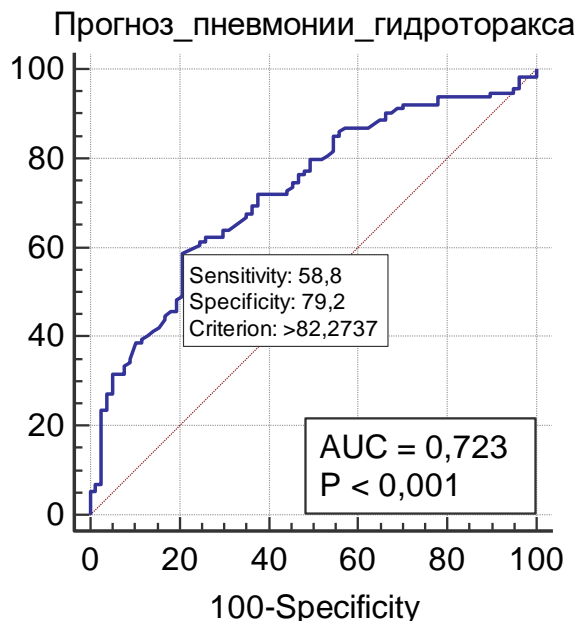


Рисунок 11 – ROC-анализ, определение эффективности логистической функции для риска формирования дыхательных нарушений по показателю AUC

Для синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), развившегося после реоперации и выставленного врачами-реаниматологами по результатам клинического и лабораторного обследования, были выявлены предикторы, протекторы и логистическая функция, описывающая совместное влияние этих факторов на развитие данного неблагоприятного события (таблица 10).

Значимыми предикторами выраженности ССВО были возраст пациента и наличие дополнительной операции на трикуспидальном клапане. В то же время наличие нарушений ритма после реоперации являлось протектором в риске развития ССВО [18].

Логистическая функция, полученная по результатам исследования, указывает на совместное влияние протекторов и предикторов на риск формирования ССВО [18].

Таблица 10 – Предикторы и протекторы значимого синдрома системного воспалительного ответа после репротезирования митрального клапана

Показатель	Бета	Стандартная ошибка Бета	В	Стандар- тная ошибка В	p-level
Свободный член логистической регрессии	–	–	-0,395	0,168	0,020
Наличие или отсутствие вмешательства на ТК	0,161	0,071	0,118	0,052	0,024
Нарушение ритма после реоперации	-0,226	0,073	-0,157	0,051	0,002
Возраст	0,171	0,072	0,006	0,002	0,019

Для выявления значимости этой функции был проведен ROC-анализ (рисунок 12). Полученная по логистическому уравнению кривая, ограничивающая АUC, значимо отличалась от равновероятной прямой и 50 % площадью под ней ( $p < 0,001$ ) [18].

Выявлены ассоциации для острой почечной недостаточности (ОПН), развившейся после повторного протезирования митрального клапана. Предикторные и протекторные ассоциации представлены в таблице 11. 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 [18].

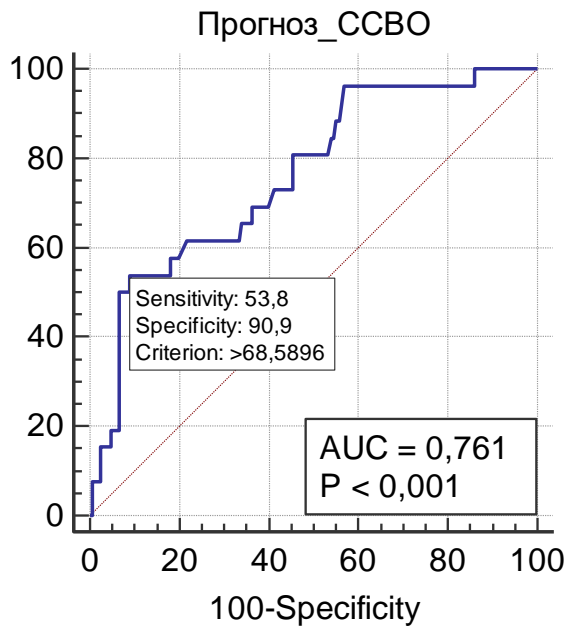


Рисунок 12 – ROC-анализ, определение эффективности логистической функции для риска формирования синдрома системного воспалительного ответа по показателю AUC [18]

Таблица 11 – Предикторы и протекторы острой почечной недостаточности после репротезирования митрального клапана

Показатель	Бета	Стандартная ошибка Бета	В	Стандартная ошибка В	p-level
Свободный член логистической регрессии	–	–	-0,569	0,198	0,005
ФК до реоперации	0,264	0,081	0,148	0,045	0,001
Возраст	0,243	0,081	0,008	0,003	0,003
Лечение ФП методом РЧА при первичной операции	-0,156	0,077	-0,095	0,047	0,044
НК степень до реоперации	-0,175	0,079	-0,122	0,055	0,029
ГБ	-0,173	0,084	-0,064	0,031	0,042

В то же время протекторами ОПН были: применение радиочастотной абляции при хирургическом лечении фибрилляции предсердий, высокие степени нарушения кровообращения до реоперации и гипертоническая болезнь [18].

На примере ОПН можно увидеть совместное действие двух похожих факторов, но с противоположным знаком, – это функциональный класс и степень нарушения кровообращения (первый является предиктором, а второй – протектором). Эти факторы выделены и внесены в логистическую функцию, которая указывает на совместное влияние этих и других состояний на развитие ОПН [18].

Для выявления значимости этой функции был проведен ROC-анализ (рисунок 13).

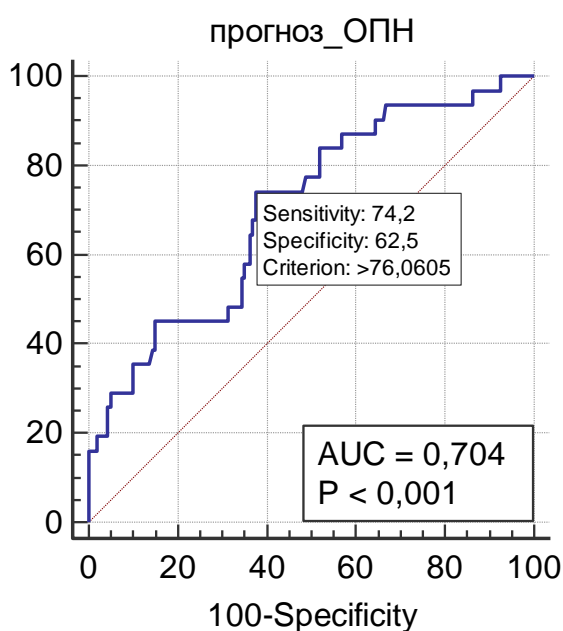


Рисунок 13 – ROC-анализ, определение эффективности логистической функции для риска формирования острой почечной недостаточности по показателю AUC [18]

Полученная по логистическому уравнению кривая, ограничивающая 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, развившихся после повторного протезирования митрального клапана (таблица 12) [18].

Таблица 12 – Предикторы и протекторы кровотечений

Показатель	Бета	Стандартная ошибка Бета	В	Стандартная ошибка В	p-level
Свободный член логистической регрессии	–	–	-0,871	0,255	0,001
Время ИК при реоперации	0,639	0,088	0,002	0,000	0,000
Время ишемии миокарда при реоперации	0,369	0,087	0,002	0,001	0,000
Лечение ФП методом РЧА	-0,145	0,069	-0,048	0,023	0,036
Инфекционный эндокардит	0,235	0,076	0,139	0,045	0,002
РЧА ФП при первичной операции	-0,364	0,127	-0,149	0,052	0,005
ФП после реоперации	0,293	0,109	0,131	0,049	0,008

Предикторами данной патологии были время искусственного кровообращения и ишемии миокарда при повторном протезировании митрального клапана, размер протеза митрального клапана используемого при репротезировании, инфекционный эндокардит в анамнезе, а также фибрилляция предсердий в послеоперационном периоде. Представленные предикторы можно разбить на три группы: конституциональные, предрасполагающие к иммунным гиперреактивностям; операционные, влияющие на общую и топическую гипоксию; а также клапанные, в частности размер клапана [18].

Соответственно, протекторами коагулопатий были: выполнение радиочастотной абляции по поводу фибрилляции предсердия при первичной операции и лечение нарушений ритма во время репротезирования митрального клапана [18].

В данном случае также можно увидеть совместное действие двух похожих факторов (время искусственного кровообращения и время ишемии миокарда), усиливающих друг друга. Логистическая регрессия описала взаимосвязь факторов, с риском развития кровотечения.

По результатам логистической регрессии получена соответствующая функция и уравнение, эффективность которых проверена ROC-анализом (рисунок 14) [18].

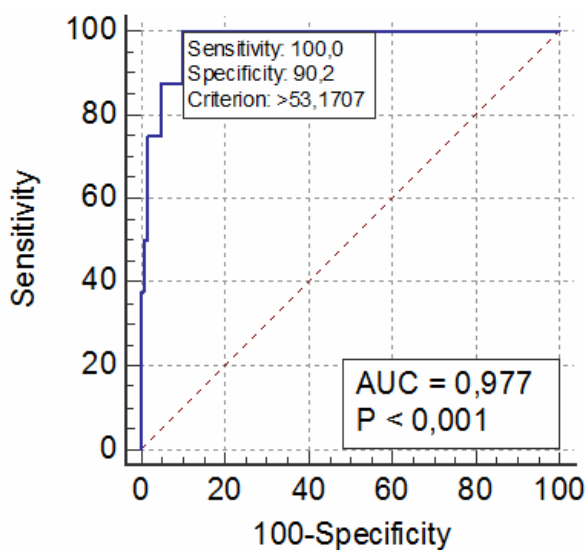


Рисунок 14 – ROC-анализ, определение эффективности логистической функции для риска формирования коагулопатий по показателю AUC [18]

Полученная по логистическому уравнению кривая, ограничивающая AUC, значительно отличалась от равновероятной прямой и 50 % площадью под ней ( $p < 0,001$ ). Так, 100 % чувствительность и 90,2 % специфичность полученного уравнения указывают на возможность прогнозирования, такого тяжелого осложнения после репротезирования митрального клапана, как развитие кровотечения и связанного с ним риском развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания, так как данная группа осложнений (кровотечения) была распространена, то и предикторные факторы выявлены с наибольшей точностью. Прогностическая модель отличается высокой чувствительностью и специфичностью [18].

По результатам исследования выявлены факторы риска, которые были отнесены к модифицируемым (время искусственного кровообращения, время ишемии миокарда) и немодифицируемым (фактор реоперации, исходная тяжесть состояния пациента, осложнения рестернотомии, сопутствующие вмешательства на аортальном клапане при повторной операции). Кроме того, выявлен протективный характер факта коррекции фибрилляции предсердий во время первичной операции [18].

Формирование танатогенного эффекта репротезирования митрального клапана связано с длительностью искусственного кровообращения, а также с этиологическими факторами, приведшими как к поражению митрального клапана, так и к дисфункции его биологического протеза (инфекционный эндокардит и ревматизм) [18].

Управляемым фактором, на который можно воздействовать во время репротезирования митрального клапана, является длительность искусственного кровообращения и ишемии миокарда [18].

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

Репротезирование митрального клапана с полным иссечением дисфункционального протеза до настоящего времени остается самой распространенной хирургической процедурой при лечении их дисфункции. С 1995 по 2018 год в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово выполнено 518 операций протезирования митрального клапана биологическим протезом. Из них у 138 пациентов за период с 2003 по 2018 годы было выполнено репротезирование МК вследствие развития дисфункций биологического протеза [36].



