

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

На правах рукописи

Стасев Александр Николаевич

**СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ
КЛАПАНОВ СЕРДЦА В МИТРАЛЬНОЙ ПОЗИЦИИ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

д-р мед. наук, профессор,

академик РАН

Барбараш Ольга Леонидовна

Кемерово – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 Показания для имплантации биологических протезов и проблема выбора типа имплантируемого устройства у пациентов с приобретенными пороками сердца .	18
1.2 Современные представления о развитии дисфункций различных моделей биологических клапанов сердца	24
1.3 Повторные операции при дисфункциях биологических протезов	32
1.4 Факторы риска повторных операций при дисфункциях биологических протезов в атриовентрикулярной позиции имплантации	34
1.5 Методы снижения риска повторных операций при дисфункциях биологических протезов в митральной позиции имплантации.....	39
1.6 Использование методики реимплантации протезов клапанов сердца «клапан-в-клапан».....	43
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1 Объекты и объемы исследования	49
2.2 Дизайн исследования	50
2.3 Общая характеристика пациентов.....	51
2.4 Методика общей анестезии	54
2.5 Методика искусственного кровообращения и кардиоплегической защиты миокарда.....	55
2.6 Хирургические методы лечения	56
2.7 Интраоперационный мониторинг витальных функций	60
2.8 Общеклиническое методы обследования	61
2.9 Инструментальные методы	62
2.10 Статистическая обработка материала.....	65
ГЛАВА 3 ПРИМЕНЕНИЕ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА В ХИРУРГИИ МИТРАЛЬНЫХ ПОРОКОВ	67

3.1 Характеристика пациентов перед первичной имплантацией биологического протеза в митральной позиции в зависимости от типа протеза	67
3.2 Непосредственные и отдаленные результаты первичной имплантации биологического протеза в митральной позиции	73
ГЛАВА 4 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ДИСФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА В МИТРАЛЬНОЙ ПОЗИЦИИ	79
4.1 Предоперационная характеристика пациентов	79
4.2 Характеристика периоперационного периода выполнения репротезирования биопротеза митрального клапана	84
4.3 Оценка факторов риска послеоперационной госпитальной летальности после репротезирования биологического протеза митрального клапана	89
ГЛАВА 5 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ДИСФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА В МИТРАЛЬНОЙ ПОЗИЦИИ	97
ГЛАВА 6 ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ СНИЖЕНИЯ РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ	105
6.1 Результаты применения превентивного подключения периферического искусственного кровообращения	106
6.2 Сравнение применения стандартной методики хирургического лечения дисфункции биопротезов и методики «клапан-в-клапан»	112
ГЛАВА 7 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВОЙ МОДЕЛИ БАЛЛОНРАСШИРЯЕМОГО ПРОТЕЗА ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ МЕТОДИКОЙ «КЛАПАН-В-КЛАПАН»	122
7.1 Технические характеристики имплантированного протеза	123
7.3 Гемодинамическая характеристика имплантата «клапан-в-клапан»	129
ГЛАВА 8 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	156
ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	160
ВЫВОДЫ	162

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	164
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	167
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Развитие технологий и подходов в кардиохирургии позволило расширить круг пациентов, которым можно провести коррекцию пороков сердца, улучшить результаты операций и выживаемость. Коррекция порока сердца позволяет восстановить до 75–95 % пациентов к полноценной жизни и трудовой деятельности. В настоящее время операции с использованием искусственных клапанов сердца остаются основным методом хирургических вмешательств в клапанной болезни сердца (КБС). При этом биологические протезы являются предпочтительным вариантом, так как они создают оптимальные условия для гемодинамики внутри сердца и имеют низкий риск тромбогенности [61].

В зарубежных клиниках проблема выбора протеза для пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС) на сегодняшний день считается решенной. В существующих рекомендациях ACC/AHA и ESC отражены показания к использованию того или иного типа имплантируемых устройств, однако до сих пор существует ряд спорных моментов, возникающих при решении вопроса предпочтения механического или биологического клапана для определенных категорий пациентов. Общепринято мнение о преимущественных показаниях к использованию механических протезов в младшей возрастной группе при отсутствии ограничений для антикоагулянтной терапии, что позволяет обеспечить увеличение продолжительности жизни пациентов за счет высокой долговечности (до 30 лет) имплантируемых устройств [99, 138, 218].