Замене вследствие развития дисфункций подлежали диэпоксидобработанные ксеноаортальные протезы «КемКор»,  $n = 81$  (59 %), «ПериКор»,  $n = 48$  (34 %) и ксеноперикардальный «ЮниЛайн»,  $n = 9$  (7 %). Исходный диаметр составлял: 30 ( $n = 90$ ), 32 ( $n = 24$ ) и 28 ( $n = 24$ ) мм или 65 %, по 17,5 % соответственно. Средняя продолжительность их функционирования в организме реципиента составила 7,2 [4,6; 10,0] года при среднем возрасте пациентов при выполнении операции –  $57 \pm 10$  лет [36].

При стратификации компонентов риска таких вмешательств нами выявлены факторы, значимо ухудшающие их прогноз. К таковым помимо прочих, подробно представленных в подглаве 3.1, относятся время ИК и ишемии миокарда, а также факт травматизации структур сердца. И если на многие из них повлиять при госпитализации не удастся, то экономия времени проведения основного этапа при пережатии аорты и длительности ИК – показатель, корректируемый применением более совершенных технологий [36].

Для уменьшения времени искусственного кровообращения и времени пережатия аорты у 18 из 138 пациентов, что составляет 13 % от всех вмешательств по поводу дисфункции диэпоксидобработанных протезов клапана сердца, репротезирование проводилось по методике «клапан-в-клапан». Учитывая, что метод псевдорандомизации (Propensity score matching) [107] более точен по сравнению с регрессионным анализом в случае наличия относительно небольшого числа наблюдений, для анализа полученных данных мы решили использовать его. Анализируя литературные данные, мы не нашли упоминания о проведении подобных исследований раньше. Поскольку данное исследование является пилотным (ориентировочное знакомство), расчет мощности выпорки не требуется [36, 64].

На основании ключевых показателей, потенциально оказывающих влияние на исход (конфаундеры), таких как основная этиология поражения сердца, преобладающий тип порока, возраст, пол, степень тяжести заболевания и наличие сопутствующей патологии [68], к каждому наблюдению основной группы подобрана пара – «ближайший сосед» с наиболее близким значением PS (индекс соответствия), которые укладываются в пределы заданного числового отрезка

(заданный отрезок был рассчитан на основании стандартного отклонения в программе STATA 13.0 ([www.stata.com](http://www.stata.com)) [48], в анализ включены все наблюдения основной группы и удалены наблюдения группы сравнения, которые оказались не соответствующими ни одному в основной группе [10]. Таким образом сформировано 18 пар наблюдений – группа 1 с классической методикой и 2 – с методикой «клапан-в-клапан» (всего 36 случаев) [36].

В группе 1 – протезирования по классической методике – репротезирование проводилось путем полного иссечения старого биопротеза. Для сохранения фиброзного кольца и уменьшения риска повреждения внутрикардиальных структур у пациентов группы 2 – протезирования по методике «клапан-в-клапан» – производили иссечение только створчатого аппарата с сохранением его полипропиленового каркаса и обшивки. Выбор размера протеза определялся калибровкой каркаса после выполнения удаления створчатого аппарата. У пациентов с исходным диаметром протеза 32 мм были имплантированы биологические протезы «ЮниЛайн» размером 28 мм (n = 5) и механический протез «МедИнж-2» 27 мм (n = 1), в протезы с исходным диаметром 28 и 30 мм были имплантированы механические протезы «МедИнж-2» и St. Jude Medical Masters 25 мм (n = 9) и протез «ЮниЛайн» размером 28 мм (n = 3) (таблица 13) [36].

Таблица 13 – Сопоставление исходных размеров протезов митрального клапана и имплантированных по методике «клапан-в-клапан» механических и биологических протезов при повторных вмешательствах

Исходный размер протеза	Имплантируемый клапан механический	Имплантируемый клапан биологический
32 мм, n = 6	«МедИнж-2» 27 мм, n = 1	«ЮниЛайн» 28 мм, n = 5
30 мм, n = 9	«МедИнж-2» 25 мм, n = 6	«ЮниЛайн» 28 мм, n = 3
28 мм, n = 3	St. Jude 25 мм, n = 3	Не имплантировались

В группе 1 репротезирование клапана выполнялось в 9 случаях биопротезами: «КемКор» размером 30 мм ( $n = 1$ ); «ПериКор» размерами 28 ( $n = 1$ ), 30 ( $n = 2$ ), 32 ( $n = 1$ ) мм; «ЮниЛайн» размерами 28 ( $n = 1$ ), 30 ( $n = 1$ ), 32 ( $n = 2$ ) мм. В 9 случаях механическими протезами «МедИнж-2» размерами 25 ( $n = 1$ ), 27 ( $n = 7$ ), 29 ( $n = 1$ ) мм [36].

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 протезобусловленных осложнений (дисфункция, парапротезная, тромбоз и т. д.) в исследуемых группах зафиксировано не было. Среди осложнений наблюдали острую сердечную недостаточность у 3 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 10 (55 %) пациентов в группе классического репротезирования. Осложнения инфекционного характера не было зафиксировано в обеих группах. В среднем длительность пребывания пациентов в стационаре после операции составила 11 суток в обеих группах и статистически значимо не различалась ( $p = 0,19$ ) [36].

Время искусственного кровообращения и пережатия аорты были меньше в группе «клапан-в-клапан» и составило 125,1 минуты против 144 минут ( $p = 0,013$ ) и 90,9 минуты против 109,7 минуты ( $p = 0,022$ ), соответственно (таблица 14) [36].

К моменту выписки из клиники у большинства пациентов существенно уменьшились явления недостаточности кровообращения и повысилась толерантность к физическим нагрузкам. У всех пациентов с сохраненным синусовым ритмом, которым репротезирование выполнялось биологическим клапаном, был отменен варфарин через 3 месяца. У пациентов с механическим клапаном варфарин назначался пожизненно с контролем уровня МНО и коррекцией дозы в соответствии с клиническими рекомендациями и инструкцией к препарату. Средний срок наблюдений в группе «клапан-в-клапан» составил 4 [2,4; 4,7] года.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика госпитального периода в обеих группах, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1, n = 18	Группа 2, n = 18	p
Длительность искусственного кровообращения, мин.	144 [122; 165]	125,1 [107; 145]	0,013
Длительность пережатия аорты, мин.	109,7 [90; 120]	90,9 [85; 99]	0,022
Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре после операции, дни	12 [8; 20]	11 [8; 17]	0,19

При выполнении ультразвукового исследования сердца на момент выписки из стационара и в среднеотдаленном периоде внутри групп наблюдали положительную динамику в отношении изменения размеров полостей сердца, уменьшения степени легочной гипертензии и удовлетворительные показатели функционирования протезов (таблица 15).

В группе 1 – с классической методикой протезирования – статистически значимо увеличился 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 2 – «клапан-в-клапан» – статистически значимо уменьшился КДР – до 5,4 [4,9; 5,9] см ( $p = 0,04$ ) [36].

При сравнении групп между собой (таблица 15) 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. Большая площадь эффективного отверстия – 2,4 см<sup>2</sup> против 2,0 см<sup>2</sup> ( $p = 0,06$ ). Значимо меньше среднее ДЛА – 50 мм рт. ст. против 35,5 мм рт. ст. ( $p = 0,03$ ) отмечалось в группе 2 [36].

Таблица 15 – 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
ΔР <sub>макс</sub> , 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
ΔР <sub>ср</sub> , 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 <sup>2</sup>	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

В среднеотдаленном периоде в группе 1 в сравнении с группой 2 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 наблюдалась большая площадь эффективного отверстия – 2,4 см<sup>2</sup> против 2,1 см<sup>2</sup> ( $p = 0,12$ ) [36].

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 группе 1 обусловлено большим количеством пациентов с фибрилляцией предсердий – 66 % против всего 11 % в группе 2 – и не говорит о преимуществе одного метода над другим (таблицы 16) [36].

Тромбоэмболических эпизодов и осложнений антикоагулянтной терапии за период наблюдения выявлено не было. У двух пациентов с сохраненным синусовым ритмом отменен варфарин. По данным трансторакальной эхокардиографии структурно-функциональные изменения имплантированных биопротезов отсутствовали. У всех обследуемых отмечено сохранение удовлетворительных показателей внутрисердечной гемодинамики на послеоперационном уровне [36].

Учитывая, что при имплантации по методике «клапан-в-клапан» имплантируемый протез меньше, чем исходный, нами был проведен анализ отдаленных эхокардиографических данных пациентов в группе «клапан-в-клапан» в зависимости от типа реимплантируемого протеза: биологический или механический (таблица 17). При выполнении трансторакального ЭХО-КГ на момент выписки из стационара и в отдаленном периоде во всех случаях наблюдали положительную динамику в отношении изменения размеров полостей сердца (КДО, КДР), уменьшения степени легочной гипертензии и удовлетворительных показателей функционирования как биологических, так и механических протезов [36].

Таблица 16 – Сравнение эхокардиографических показателей у пациентов на момент выписки и среднеотдаленного периода между группами, Me [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
ΔР <sub>макс</sub> , 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
ΔР <sub>ср</sub> , 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 <sup>2</sup>	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

Таблица 17 – Динамика эхокардиографических показателей у пациентов при реимплантации биологических и механических протезов в группе методики «клапан-в-клапан»

Показатель	Реимплантация биологических протезов, n = 8			p	Реимплантация механических протезов, n = 10			p
	До операции	Выписка	Средне-отдаленный период		До операции	Выписка	Средне-отдаленный период	
	1	2	3		1	2	3	
ЛП, см	5,4 [5,2; 6,0]	5,2 [4,7; 6,9]	5,6 [4,7; 7,1]	$p_{1-2} = 0,4$ $p_{2-3} = 0,25$	5,8 [5,7; 6,1]	5,4 [4,8; 6,2]	5,3 [4,9; 6,1]	$p_{1-2} = 0,045$ $p_{2-3} = 0,22$
КДР, см	6,0 [5,8; 6,5]	5,6 [5,5; 6,0]	5,6 [5,1; 5,9]	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,18$	5,0 [4,9; 5,1]	4,9 [4,7; 5,0]	5,0 [4,7; 5,3]	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,3$
КСР, см	3,8 [3,5; 4,3]	4,2 [3,8; 4,4]	4,0 [3,5; 4,2]	$p_{1-2} = 0,42$ $p_{2-3} = 0,13$	3,3 [2,9; 3,4]	3,3 [3,1; 3,5]	3,5 [3,1; 3,6]	$p_{1-2} = 0,5$ $p_{2-3} = 0,52$
КДО, мл	180 [167; 216]	154 [147; 180]	157 [124; 176]	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,03$	120 [113; 124]	113 [102; 118]	118 [102; 135]	$p_{1-2} = 0,036$ $p_{2-3} = 0,013$
КСО, мл	62 [51; 83]	79 [62; 88]	70 [53; 79]	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,03$	44 [32; 47]	44 [38; 51]	50 [39; 54]	$p_{1-2} = 0,4$ $p_{2-3} = 0,022$
ФВ ЛЖ, %	65 [56; 73]	52 [46; 58]	56 [49,5; 62,5]	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,01$	65 [64; 71]	62 [60; 65]	52 [54; 65]	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{2-3} = 0,019$



Продолжение таблицы 17

Показатель	Реимплантация биологических протезов, n = 8			p	Реимплантация механических протезов, n = 10			p
	До операции	Выписка	Средне-отдаленный период		До операции	Выписка	Средне-отдаленный период	
	1	2	3		1	2	3	
сДЛА, мм рт. ст.	50 [41; 60]	30 [29; 40]	28 [26; 30]	$p_{1-2} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,03$	53 [35; 70]	26 [25; 39]	37 [29; 49]	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,22$
$\Delta R_{\text{макс}}$ , мм рт. ст.	-	12,0 [9,3; 17]	12,9 [7; 20]	$p_{2-3} = 0,7$	-	10,4 [9,1; 13,0]	15 [8,0; 17,0]	$p_{2-3} = 0,5$
$\Delta R_{\text{ср}}$ , мм рт. ст.	-	5,2 [3,8; 7]	4,1 [3,2; 8]	$p_{2-3} = 0,6$	-	3,8 [2,7; 4,0]	4,0 [2,8; 5,2]	$p_{2-3} = 0,2$
ЭПО, см <sup>2</sup>	-	1,95 [1,8; 2,0]	2,1 [2,0; 2,4]	$p_{2-3} = 0,64$	-	2,3 [2,0; 2,5]	2,3 [2,2; 2,6]	$p_{2-3} = 0,6$

### 3.3 Разработка бесшовной технологии имплантации биопротеза

#### «клапан-в-клапан»

Принимая во внимание статистически значимое снижение времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда (доказанно влияющих на результаты репротезирования митрального клапана), 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 (а равно и других клапанов сердца) следует искать в исключении длительного процесса прошивания фиброзного кольца и манжеты протеза, а также завязывания узлов. В соответствии с этой гипотезой в ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» совместно с ЗАО «Неокор» был разработан баллон-расширяемый бесшовный биопротез [26].

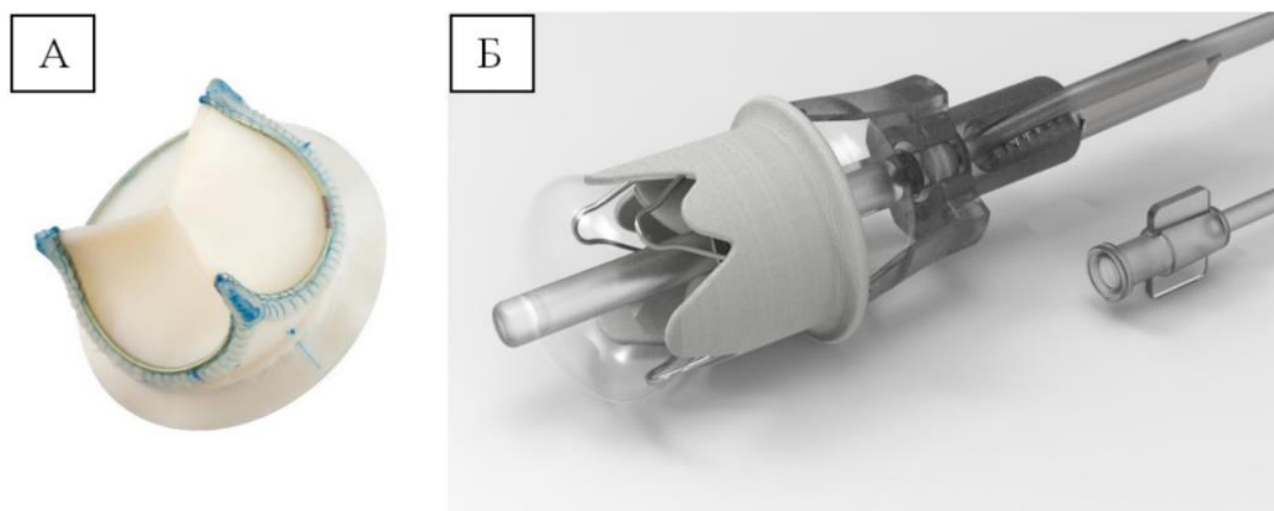
В экспериментальной части работы в качестве модельного животного для проведения вмешательства была использована беспородная здоровая овца весом 45 кг [26].

Эксперимент был проведен в два последовательных этапа:

1. Первичное протезирование митрального клапана с использованием клинического атриовентрикулярного биопротеза «ЮниЛайн» 26 мм (ЗАО «НеоКор», Россия, № 1812000326). Биопротез (рисунок 15А) представляет собой ксеноперикардальный створчатый аппарат, монтированный на композитном полимерном опорном каркасе с использованием нитинолового упрочнения. Имплантацию биопротеза «ЮниЛайн» с посадочным диаметром 26 мм провели в условиях эндотрахеального газового наркоза и нормотермического искусственного кровообращения по схеме «правое предсердие – аорта» и кровяной кардиopleгии. Объемная скорость перфузии составила 2,5–3 л/мин/м<sup>2</sup>. Хирургическим доступом явилась левосторонняя торакотомия в 4-м межреберье. Митральный биопротез «ЮниЛайн» 26 мм был имплантирован на 11 п-образных швах с прокладками.

Время ишемии миокарда составило 46 минут. Восстановление сердечной деятельности осуществляли дефибрилляцией. После окончания операции перевод на спонтанное дыхание произошел в течение 40 минут после ушивания кожного разреза, и животное было переведено в загон под наблюдение ветеринара [26].

2. Вторым этапом, проведенным через четыре недели, явилось повторное протезирование по типу «клапан-в-клапан» (рисунок 15Б) с использованием разрабатываемого стенового протеза типоразмером, внешний диаметр которого соответствует внутреннему диаметру протеза «ЮниЛайн» 26 мм [26].



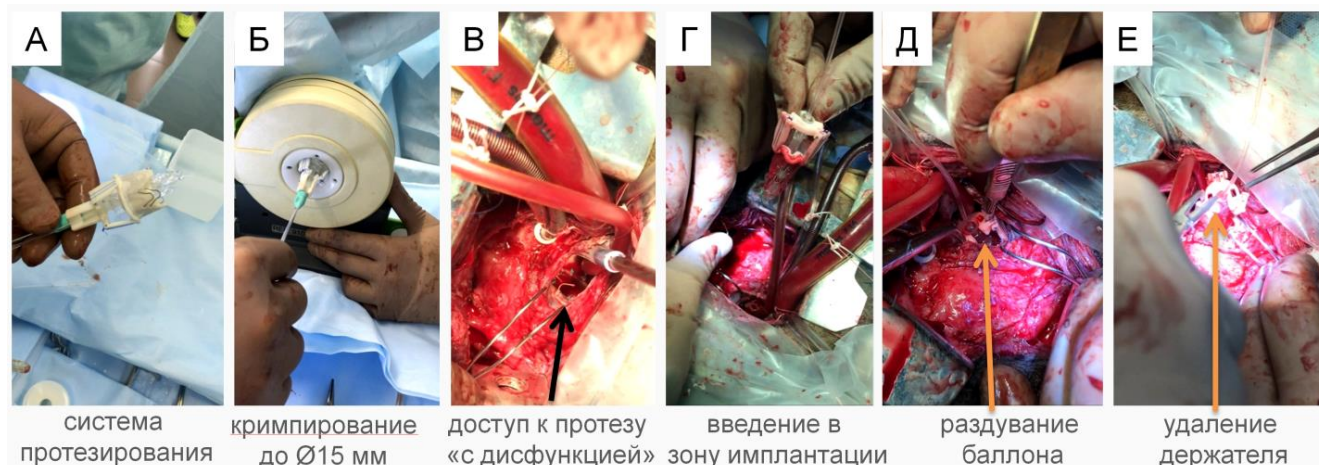
А – биопротез «ЮниЛайн-26»,

Б – система повторного протезирования, кримпированная на баллоне

Рисунок 15 – Биопротез и система для репротезирования в сборе [26]

Имплантацию разрабатываемого протеза осуществляли в условиях работающего сердца с параллельным искусственным кровообращением без использования кардиopleгии. Доступ обеспечивали аналогично первому этапу. После визуализации места имплантации – каркасного биопротеза «ЮниЛайн» проводили подготовку системы репротезирования (рисунок 16): на имплантационный держатель, к которому был подшит экспериментальный протез, монтировали дилатационный баллон и проводили кримпирование всей системы по аналогии с таковым процессом для транскатетерных протезов. После чего вводили систему репротезирования в область имплантации, проводили дилатацию баллона до давления 4 атм физиологическим раствором, используя стандартный шприц-

индефлятор. Затем снижали давление в баллоне, отсекали держатель и извлекли систему из операционного поля. После чего завершали процедуру имплантации по стандартной методике – дезаэрацией полостей и ушиванием левого предсердия [26].



- А – вид системы репротезирования в сборе (держатель с подшитым к нему стентовым 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 16 – Этапы повторного вмешательства по типу «клапан-в-клапан» [26]

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

1. Гемодинамика после протезирования «ЮниЛайн» 26 мм на 1-е сутки.
2. То же после повторного протезирования по типу «клапан-в-клапан» на 1-е сутки [26].

Оба исследования проводили с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ) на аппарате ESAOTE (S.p.A., Италия) с секторным

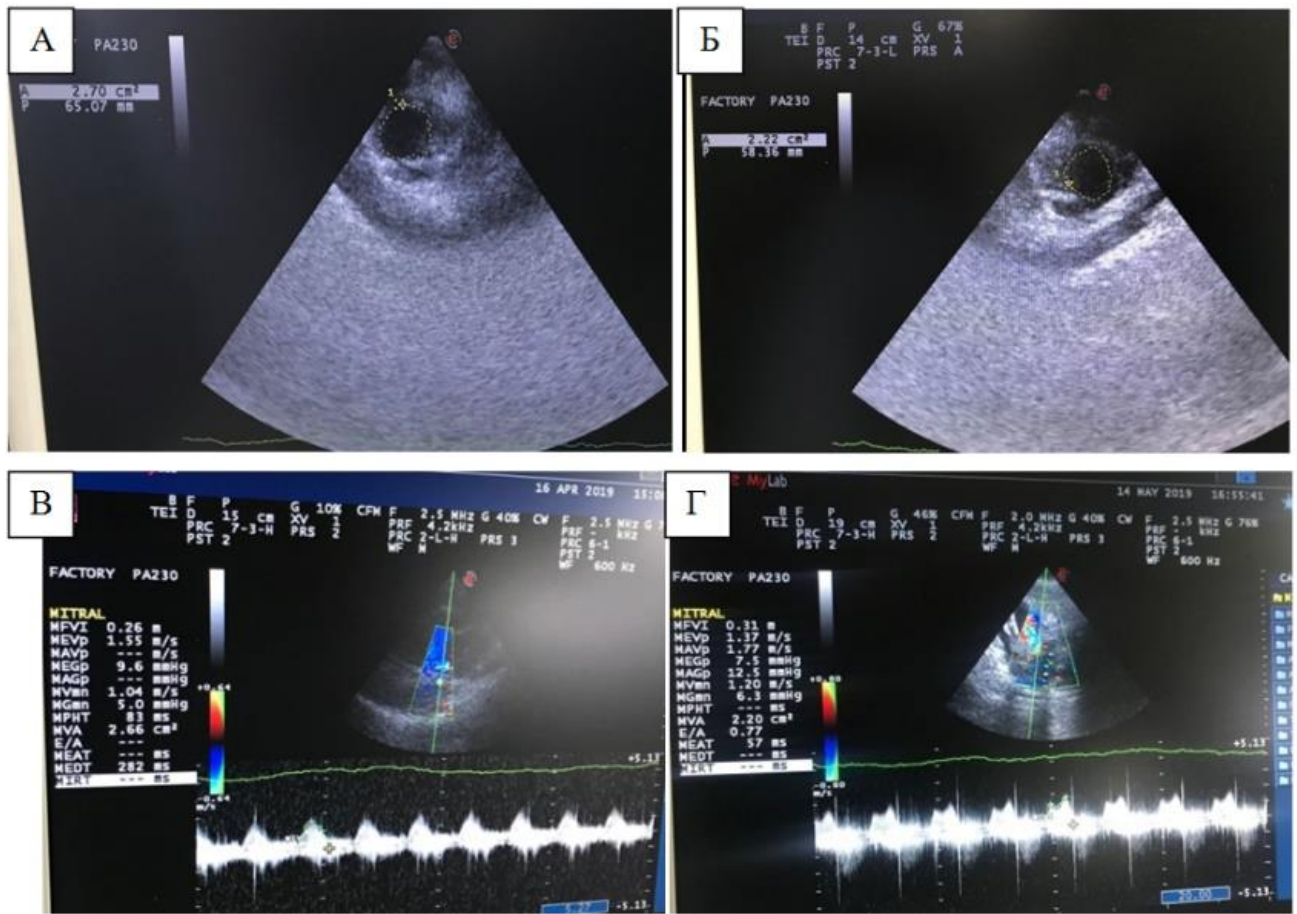
датчиком 2–4 МГц, поддерживающим режимы цветового доплеровского картирования, импульсно-волнового и непрерывно-волнового режимов [26].