В России отсутствуют общепринятые рекомендации по выбору типа протеза. Специалисты ведущих кардиохирургических клиник руководствуются опытом зарубежных авторов, однако далеко не всегда зарубежный опыт может быть приемлем для нашей страны. В России в связи с существенно более низкой средней продолжительностью жизни (56-57 лет) и иным распределением этиологии пороков в общей структуре ППС возраст пациентов, нуждающихся в имплантации

протезов клапанов сердца, значительно моложе. Еще одной проблемой, которую необходимо учитывать при оценке показаний к имплантации того или иного типа клапанного протеза, является низкая доступность специализированной медицинской помощи для ряда регионов России. По данным Всероссийской переписи от 2010 года, 30 % населения страны являются жителями небольших городов и сельской местности. Некоторые пациенты с ППС проживают в таких населенных пунктах, где отсутствует не только возможность регулярного контроля уровня международного нормализованного отношения (МНО), но и получения какой-либо медицинской помощи и/или приобретения лекарственных препаратов [4]. В этих условиях использование биологических клапанов является достаточно оправданным и может рассматриваться как относительное показание даже у лиц молодого возраста [35]. Сравнительно медленные темпы формирования дисфункций биологических протезов (БП) в отдаленном послеоперационном периоде, в отличие от острых тромбозов механических протезов (МП), обеспечивают определенный запас времени для транспортировки пациента в специализированный стационар и проведения необходимых медицинских обследований перед выполнением повторного хирургического вмешательства [54]. Кроме того, БП обладают меньшей чувствительностью к погрешностям в проведении антикоагулянтной терапии (АКТ). Однако долговечность БП ограничена структурным разрушением, что приводит к необходимости повторных операций. Структурное разрушение (дисфункция БП) обычно начинается через 7-8 лет после имплантации с существенным снижением свободы от дисфункции через 10-15 лет [127].

В исследовании Bourguignon T. et al. (2014) свобода от дисфункции БП в митральной позиции через 18 лет после имплантации Carpentier-Edwards PERIMOUNT составляла лишь 39 % для пациентов младше 60 лет, по сравнению с 66 % для пациентов старше 60 лет [301]. По данным метаанализа Koulouroudias M. (16 465 больных с биопротезами митрального клапана), у пациентов 18–59 лет риск структурной дегградации клапана оказался выше в 6,6 раз, чем у лиц старше 70 лет;

при этом в когорте > 70 лет 93 % пациентов оставались без признаков деградации даже спустя 25 лет наблюдения [178].

Основная задача кардиологов и хирургов – снижение риска повторных операций, связанных с дисфункцией биопротезов. Для этого необходимо регулярно наблюдать пациентов после имплантации ксеноклапанов, своевременно диагностировать нарушения функции биопротеза и проводить повторные хирургические вмешательства в соответствии с заданным графиком. По данным литературы, риск операции и госпитальная летальность при повторных операциях на клапанном аппарате сердца зависят в большей степени от исходного состояния пациента, а не от методики проведения хирургического вмешательства [56; 263].

В литературе широко обсуждается проблема травматичности доступа к сердцу при повторных операциях. Необходимость минимизации риска повторных хирургических вмешательств привела к разработке альтернативных методик репротезирования клапанов сердца. Одним из таких подходов является использование открытой методики «клапан-в-клапан», которая позволяет сократить число интраоперационных осложнений, связанных с извлечением ранее имплантированного биопротеза [243]. Учитывая тенденции к увеличению процента использования БП в хирургии ППС и расширению показаний для их имплантаций, возникает необходимость в актуализации исследований, направленных на снижение риска повторных операций. В связи с этим очевидна актуальность изучения механизмов развития и характера течения дисфункций БП, а также оценки существующих методик выполнения реопераций с формированием комплексного подхода к сокращению риска повторных хирургических вмешательств на клапанах сердца.

Интересно то, что, несмотря на обширные данные, остаются спорные вопросы, например, оптимальные сроки реопераций и эффективность новых методик, таких как «клапан-в-клапан», которые требуют дальнейшей проработки, особенно для разных возрастных групп и коморбидностей. Это делает тему актуальной для дальнейших исследований, особенно в России, где демографические и медицинские особенности могут отличаться от зарубежных.