Для повышения достоверности оценку площади митрального клапана осуществляли на ЭХО-КГ двумя способами: геометрически определяя границы внутреннего просвета (GOA) и с использованием стандартного расчетного метода (MVA):  $MVA=220/T_{1/2}$ , где  $T_{1/2}$  – время полуспада максимального транспротезного градиента [26].

**Процедура вмешательства.** Несмотря на то что в настоящем исследовании второй этап – репротезирование проводили на работающем сердце, т. е. без пережатия аорты, можно сравнить длительность непосредственной имплантации протезов – первичного и «клапан-в-клапан». Так, согласно интраоперационной хронометрии, при первичном протезировании клапаном «ЮниЛайн» суммарное время наложения 11 п-образных швов (для типоразмера 26 мм), прошивания манжеты и завязывания узлов составило 24 минут; 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, затраченное на введение системы в область имплантации и дилатацию баллона, а аналогичное общее время доступа к митральному клапану – 24 минуты. Итого было показано сокращение времени данных этапов на 40 %. При имплантации баллон-расширяемого катетерного биопротеза 23 мм мы не столкнулись с какими-либо техническими сложностями при его установке. А бесшовная его фиксация внутри каркаса клапана «ЮниЛайн» тем не менее не привела к дислокациям в послеоперационном периоде [26].

**Гемодинамическая характеристика протезного комплекса «клапан-в-клапан».** Показано, что в результате репротезирования наблюдали незначительное изменение гемодинамики протеза: уменьшение площади митрального клапана с 2,66–2,70 см<sup>2</sup> – для каркасного протеза «ЮниЛайн» 26 мм до 2,20–2,22 см<sup>2</sup> – для методики «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. (рисунок 17, таблица 18) [26].



А – эффективная площадь открытия клапана биопротеза «ЮниЛайн» типоразмера 26 мм,  
 Б – эффективная площадь открытия после имплантации бесшовного клапана по методике «клапан-в-клапан»,

В – транспротезный градиент до имплантации,

Г – транспротезный градиент после имплантации

Рисунок 17 – Результаты ЭХО-КГ на 1-е сутки после процедуры имплантации [26]

Таблица 18 – Показатели гемодинамики после протезирования и репротезирования

Показатель	Биопротез «ЮниЛайн» 26 мм	Методика «клапан-в- клапан»	Степень изменения, %
GOA, см <sup>2</sup>	2,70	2,22	-21,6
MVA, см <sup>2</sup>	2,66	2,20	-20,9
Максимальный транспротезный градиент, мм рт. ст.	9,6	12,5	+23,2
Средний транспротезный градиент, мм рт. ст.	5,0	6,3	+20,6
Средняя линейная скорость кровотока, м/с	1,04	1,20	+13,3
КДР ЛЖ, см	3,8	3,4	-11,8
КСР ЛЖ, см	2,2	2,9	+24,1
КДО ЛЖ, мл	62,0	47,0	-31,9
КСО ЛЖ, мл	16,0	32,0	+50,0
ФВ ЛЖ, %	74	66	-12,1

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Биологический клапанный протез имеет ряд преимуществ. Прежде всего сохраняется физиологичный поток крови через имплант. Исходя из этого, нет необходимости для проведения постоянной антикоагулянтной терапии, исключается связанный с этим риск геморрагических кровотечений. Кроме того, отсутствует необходимость в соблюдении строгой диеты; остается возможность для активной жизни, путешествий (нет привязанности пациента к медицинской организации для контроля МНО, что лишь частично решается портативными устройствами), занятием спортом, в том числе контактными видами (бокс, футбол, баскетбол и т. д.). Существенным преимуществом является отсутствие шума при работе протеза, что у некоторых пациентов и их близких может провоцировать развитие навязчивых состояний [16].

При всех своих преимуществах биологический клапанный протез имеет один существенный недостаток – ограниченный срок службы с необходимостью повторной операции, что делает его неоптимальным выбором у пациентов со сроком предполагаемой жизни больше среднего срока функционирования протеза. Однако многие молодые пациенты склоняются в пользу биологического протеза, несмотря на риск повторной операции, учитывая описанные выше преимущества. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества кардиоторакальных хирургов, выбор типа протеза зависит в первую очередь от желания информированного пациента [12].

Структурная дегенерация биопротезов митрального клапана – широко распространенное осложнение, возникающее через 5 и более лет после первичного протезирования. Распространенность структурной дегенерации варьируется, но составляет примерно 25–30 % через 10 лет и от 50 до 70 % через 15 лет [114]. Аналогичным образом свобода от повторной операции составляет 96,6 %, 86,6 % и 75,3 % через 5, 10 и 15 лет соответственно [87]. Количество репротезирований в мире увеличивается в течение последних нескольких десятилетий с



сопутствующим улучшением исходов операций [66, 69, 72]. Смертность в течение 30 дней после репротезирования митрального клапана составляет от 5 до 15 % [66, 71, 93]. Возраст, пол, класс по NYHA, тип дисфункции, тип протеза клапана, количество предыдущих операций, печеночная и почечная недостаточность, а также сроки повторной операции – все это было ассоциировано со смертностью и послеоперационными осложнениями при репротезировании.

Повторное «открытое» протезирование митрального клапана при дисфункции биопротеза в настоящее время является золотым стандартом. Однако вмешательство ассоциируется с высоким риском развития неблагоприятных событий: эксплантация протеза может стать причиной травмы огибающей артерии, коронарного синуса, задней стенки левого желудочка, нарушить целостность фиброзного скелета сердца и привести к повреждению элементов проводящей системы сердца: атриовентрикулярного узла, ствола и ножек пучка Гиса. При повторных вмешательствах, выполненных стандартным (традиционным) способом, данные осложнения встречаются у 20 % реоперированных [92, 119], в 19,5–90 % случаев являются причиной интраоперационной летальности и летальности в раннем послеоперационном периоде, особенно в результате разрыва задней стенки левого желудочка, где летальность может достигать 100 % [22, 29, 132]. Также немаловажно, что к моменту повторного вмешательства пациенты становятся старше минимум на 5–7 лет, что само по себе увеличивает риск развития осложнений.

Долгосрочные результаты открытого репротезирования МК сильно разнятся, и довольно часто о них просто не сообщается. В качестве примера Н.А. Vohra с соавторами ретроспективно проанализировали результаты исхода у 49 взрослых пациентов с биопротезом и механическим клапаном, перенесших репротезирование МК в период с 2000 по 2010 год со средним периодом наблюдения  $47,5 \pm 37$  месяцев. Среднее время до повторной операции составило  $8,2 \pm 6,6$  года при репротезировании МК и  $6,4 \pm 5,6$  года при ререпротезировании. Госпитальная смертность составила 12 %, а показатели смертности через 1 и 5 лет составили 18,4 % и 27,2 %, соответственно [93]. В исследовании пациентов с

347 повторными операциями по поводу дисфункции биологического протеза в митральной позиции U. Bortolotti с соавторами сообщили о выживаемости  $63 \pm 3 \%$  через 5 лет,  $38 \pm 4 \%$  через 10 лет и  $24 \pm 5 \%$  через 15 лет [71].

В наше исследование вошло 138 пациентов, которым требовалось репротезирование биологического протеза в митральной позиции по поводу его дисфункции, средняя продолжительность функционирования в организме реципиента составила 7,2 [4,6; 10,0] года, при среднем возрасте при выполнении первичного протезирования 57 [49,3; 65] лет. Временной интервал между выявлением первых признаков дисфункции биологического протеза и выполнением повторной операции составил 3,2 [2,5; 4,2] года. 30-дневная летальность составила 8,7 %, что сопоставимо с мировыми данными, приведенными выше.

Вероятность наступления неблагоприятного исхода в кардиохирургии обычно оценивается с использованием шкал риска, основанных на предоперационных клинико-демографических и анатомо-ангиографических показателях пациентов. Несмотря на то что ранее уже предпринимались попытки найти научное понимание того, какие исходные параметры пациента и периоперационные предикторы влияют на различные исходы, в том числе и оперативную смертность при выполнении повторной клапанной коррекции, однако в настоящий момент не существует единого мнения, также неясно, на какие факторы можно воздействовать в целях улучшения прогноза, а какие являются независимыми предикторами, не поддающимися модификации.

По данным А. П. Шкет, госпитальная летальность от кардиальных и некардиальных осложнений после операций повторного протезирования клапанов сердца составляет 15,3 % [109].

По мнению N. Jaussaud и соавторов, предикторами госпитальной летальности после реоперации являлись сахарный диабет (отношение шансов (ОШ) = 8,69, 95 % ДИ 2,55–29,61,  $p = 0,001$ ), ХОБЛ (ОШ = 9,01, 95 % ДИ 1,72–47,18,  $p = 0,009$ ), III–IV функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (ОШ = 5,46, 95 % ДИ 1,41–21,16,  $p =$

0,01) и давление в легочной артерии (ДЛА) на момент реоперации  $>60$  мм рт. ст. (ОШ = 3,13, 95 % ДИ 1,10–8,94;  $p = 0,03$ ). К подобному выводу пришли и другие авторы [51]. В частности, Н. А. Vohra и соавторы провели анализ факторов риска госпитальной летальности и послеоперационных осложнений, среди которых наиболее значимыми являлись сниженная фракция выброса левого желудочка – менее 50 %, экстренность вмешательства, а также необходимость выполнения многоклапанной коррекции [93]. S. Veurtheret с соавторами на выборке, включающей 183 пациента, перенесших повторную операцию по замене искусственного клапана сердца (ИКС), выявили следующие закономерности: основными факторами риска, повышающими операционную смертность, являлись легочная гипертензия (ДЛА  $>60$  мм рт. ст.,  $p = 0,03$ ), почечная недостаточность ( $p = 0,02$ ), выполнение более чем одной реоперации ( $p = 0,004$ ), использование при первичной процедуре механического протеза ( $p = 0,02$ ), выполнение сочетанного вмешательства на митральном ( $p = 0,019$ ) и трикуспидальном клапанах ( $p = 0,03$ ). При этом при выполнении плановой реоперации смертность крайне низка ( $<4$  %) [57].

С 1995 по 2018 год в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово выполнено 518 операций протезирования митрального клапана биологическим протезом. Из них у 138 пациентов за период с 2003 по 2018 год было выполнено репротезирование МК вследствие развития дисфункций биологического протеза.

При стратификации компонентов риска таких вмешательств нами выявлены факторы, значимо ухудшающие прогноз. К таковым, помимо прочих, подробно представленных в подглаве 3.1, относятся время ИК и ишемии миокарда, а также факт травматизации структур сердца.

Проведенное исследование выявило, что на танатогенный эффект и на неблагоприятные события после репротезирования митрального клапана значимо влияет длительное время искусственного кровообращения и ишемии миокарда.

Механизм этого влияния вполне вероятно связан с накоплением токсических метаболитов в крови, которые могут действовать прямо на клетки и ткани мишени.

Кроме того, они могут активировать чувствительные окончания афферентных путей вегетативной нервной системы и через этот путь влиять на трофическую иннервацию сердца и других органов и тканей. Также существует вероятность активации врожденного клеточного иммунитета, за счет стресс-ассоциированных молекул, образующихся при длительном искусственном кровообращении [15].

Эффект от экзогенных факторов может быть усилен конституциональными характеристиками индивидуума. В частности, были показаны ассоциации с ревматизмом, инфекционным эндокардитом, дисплазии соединительной ткани и врожденными пороками сердца как основными катамнестическими факторами, приведшими как к первичной, так и к повторной операции. В то же время эти ассоциации указывают на высокий аутовоспалительный потенциал у этих пациентов [1], а также на конституциональную несостоятельность соединительной ткани и способности к восстановлению поврежденных тканей [9]. Именно гиперреактивность иммунной системы у этих пациентов является существенным неблагоприятным фактором, приводящим к дисфункции биологического протеза в митральной позиции. Это состояние развивается постепенно и дает возможность проводить дополнительные лечебные и реабилитационные мероприятия.

Возраст пациентов проявил себя предиктором только для клинически значимого синдрома системного воспалительного ответа, при котором требовалось применение вазоконстрикторов, и острой почечной недостаточности. Для этих неблагоприятных событий более пожилые пациенты имели более высокий риск их развития. Надо отметить, что пол пациентов не влиял на танатогенный эффект и риск формирования неблагоприятного события после повторного протезирования митрального клапана.

Одним из протективных факторов (улучшающих исход повторного вмешательства) является радиочастотная абляция фибрилляции предсердий (РЧА ФП) на открытом сердце при первичной операции. Это повышает вероятность сохранения правильного ритма при повторной операции и снижает риск развития тяжелых расстройств кровообращения. Такой эффект РЧА ФП ранее не был описан в изученной нами литературе, и это явление нуждается в дальнейшем изучении.

Вполне вероятно, что в основе вышеописанных предрасполагающих факторов к развитию ССВО, коагулопатий, а также летального исхода, лежит конституциональная иммунная гиперреактивность, которая и обуславливает избыточный гуморальный врожденный иммунный ответ посредством интенсивного синтеза молекул компонентов системы комплемента. Известно, что анафилотоксины, образующиеся при активации комплемента, активируют и компоненты, и факторы гемостаза [13]. Логично предположить, что ССВО может быть триггером ДВС-синдрома. Сочетание этих двух процессов может драматическим образом предопределить судьбу пациента в ранние сроки после операции.

Еще раз отметим, что управляемым фактором может являться длительность искусственного кровообращения и ишемии миокарда. Очевидно, что эти два фактора можно модифицировать, уменьшив время внутрисердечного этапа. К таким технологиям следует отнести отказ от иссечения каркаса первичного биопротеза и имплантацию нового клапана в уже установленную конструкцию. Кроме того, современные технологии помогают вообще избежать как искусственного кровообращения, так и пережатия аорты [121]. Речь идет о катетерных технологиях замещения митрального клапана при дисфункции биопротеза в этой позиции.

С 2013 года в клинической практике появилась методика эндоваскулярного репротезирования по типу «клапан-в-клапан» [124]. В настоящее время мировой опыт эндоваскулярного репротезирования биопротезов в митральной позиции относительно небольшой, насчитывает, по данным двух регистров, 322 случая в одном и 60 случаев в другом [95]. Данная процедура является хорошей альтернативой открытого вмешательства у больных высокого хирургического риска и в настоящее время является методом выбора при дисфункции биопротезов в аортальной и трикуспидальной позиции [39]. Однако методика имеет ряд ограничений. Проведение системы доставки и позиционирование протеза через фиброзно-измененную в результате первичной операции межпредсердную перегородку может быть затруднено. Высокий риск обструкции выходного отдела

левого желудочка (ВОЛЖ) особенно у пациентов с острым митрально-аортальным углом. Митральный и аортальный клапан находятся в непосредственной близости друг к другу, при первичном протезировании митрального клапана передняя створка иссекается и биопротез позиционируется таким образом, чтобы ни одна из стоек не выступала в просвет ВОЛЖ, это достигается путем размещения их по бокам от ВОЛЖ, в систолу клапан закрывается, и ничто не мешает току крови из левого желудочка в аорту. При эндоваскулярном репротезировании митрального клапана створчатый аппарат биопротеза не иссекается, а раздвигается в сторону. Створка растягивается между стойками, расположенными по бокам от ВОЛЖ, что может уменьшить площадь поперечного сечения пути оттока из левого желудочка в аорту [65, 37]. При этом спиртовая абляция межжелудочковой перегородки не является панацеей и эту методику трудно назвать безопасной. Вмешательство, использующее трансапикальный путь, также имеет свой спектр осложнений и ограничений [74] и они имеют те же осложнения, связанные с обструкцией ВОЛЖ.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS) по лечению клапанной болезни сердца до 2021 года отсутствовали рекомендации по транскатетерной имплантации клапана в ранее имплантированный биологический протез клапана сердца в атриовентрикулярной позиции [44].

С 2021 года транскатетерная имплантация «клапан-в-клапан» в митральную и трикуспидальную позицию может быть использована у некоторых пациентов высокого риска открытого вмешательства (класс рекомендаций IIb с уровнем доказательности B). То есть технология показана к применению в ограниченном количестве клинических ситуаций и имеет ряд ограничений [45]. В США клапан SAPIEN-3 (Edwards Lifesciences LLC, Ирвин, Калифорния) для эндоваскулярной коррекции дисфункции биопротезов в митральной позиции пациентам с высоким риском при открытой операции был допущен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами к использованию в 2017 году и на данный момент является единственным одобренным транскатетерным клапаном [70, 123].

Так как это относительно новая методика, результаты в литературе приводятся лишь в периоде от 30 дней до 1 года. Показатель смертности через 30 дней и 1 год после процедуры эндоваскулярной коррекции (клапан-в-клапан), сохраняется на уровне от 0 % до 8 % и от 11 % до 16 % соответственно, при успешности процедуры – 95 % [42, 62, 74, 95, 132 ].

Следует отметить, что В. Whisenant и его коллеги недавно сообщили результаты годового наблюдения за 1 576 пациентами, перенесшими эндоваскулярную коррекцию («клапан-в-клапан») с использованием трансапикального и транссептального доступа, используя данные реестра STS/ACC TVT (общество торакальных хирургов, Американский колледж кардиологов, реестр пациентов с транскатетерным клапаном). Смертность в течение 1 года составила 21,7 % и 15,8 % в трансапикальной и транссептальной группах соответственно. Кроме того, при трансапикальном доступе отмечаются более высокие показатели осложнений (эмболизация протеза клапана, обструкция ВОЛЖ и конверсия технологии в пользу открытого вмешательства) и худшие исходы (смертность от всех причин и от ССЗ через 30 дней и 1 год) [41].

В открытом доступе имеется мало исследований, непосредственно сравнивающих открытое репротезирование МК и эндоваскулярную коррекцию («клапан-в-клапан») [117]. N. Kamioka и соавторы сравнили клинические и эхокардиографические данные 59 пациентов, перенесших открытую процедуру, с данными 62 пациентов, перенесших процедуру «клапан-в-клапан» (22,6 % – трансапикальный доступ, 77,4 % – транссептальный доступ), прооперированных до августа 2017 года. Пациенты с эндокардитом, которым требовались сопутствующие вмешательства по поводу ИБС или аортального клапана и которые перенесли дополнительное протезирование клапана, были исключены. Не было выявлено статистически значимой разницы в смертности через 30 дней (методика «клапан-в-клапан» – 3,2 % против открытого репротезирования – 3,4 %,  $p = 1,00$ ) и через 1 год между этими двумя группами (методика «клапан-в-клапан» – 11,3 % против открытого репротезирования – 11,9 %,  $p = 0,92$ ). Использование методики «клапан-в-клапан» было связано с гораздо более низкой частотой обильных

кровотечений и предсердных аритмий, а также с более коротким пребыванием в стационаре [62]. Учитывая непосредственные результаты открытого оперативного лечения и эндоваскулярного репротезирования клапана, помимо большей частоты кровотечений (что объясняется рисками повторного доступ), единственной особенностью является ее большая стоимость и более короткий срок пребывания пациента в стационаре [94, 62]. Следует также отметить, что широкое применение транскатетерной процедуры «клапан-в-клапан» в условиях России существенно лимитировано ее финансовой стоимостью, что требует поиска других малотравматичных систем и методов лечения дисфункций биологических протезов.

С позиции перспектив развития применения биологических протезов, особенно у пациентов в возрасте моложе 65–60 лет, подразумевая неизбежность повторной операции, очевидно, что уже при первичном вмешательстве необходимо «просчитать» дальнейший сценарий ведения реципиента биологического протеза [94].

Стоит ожидать, что данное направление потребует, во-первых, имплантации БП большего диаметра, во-вторых, применения тех моделей БП, которые дают возможность осуществить дальнейший выбор: эндоваскулярная процедура или «клапан-в-клапан». Наш опыт применения технологии репротезирования по методике «клапан-в-клапан» показал значительное преимущество в выборе типа протеза у пациентов, которым ранее был имплантирован биологический протез большого размера – 32 мм. Также не стоит исключать возможности появления пациентов с дисфункцией биологического протеза, которым ранее уже выполнялась процедура «клапан-в-клапан». В недалеком будущем перед кардиохирургами будет поставлена неординарная задача: «Что делать с таким пациентом?». В случае когда размер изначально имплантированного биологического протеза был 32 мм и более, вполне возможно, решением станет технология «клапан-в-клапан-в-клапан», где каждый новый клапан чуть меньшего размера будет установлен один в другой.



В клинике НИИ КПССЗ с момента открытия разрабатываются мероприятия, направленные на совершенствование инструментальной диагностики дисфункций имплантированных протезов, оптимизацию анестезиологического обеспечения, хирургической техники повторных операций и последующего послеоперационного наблюдения реципиентов [64, 65].

Одним из подходов в комплексе мер по сокращению периоперационных осложнений стала методика репротезирования «клапан-в-клапан», заключающаяся в реимплантации нового протеза в каркас прежнего биопротеза. Первые сообщения о клиническом применении методики во время открытой операции репротезирования клапана сердца сделаны С. Campanella, Н. Raffa, Р. Stassano, А. S. Geha в 1990-х годах. Использование данной методики носили единичные клинические случаи или неширокое применение в связи с малыми сроками наблюдений. В 2001 году А. S. Geha предоставил сообщение об обновленных результатах применения данной методики у 50 пациентов со сроками наблюдения до пяти лет. Результаты, полученные в этой работе, показали сопоставимость со «стандартной» методикой репротезирования с удовлетворительными клиническими показателями и отсутствием протезно-пациентного несоответствия [34].

В нашей работе показан опыт выполнения данной методики у 18 пациентов с дисфункцией биопротеза в митральной позиции с последующим их наблюдением. В настоящем исследовании у пациентов первично были использованы ксеноаортальные протезы «КемКор» и «ПериКор» диаметром 28, 30 и 32 мм, что после иссечения створок позволило имплантировать как ксеноперикардальные биологические клапаны «ЮниЛайн» размером 28 мм, так и механические протезы «МедИнж-2» и St. Jude Medical Masters 25 мм. В случаях реимплантации биологического протеза требовалось полное иссечение биоткани с внутренней стороны каркаса для лучшей позиции нового биопротеза в старом каркасе. Ограничением представленной методики является необходимость имплантации нового биопротеза меньшего размера, чем исходный. Фиксация механических протезов во всех случаях проводилась в супрааннулярную позицию.

На момент выписки из стационара в группе классической методики показатели транспротезного градиента были ожидаемо ниже: 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. ( $p = 0,01$ ), что объясняется большей площадью эффективного отверстия – 2,4 мм<sup>2</sup> против 2,0 мм<sup>2</sup> ( $p = 0,06$ ). Однако у всех пациентов показатели транспротезного потока и ЭПО находились в допустимых пределах согласно рекомендациям American Society of Echocardiography [59, 60], а их несущественные изменения в среднеотдаленный период (6 месяцев) не привели к ухудшению клинического статуса пациентов.

Полученные данные по течению ремоделирования сердца в раннем и среднеотдаленном (до 6 месяцев) послеоперационном периоде согласуются с данными применения биологических протезов «ЮниЛайн» и механических протезов «МедИнж-2». При анализе госпитального периода при сравнении методики «клапан-в-клапан» с полным иссечением протезов выявлено значительно меньшее время искусственного кровообращения (125,1 [107; 145] против 144 [122; 165],  $p = 0,013$ ) и времени пережатия аорты (90,9 [85; 99] против 109,7 [90; 120]  $p = 0,022$ ), отсутствие различий в развитии осложнений в послеоперационном периоде. Использование же биологических клапанов для повторной имплантации позволило сохранить известные преимущества биопротезирования в послеоперационном периоде и улучшить отдаленный прогноз.

Следующим логичным шагом развития технологии репротезирования по методике «клапан-в-клапан» стала разработка протеза клапана сердца, специально предназначенного для открытой установки его в каркас ранее имплантированного протеза. Конструктивно такое устройство представляет из себя опорный каркас цилиндрической формы с вшитым в него створчатым аппаратом и герметизирующей манжетой [88]. Имплантация такого устройства позволит заменить дегенеративно измененный створчатый аппарат на новый. Данное устройство позволит существенно сократить время основного этапа операции, а за счет бесшовной фиксации не приведет к существенному уменьшению площади эффективного отверстия и позволит сохранить все преимущества биопротеза.

В настоящем исследовании для случая экспериментального репротезирования была показана экономия общего времени в 18 минут (40 %), что приблизительно соответствует эффективному периоду одного пассажи кардиоплегии. Настоящий эксперимент не предполагал полного воспроизведения «классического» повторного репротезирования с полной эксплантацией несостоятельного протеза с дисфункцией, однако стоит предполагать, что данный этап дополнительно увеличит время искусственного кровообращения. Следовательно, сокращение времени вмешательства в случае использования экспериментального протеза будет еще значительнее. Таким образом, возможно предполагать, что при прочих одинаковых условиях вмешательства использование стенового экспериментального протеза может значительно (40 %) сократить самый критичный период операции протезирования митрального клапана – время ишемии миокарда (24 против 42 минут), а также снизить травматичность вмешательства за счет отказа от иссечения клапана.

Исследование показало снижение гемодинамических показателей после повторного протезирования, однако данное снижение вполне ожидаемо и обусловлено прежде всего снижением диаметра проходного отверстия, т. к. каркас, стенка и створчатый аппарат экспериментального протеза имеют суммарную толщину 1,1–1,5 мм, что вызывает геометрическое сужение просвета. Такое искусственное стенозирование составляет до 15 % от геометрической площади проходного отверстия протеза «ЮниЛайн-26», что в целом сходится с гемодинамическими изменениями, полученными по ЭХО-КГ.

Транспротезные градиенты (максимальный и средний), несмотря на высокое процентное изменение (23,2 и 20,6 % соответственно), в абсолютных значениях изменились мало: выросли с 9,6 до 12,5 мм рт. ст. и с 5,0 до 5,3 мм рт. ст., что можно считать удовлетворительным показателем.

Важно отметить, что экспериментальная модель животного позволила имплантировать в данном случае только наименьший типоразмер каркасного биопротеза «ЮниЛайн» для митральной позиции – 26 мм. Для бóльших и более клинически востребованных типоразмеров (28, 30, 32 мм) стенозирующий эффект,

а значит и снижение гемодинамики, следует ожидать в меньшей степени, т. к. толщина каркаса и стенки экспериментального клапана составят также 1,5 мм, а геометрическая площадь отверстия протеза с дисфункцией значительно больше.

Исследование являлось экспериментальным, его результат нельзя полностью экстраполировать на человека. Имплантация выполнялась животному с похожим на человеческое строением сердца и гемодинамикой, что позволяет составить представление о функционировании устройства в условиях сердца человека. Стоит отметить, что животное являлось здоровым, сердечные структуры не были изменены дегенеративными процессами, имплантация устройства выполнялась в биологический клапан с относительно небольшим сроком функционирования (4 недели) в организме, дегенеративные процессы в протезе не были столь значительны, как мы обычно видим при повторных операциях репротезирования биологических клапанов сердца.

Необходимо признать, что результаты повторных вмешательств при дисфункциях протезов клапанов сердца сопровождаются повышенной летальностью и частотой периоперационных осложнений. Разрабатываемая технология позволяет нивелировать эти негативные влияния за счет уменьшения времени ишемии миокарда и искусственного кровообращения, а также снижения травматичности внутрисердечного этапа за счет отказа от иссечения нефункционирующего клапанного протеза. В нашем эксперименте роль нефункционирующего протеза сыграл биопротез «ЮниЛайн» 26 мм, имплантированный месяцем ранее.

Важно отметить, что для методики повторного вмешательства по типу «клапан-в-клапан» ценным является прежде всего сочетание удовлетворительной гемодинамики и времени вмешательства. С одной стороны, в результате полного репротезирования каркасного клапана другим каркасным клапаном, итоговая гемодинамическая эффективность будет высокой, однако процедура потребует значительно бóльшего времени – на эксплантацию и наложение швов. С другой стороны, использование стентовой технологии «клапан-в-клапан» даже в случае открытого вмешательства демонстрирует снижение (до 21,6 %) эффективной

площади открытия и нарастание транспротезного градиента, остающихся в пределах допустимых значений. При этом технология обладает значительным преимуществом с позиции длительности операции, т.е. снижения риска послеоперационных осложнений, связанных с повторным хирургическим вмешательством на сердце. Подобный аспект должен быть оценен индивидуально для каждого пациента «сердечной команды» исходя из объективных (клинический статус пациента, риск хирургического вмешательства, коморбидность) и субъективных (опыт команды, имеющиеся ресурсы) факторов, однако использование предложенного подхода и системы репротезирования является перспективным для решения задачи улучшения исходов повторных вмешательств на клапанах сердца и расширяет показания к первичному использованию биопротезов.

В настоящей экспериментальной работе показано, что технология бесшовного репротезирования может быть ценной альтернативой существующим методикам повторных операций с позиции уменьшения времени основного этапа, что сказывается на времени пережатия аорты и кардиоплегической остановки сердца. Кроме того, показано, что разработанная конструкция стентоподобного биопротеза безопасно работает на модели крупного животного в условиях имитации всех стадий повторного протезирования, а ее гемодинамические показатели значимо не изменяются.

## 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 СОКРАЩЕНИЙ**

- АД – артериальное давление
- АИК – аппарат искусственного кровообращения
- АК – аортальный клапан
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БП – биологический протез
- ВПС – врожденный порок сердца
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДЛА – давление в легочной артерии
- ДН – дыхательная недостаточность
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗМКТ/ОМКТ – закрытая/открытая митральная комиссуротомия
- ЗСМК – задняя створка митрального клапана
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИК – искусственное кровообращение
- ИКС – искусственный клапан сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИЭ – инфекционный эндокардит
- КДО – конечный диастолический объем
- КДР – конечный диастолический размер
- КСО – конечный систолический объем
- КСР – конечный систолический размер
- КЩС – кислотно-щелочное состояние
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- МЕ – международные единицы
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МК – митральный клапан



МКК – малый круг кровообращения  
МНО – международное нормализованное отношение  
МФА – мультифокальный атеросклероз  
НК – недостаточность кровообращения  
НРС – нарушения ритма сердца  
ОГК – органов грудной клетки  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОПен – острая печеночная недостаточность  
ОПН – острая почечная недостаточность  
ОШ – отношение шансов  
ПЗ – предикторная значимость  
ППС – приобретенный порок сердца  
ПСМК – передняя створка митрального клапана  
ПТД – первичная тканевая дегенерация  
РеПАК – репротезирование аортального клапана  
РеПМК – репротезирование митрального клапана  
РПГА – реакция пассивной гемагглютинации  
РЧА – радиочастотная абляция  
СД – сахарный диабет  
сДЛА – среднее давление в легочной артерии  
СН – сердечная недостаточность  
СПОН – синдром полиорганной недостаточности  
ССВО – синдром системного воспалительного ответа  
СССУ – синдром слабости синусового узла.  
ТК – трикуспидальный клапан  
ТТЭХОКГ – трансторакальная эхокардиография  
УЗ – ультразвук  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ЧПЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография

ЭПО – эффективная площадь открытия

ACT – activated clotting time (активированное время свертывания крови)

AUC – Area Under Curve (площадь под кривой)

NIRS – Near-infrared spectroscopy (спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона)

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аутоиммунитет и аутовоспаление в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний / Н. П. Шилкина, И. В. Масина, И. В. Дряженкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 120–125.
2. Барбараш, Л. С. Биопротезы в сердечно-сосудистой хирургии. 20-летний опыт Кемеровского кардиологического центра / Л. С. Барбараш // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 1999. – № 1. – С. 69–73.
3. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2005. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева МЗ РФ, 2006. – 208 с.
4. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2010. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева МЗ РФ, 2011. – 200 с.
5. Бураковский, В. И. Руководство по сердечно-сосудистой хирургии. 2-е изд. / В. И. Бураковский, Л. А. Бокерия, В. А. Бухарин. – М.: Медицина, 1996. – 768 с.
6. Вавилов, П. А. Искусственный клапан сердца «МедИнж-2»: 10-летний опыт клинического применения / П. А. Вавилов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12, № 3. – Р. 29–35.
7. Гидродинамическая эффективность бесшовного протеза клапана сердца / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, Ю. А. Кудрявцева, Л. С. Барбараш // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 117–124.
8. Десятилетний опыт применения протезов «МедИнж-2» и «ПериКор» в хирургии митрального порока / Л. С. Барбараш, Н. В. Рогулина, Ю. Н. Одаренко [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – № 6. – С. 25–33.
9. Дисфункция синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий: клиничко-лабораторные параллели / В. В.

- Евтушенко, А. В. Евтушенко, Е. Н. Павлюкова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36, № 1. – С. 123.
10. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий сравниваемых групп в наблюдательных исследованиях с дихотомическим исходом / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова, А. А. Дюсупов // Экология человека. – 2016. – № 5. – С. 50–64.
  11. К вопросу о тактике выбора протеза для митральной позиции: сравнительная оценка 16-летних результатов применения механического протеза «МИКС» и биологического протеза «КемКор» Л. С. Барбараш, Н. В. Рогулина, Ю. Н. Одаренко [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 2. – С. 15–19.
  12. Крючкова, О. Н. Европейский кардиологический конгресс 2021 г., результаты основных исследований, новые клинические рекомендации / О. Н. Крючкова // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 3. – С. 17–21.
  13. Кузник, Б. И. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма / Б. И. Кузник, Н. Н. Цыбиков, Ю. А. Витковский // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – Т. 2, № 22. – С. 3–14.
  14. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
  15. Лебедев, Д. И. Факторы развития фибрилляции предсердий после операции на «открытом» сердце / Д. И. Лебедев, А. В. Евтушенко, А. А. Хорлампенко // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 40–44.
  16. Малиновский, Н. Н. Биологические протезы клапанов сердца / Н. Н. Малиновский, Б. А. Константинов, С. Л. Дземешкевич // Медицина. – 1988. – 256 с.
  17. Многоцентровое клиническое исследование протезов клапанов сердца «МедИнж-2» / В. М. Назаров, С. И. Железнев, А. В. Богачев-Прокофьев [и др.] // Материалы 14-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов.

- Бюллетень НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева «Сердечно-сосудистые заболевания».  
– 2008. – Т. 9, № 6. – С. 32.
18. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска репротезирования митрального клапана / А. Н. Стасев, И. К. Халивопуло, А. В. Шабалдин [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 35–46.
  19. Непосредственные результаты имплантации «клапан-в-клапан» при дисфункциях биопротезов в митральной позиции / Л. С. Барбараш, А. Н. Стасев, С. Г. Кокорин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 36–41.
  20. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 918н (ред. от 21.02.2020) (Зарегистрировано в Минюсте России 29.12.2012 № 26483) [Электронный ресурс]. – URL:<https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=336928> (дата обращения: 14.09.2023).
  21. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1554н [Электронный ресурс]. – URL:<https://minzdrav.gov.ru/documents/8967-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1554n-ob-utverzhdanii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoj> (дата обращения: 22.11.2022).
  22. Опыт лечения спонтанного разрыва задней стенки левого желудочка после замены митрального клапана / Ю. А. Шнайдер, М. Д. Цой, Г. Н. Антипов [и др.] // Кардиология. – 2017. – № 57. – С. 85–90.
  23. Пат. RU 156774 U1 Биологический протез для репротезирования клапанов сердца / Барбараш Л. С., Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Стасев А. Н., Кокорин С. Г.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт

- комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) (RU). – 2015101534/14, заявл. 19.01.2015; опубл. 20.11.2015, Бюл. № 32.
24. Пат. RU 169559 U1 Устройство для имплантации биологических расширяемых протезов клапанов сердца / Барбараш Л. С., Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Стасев А. Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) (RU). – № 2016118437, заявл. 11.05.2016; опубл. 22.03.2017, Бюл. № 9.
25. Пат. RU 196245 U1 Баллонный катетер имплантационный / Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Барбараш Л. С.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) (RU). – № 2019127149, заявл. 21.02.2020; опубл. 21.02.2020, Бюл. № 6.
26. Первый опыт репротезирования митрального клапана с использованием системы бесшовной имплантации по методу «клапан-в-клапан»: двухэтапная имплантация на крупном животном / Л. С. Барбараш, К. Ю. Клышников, Б. Л. Хаес [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. Т. 168, № 12. – С. 783–787
27. Предикторы риска и современные принципы коррекции разрывов задней стенки левого желудочка после протезирования митрального клапана (обзор литературы и собственное наблюдение) / Ф. З. Абдуллаев, Ф. Э. Аббасов, И. Д. Гейбатов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 2. – С.23–29.
28. Протопопов, А. В. Транскатетерные вмешательства при патологии клапанов сердца / А. В. Протопопов, В. И. Ганюков, Р. С. Тарасов. – Красноярск, 2021. – 528 с.
29. Профилактика разрывов задней стенки левого желудочка / В. М. Назаров, Ю. В. Желтовский, С. И. Железнев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 25–40.

30. Пятилетний опыт применения биологического протеза ЮниЛайн при митральном пороке / Л. С. Барбараш, Н. В. Рогулина, Н. В. Рутковская [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. Т. 8, № 5. – Р. 49–54.
31. Разработка модели шкалы прогнозирования риска неблагоприятного исхода у пациентов, оперированных по поводу дисфункции диэпоксипроцессированных биопротезов в митральной позиции / О. Л. Барбараш, Ю. В. Левадин, А. Г. Кутихин [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. Т. 13, № 4. – Р. 286–293.
32. Результаты транскатетерного протезирования митрального клапана / Р. М. Шарифулин, А. В. Богачев-Прокофьев, а И. Ю. Журавлев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. Т. 23, № 11. – Р. 137–144.
33. Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца [Электронный ресурс]. – URL:[https://scardio.ru/content/Guidelines/valves\\_7\\_rkj\\_2018.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/valves_7_rkj_2018.pdf) (дата обращения: 04.08.2021).
34. 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.
35. Сердечно-сосудистая хирургия – 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Е. Б. Милюевская, З. Ф. Кудзоева [и др.]. – М.: Издательство НМИЦССХ им. А. Н. Бакулева МЗ РФ, 2018. – 270 с.
36. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения дисфункции биологических протезов митрального клапана классическим методом и методом «клапан-в-клапан» с использованием propensity score matching / И. К. Халивопуло, А. В. Евтушенко, А. В. Шабалдин [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 57–69.
37. Транссептальное эндоваскулярное протезирование митрального клапана / В. И. Ганюков, Р. С. Тарасов, И. В. Ганюков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 8. – Р. 3842.

38. Щербакова, Е. М. Старение населения: мировые тенденции, 2013 [Электронный ресурс] / Е. М. Щербакова // Демоскоп Weekly. – 2014. – № 601–602. – URL:<https://www.demoscope.ru/weekly/2014/0601/barom01.php> (дата обращения: 08.03.2020).
39. Экспериментальное обоснование конструкции протеза клапана сердца для имплантации по типу «клапан-в-клапан»/ К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, А. Н. Стасев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 69–77.
40. In vitro исследование биологического протеза клапана для бесшовной фиксации / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, А. Н. Стасев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 61–69.
41. 1-year outcomes of mitral valve-in-valve using the sapien 3 aortic transcatheter heart valve / B. Whisenant, S. R. Kapadia, M. F. Eleid [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 1245–1252.
42. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Clinical Practice Guidelines / R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow [et al.] // JACC. – 2017. – Vol. 70. – P. 252–289.
43. 2017 ESC / EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / V. Falk, H. Baumgartner, J. Bax [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2017.– Vol. 52, № 4. – P. 616–664.
44. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner, V. Falk, J. J. Bax [et al.] // Eur. Heart. J. – 2017. – Vol. 38, № 36. – P. 2739–2791.
45. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / A. Vahanian, F. Beyersdorf, F. Praz [et al.] // Eur. Heart. J. – 2022. – Vol. 43, № 7. – P. 561–632.



46. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / A. Vahanian, F. Beyersdorf, F. Praz [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2021. – Vol. 60, №.4. – P. 727–800.
47. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons / R. O. Bonow, B. A. Carabello, C. Kanu [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 84–231.
48. Acock, A. C. Gentle Introduction to Stata / A. C. Acock. – USA, Texas: Stata Press, 2006. – 289 p.
49. Advances in transcatheter mitral and tricuspid therapies / P. Overtchouk, N. Piazza, J. Granada [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1.
50. Al-Ebrahim, K. Valve-in-valve or superimposition of mechanical valves on impacted bioprostheses / K. Al-Ebrahim // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1997. – Vol. 12, № 1. – P. 162–163.
51. Almeida, R. M. S. eComment. Predictive factors for hospital mortality in redo mitral valve patients / R. M. S. Almeida // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* – 2012. – Vol. 14, № 5. – P. 579.
52. American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 1–23.
53. Aortic biological valve prosthesis in patients younger than 65 years of age: transition to a flexible age limit? / L. Niclauss, L. K. von Segesser, E. Ferrari [et al.] // *Interact. J. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 16. – P. 501–507.

54. Austin, P. C. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies / P. C. Austin // *Multivariate Behavioral Research*. – 2011. – Vol. 46. – P. 399–424.
55. Bapat, V. Valve-in-valve apps: why and how they were developed and how to use them / V. Bapat // *EuroIntervention*. – 2014. – Vol. 10. – P. 44–51.
56. Becker, S. O. Estimation of average treatment effects based on propensity scores / S. O. Becker, A. Ichino // *The Stata Journal*. – 2002. – Vol. 2, № 4. – P. 358–377.
57. Beurtheret, S. Short-term results of repeat valve replacement: a predictive factor analysis / S. Beurtheret, V. Gariboldi, H. Feier // *The Journal of Heart Valve Disease*. – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 8.
58. Bioprosthesis replacement with mechanical valve implantation on the bioprosthetic ring. Surgical and 2D echo considerations / P. Stassano, M. A. Losi, A. Golino [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1993. – Vol. 7, № 10. – P. 507–510.
59. Chen, J. Burden of valvular heart disease, 1990–2017: Results from the Global Burden of Disease Study – 2017 / J. Chen, W. Li, M. Xiang // *J. Glob. Health*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 020404.
60. Cheung, A. Early experience of TIARA transcatheter mitral valve replacement system / A. Cheung // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2018. – Vol. 7, № 6. – P. 787–791.
61. Chimney technique for aortic valve-on-valve replacement / Y. Inoue, S. Kotani, S. Suzuki // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 155, № 1. – P. 68–69.
62. Comparison of clinical and echocardiographic outcomes after surgical redo mitral valve replacement and transcatheter mitral valve-in-valve therapy / N. Kamioka, V. Babaliaros, M. A. Morse [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1131–1138.
63. Comparison of in-hospital outcomes of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in obese (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) patients / T. Ando, E. Akintoye, N. Trehan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 120, № 10. – P. 1858–1862.

64. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders / M. S. Cepeda, R. Boston, J. T. Farrar [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2003. – Vol. 158, № 3. – P. 280–287.
65. Conduit-on-Valve Replacement of a Degenerated Mitral Bioprosthesis With a Bioprosthesis / J. Chang, C. Kao, K. Tsai [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 75, № 6. – P. 1987–1989.
66. Contemporary outcomes in reoperative mitral valve surgery / H. J. Mehaffey, R. B. Hawkins, S. Schubert [et al.] // *Heart*. – 2018. – Vol. 104. – P. 652–656.
67. Current indications for transcatheter mitral valve replacement using transcatheter aortic valves: valve-in-valve, valve-in-ring, and valve-in-mitral annulus calcification / M. Urena, A. Vahanian, E. Brochet [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – P. 178–196.
68. D’Agostino, R. B. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a nonrandomized control group / R. B. D’Agostino // *Statistics in Medicine*. – 1998. – Vol. 17, № 19. – P. 2265–2281.
69. Decrease in operative risk of reoperative valve surgery / L. H. Cohn, S. F. Aranki, R. J. Rizzo [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1993. Vol. 56. – P. 15–20.
70. Dvir, D. Mitral valve-in-valve and valve-in-ring: technical aspects and procedural outcomes / D. Dvir, J. Webb // *EuroIntervention*. – 2016. – Vol. 2. – P. 93–96.
71. Early and late outcome after reoperation for prosthetic valve dysfunction: analysis of 549 patients during a 26-year period / U. Bortolotti, A. Milano, E. Mossuto [et al.] // *J. Heart. Valve. Dis.* – 1994. – Vol. 3. – P. 81–87.
72. Early and late prognosis after reoperation for prosthetic valve replacement / X. Bosch, J. L. Pomar, L. C. Pelletier // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1984. – Vol. 88. – P. 567–572.
73. Early experience with new transcatheter mitral valve replacement / V. Bapat, V. Rajagopal, C. Meduri [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, № 1. – P. 12–21.

74. Early outcomes of percutaneous transvenous transseptal transcatheter valve implantation in failed bioprosthetic mitral valves, ring annuloplasty, and severe mitral annular calcification / M. Eleid, B. Whisenant, A. Cabalka [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2017. – Vol. 10, 19. – P.1932–1942.
75. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease 2021 [Electronic Resource]. – URL:<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Valvular-Heart-Disease-Guidelines>.
76. Factors influencing left ventricular outflow tract obstruction following a mitral valve-in-valve or valve-in-ring procedure / V. Bapat, F. Pirone, S. Kapetanakis [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 86, № 4. – P. 747–760.
77. First-in-Human Case of Transfemoral Cardi AQ Mitral Valve Implantation / L. Søndergaard, O. De Backer, O. Franzen [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Interventions.* – 2015. – Vol. 8, № 7. – P. 002135.
78. Geha, A. S. Evolution of the surgical approach for replacement of degenerated mitral bioprostheses / A. S. Geha, J. H. Lee // *Surgery.* – 1995. – Vol. 118. – P. 662–668.
79. Geha, A. S. New approach for replacement of degenerated mitral bioprostheses / A. S. Geha, J. H. Lee // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1996. – Vol. 10, № 12. – P. 1090–1096.
80. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography [Electronic Resource] / C. Mitchell, P. Rachko, L. A. Blawet [et al.] // Guidelines and standards. – URL: <https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2018/10/Guidelines-for-Performing-a-Comprehensive-Transthoracic-Echocardiographic-Examination-in-Adults.pdf>.
81. Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions / C. Akins, D. C. Millter, M. I. Turina [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 85, № 4. – P. 1490–1495.

82. Iatrogenic Circumflex Coronary Lesion in Mitral Valve Surgery / A. M. Grande, A. Fiore, M. Massetti [et al.] // *Texas Heart Institute Journal*. – 2008. – Vol. 35. – P. 179–183.
83. Implantation of a mechanical valve within the orifice of a mitral bioprosthesis in a case with severely calcified left atrium – a case report / Y. Sakakibara, N. Moriki, T. Doi [et al.] // *Angiology*. – 1998. – Vol. 49, № 10. – P. 857–860.
84. Isolated Mitral Valve Surgery: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Analysis / J. S. Gammie, J. Chikwe, V. Badhwar [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2018. – Vol. 106, № 3. – P. 716–727.
85. Khaled, E. Superimposition or valve-on-valve technique for impacted bioprostheses / E. Khaled, K. Al-Ebrahim // *Medical Sciences*. – 2008. – Vol. 15, № 2. – P. 67–71.
86. Mechanical Aortic Valve-on-Valve Replacement in Previous Bentall Procedure: An Alternate Technique / I. Manoly, M. Krishnan, J. Hoschtitzky [et al.] // *Ann. Thorac. Surg*. – 2014. – Vol. 98, № 3. – P. 77–79.
87. Mechanical versus bioprosthetic mitral valve replacement in patients <65 years old / T. Kaneko, S. Aranki, Q. Javed [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2014. – Vol. 147. – P. 117–126.
88. Methods for constructing and assessing propensity scores / M. M. Garrido, A. S. Kelley, J. Paris [et al.] // *Health Services Research*. – 2014. – Vol. 49, № 5. – P. 1701–1720.
89. Mid-term results of the valve-on-valve technique for bioprosthetic failure / P. Stassano, A. Musumeci, M. A. Losi [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. – 2000. – Vol. 18, № 4. – P. 453–457.
90. Midterm survival after decalcification of the mitral annulus / N. Papadopoulos, M. Dietrich, T. Christodoulou [et al.] // *Ann. Thorac. Surg*. – 2009. – Vol. 87. – P. 1143–1147.
91. Mid-term valve-related outcomes after transcatheter tricuspid valve-in-valve or valve-in-ring replacement / D. McElhinney, J. Aboulhosn, D. Dvir [et al.] // *JACC*. – 2019. – Vol. 73, № 2. – P. 148–157.

92. Must the mitral valve always be removed during prosthetic replacement? / C. Campanella, C. Hider, A. Duncan [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1990. – Vol. 49, № 1. – P. 167–168.
93. Outcome after redo-mitral valve replacement in adult patients: a 10-year single-centre experience / H. A. Vohra, R. N. Whistance, A. Roubelakis [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* – 2012. – Vol. 14, № 5. – P. 575–579.
94. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial / K. Hammermeister, G. Sethi, W. Henderson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 1152–1158.
95. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification / S. Yoon, B. Whisenant, S. Bleiziffer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019 – Vol. 40, № 5. – P. 441–451.
96. Para-prosthetic leaks following mitral valve replacement: case analysis on a 20-year period / M. Dziubek, C. Pierrakos, L. Chebli [et al.] // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 15–24.
97. Percutaneous transcatheter mitral valve replacement: first-in-human experience with a new transseptal system / J. Webb, D. Murdoch, R. Boone [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2019. – Vol. 73, № 11. – P. 1239–1246.
98. Predictors of adverse outcomes after transcatheter mitral valve replacement / P. Overtchouk, N. Piazza, J. Granada [et al.] // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* – 2019. – Vol. 17, № 8. – P. 625–632.
99. Probabilistic Population Projections based on the World Population Prospects: The 2017 Revision. Population Division, DESA. POP/DB/WPP/Rev.2017/ PPP/TFR [Electronic Resource]. – URL: <http://esa.un.org/unpd/wpp/>.
100. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute / N. Dürrleman, M. Pellerin, D. Bouchard [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 127, № 5. – P. 1388–1392.

101. Redo mitral valve replacement using the valve-on-valve method / S. Miyairi, M. Koide, Y. Kunii [et al.] // *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*. – 2015. – Vol. 23, № 6. – P. 707–709.
102. Redo mitral valve replacement using the valve-on-valve technique: a case report / Y. Tamura, T. Kawata, Y. Kameda [et al.] // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 11, № 2. – P.125–127.
103. Reoperative mitral surgery versus transcatheter mitral valve replacement: a systematic review / A. Sengupta, F. Yazdchi, S. Alexis [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 19854.
104. Replacement of a degenerated mitral bioprosthesis using a valve-on-valve technique (in Japanese with English abstract / T. Furukawa, T. Komiya, N. Tamura [et al.] // *Jpn. J. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 36, № 1.– P. 58–62.
105. Replacement of degenerated mitral and aortic bioprostheses without explantation / A. S. Geha, M. G. Massad, N. J. Snow [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72, № 5. – P.1509–1514.
106. Retention of bioprosthetic valve annulus in mitral prosthetic replacement / H. S. Paterson, A. Jacob, C. Campanella [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1993. – Vol. 7, № 10. – P. 511–513.
107. Rosenbaum, P. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects / P. Rosenbaum, D. Rubin // *Biometrika*. – 1983. – Vol. 70, № 1. – P. 41–55.
108. Santana, O. Minimally Invasive Mitral Valve Replacement Using the Valve-in-valve Technique // O. Santana, F. A. Tarrazzi, J. Lamelas // *Innovations*. – 2009. – Vol. 4. – P. 222–224.
109. Shket, A. P. The results of operations re-prosthetic heart valves / A. P. Shket // *Cardiology in Belarus*. – 2011. – Vol. 6, № 19. – P. 79–84.
110. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS) / D. Capodanno,

- A. Petronio, B. Prendergast [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 52, № 3. – P. 408–417.
111. Superimposition of a mechanical valve on an impacted aortic bioprosthesis / H. Raffa, K. Al-Ibrahim, A. A. Sorefan [et al.] // *Tex. Heart. Inst. J.* – 1991. – Vol. 18. – P. 199–201.
112. Suture obliteration of the circumflex coronary artery in three patients undergoing mitral valve operation / R. Virmani, P. K. C. Chun, J. Parker [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1982. – Vol. 83. – P. 773–778.
113. Tabata, M. Transapical approach in transcatheter cardiovascular interventions / M. Tabata // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 66, № 4. – P. 185–191.
114. The porcine bioprosthetic heart valve: experience at 15 years / D. J. Magilligan, J. W. Lewis, P. Stein, M. Alam // *Ann. Thorac. Surg.* – 1989. – Vol. 48. – P. 324–329.
115. Thrombolytic treatment for acute prosthetic valve thrombosis: Is it better than surgery? / D. Araiza-Garaygordobil, L. Aguilar-Rojas, S. Mendoza-García [et al.] // *J. Cardiol. Cases.* – 2017. – Vol. 16, № 5. – P. 162–164.
116. Tillquist, M. N. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement / M. N. Tillquist, T. M. Maddox // *Patient Prefer Adherence.* – 2011. – Vol. 5. – P. 91–99.
117. Transapical transcatheter mitral valve-in-valve implantation versus minimally invasive surgery for failed mitral bioprostheses / M. Murzi, S. Berti, T. Gasbarri [et al.] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2017. – Vol. 25. – P. 57–61.
118. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in lower-surgical-risk patients with chronic obstructive pulmonary disease / V. Auffret, V. Becerra Munoz, A. Loirat [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 120, № 10. – P. 1863–1868.
119. Transcatheter closure of postmyocardial infarction, iatrogenic, and postoperative ventricular septal defects: The Mayo Clinic experience / A. Egbe, J. Poterucha, C. Rihal [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 86. – P. 1264–1270.
120. Transcatheter Mitral Valve Replacement After Surgical Repair or Replacement: Comprehensive Midterm Evaluation of Valve-in-Valve and Valve-in-Ring



- Implantation From the VIVID Registry / M. Simonato, B. Whisenant, H. Ribeiro [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 2. – P. 104–116.
121. Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Replacement: The New Gold Standard for Treating Mitral Bioprosthesis Failure? / J. Rodés-Cabau, D. Kalavrouziotis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* – 2018. – Vol. 11, № 12. – P. 1139–1141.
122. Transcatheter valve-in-valve and valve-in-ring for treating aortic and mitral surgical prosthetic dysfunction / J. M. Paradis, M. Del Trigo, R. Puri [et al.] // *JACC*. – 2015. – Vol. 66, № 18. – P. 2019–2037.
123. Transcatheter valve-in-valve implantation for degenerated bioprosthetic aortic and mitral valves / M. Gallo, D. Dvir, S. Demertzis [et al.] // *Expert Rev. Med. Devices*. – 2016. – Vol. 13. – P. 749–758.
124. Transvenous, antegrade Melody valve-in-valve implantation for bioprosthetic mitral and tricuspid valve dysfunction: a case series in children and adults / M. W. Cullen, A. K. Cabalka, O. O. Alli [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* – 2013. – Vol. 6. – P. 598–605.
125. Trends in Surgical Aortic Valve Replacement in More Than 3,000 Consecutive Cases in the Era of Transcatheter Aortic Valve Implantations / M. Silaschi, L. Conradi, H. Treede [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 64. – P. 382–389.
126. Twelve year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprosthesis / P. Bloomfield, D. Wheatley, R. Prescott [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324, № 9. – P. 573–579.
127. Valve-in-valve replacement of primary tissue valve failure of bovine pericardial valve minor / M. Tateishi, M. Koide, K. Watanabe [et al.] // *Kyobu geka*. – 2006. – Vol. 59, № 1. – P. 61–64.
128. Valve-on-valve technique for replacement of degenerated tricuspid bioprosthetic valve without explantation / H. Midorikawa, K. Satou, T. Ogawa [et al.] // *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 54. – P. 81–84.
129. Very late outcomes for mitral valve replacement with the Carpentier–Edwards pericardial bioprosthesis: 25-year follow-up of 450 implantations / T. Bourguignon,

- A. L. Bouquiaux-Stablo, C. Loardi [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 148. – P. 2004–2011.
130. VIVID Investigators. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves / D. Dvir, T. Bourguignon, C. M. Otto [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137, № 4. – P. 388–399.
131. Which valve and which size should we use in the valve-on-valve technique for redo mitral valve surgery? / T. Shibata, K. Inoue, T. Ikuta [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 206–210.
132. Yamaguchi, A. Left ventricular rupture following mitral valve replacement / A. Yamaguchi // *Kyobu geka.* – 2015. – Vol. 68, № 6. – P. 596–602.