Таким образом, актуализация исследований в области репротезирования клапанов сердца и снижения риска повторных операций является важной задачей для современной кардиохирургии. Решение этой проблемы позволит повысить эффективность и безопасность хирургических вмешательств на сердце и улучшить качество жизни пациентов.

Степень научной разработанности темы исследования

Проблематика дисфункций биологических протезов клапанов сердца в митральной позиции на протяжении последних четырёх десятилетий формируется на стыке кардиохирургии, биоинженерии и кардиологии. Эволюция научного поиска прослеживается от описательных клинических наблюдений и экспериментальных работ 1980-х годов до современных многоцентровых регистров, метаанализов и рандомизированных исследований, в которых освещаются долговечность биопротезов, предикторы их деградации и оптимальные стратегии повторных вмешательств.

На международном уровне сформирована обширная доказательная база. В действующих рекомендациях ACC/AHA (2020) и ESC/EACTS (2021) биопротезы признаны предпочтительным вариантом у пациентов старше 65 лет и у лиц с противопоказаниями к длительной антикоагуляции; отдельно регламентированы тактика наблюдения и критерии своевременной реоперации при структурной деградации [80; 268].

Метаанализ Chi K. et al. (2022), объединивший данные более чем 35 000 больных, подтвердил, что частота повторных операций существенно возрастает через 10–15 лет после первичной имплантации, особенно у пациентов моложе 60 лет [185]. Сходные результаты получены Bourguignon T. et al. (2014) и Koulouroudias M. et al. (2020), где свобода от структурной деградации митрального биопротеза к 18-му году в возрастной группе <60 лет достигала лишь 39 % [178, 301]. Существенный вклад в разработку темы внесло развитие транскатетерных методик «клапан-в-клапан», которые, согласно регистрационным исследованиям VIVID, PARTNER II, обеспечивают сопоставимую с открытым

вмешательством госпитальную летальность (4–6 %) при меньшем числе периоперационных осложнений у больных высокого риска, хотя вопросы долговременной прочности катетерных конструкций и оптимальные сроки вмешательства остаются дискуссионными [77, 139, 286, 288, 289].

В российской практике отсутствуют общепринятые национальные рекомендации, что указывает на менее развитую локальную научную базу по сравнению с зарубежными стандартами. Это создает пробел, который мотивирует данное исследование и подчеркивает необходимость адаптации зарубежного опыта к российским условиям, учитывая демографические и медицинские особенности, такие как более молодой возраст пациентов и ограниченный доступ к специализированной помощи.

Несмотря на обширные исследования, остаются спорные вопросы. Например, выбор оптимальных сроков реопераций и эффективность новых методик, таких как «клапан-в-клапан», требуют дальнейшей проработки, особенно для разных возрастных групп и коморбидностей. Изучение механизмов дисфункций, оценка существующих методик и разработка новых хирургических подходов лечения дисфункции БП имеют ключевое значение для улучшения исходов и качества жизни пациентов, что делает тему критически важной для современной кардиохирургии.

Цель исследования

Научно обосновать и разработать концепцию управления хирургическими рисками повторных операций у пациентов с клапанной болезнью сердца при дисфункциях диэпоксипроцессированных биопротезов в митральной позиции.

Задачи исследования

1. У пациентов с клапанной болезнью сердца провести анализ структуры и этиологии дисфункции диэпоксипроцессированных биологических протезов в митральной позиции;

2. Выявить предикторы повышения хирургического риска при выполнении повторных операций по поводу дисфункций диэпоксидобработанных биологических протезов клапанов сердца в митральной позиции;

3. Оценить отдаленную смертность после повторных операций по поводу дисфункций диэпоксидобработанных биологических протезов клапанов сердца в митральной позиции;

4. Оценить эффективность существующих хирургических стратегий к снижению риска периоперационных осложнений при повторных операциях по поводу дисфункций диэпоксидобработанных биологических протезов клапанов сердца в митральной позиции;

5. Оценить эффективность применения методики (технологии) «клапан-в-клапан» при развитии дисфункций биологических протезов клапанов сердца в митральной позиции в непосредственном и отдаленном периоде;

6. Обосновать целесообразность использования новой модели ксеногенного клапана, предназначенного для имплантации по методике «клапан-в-клапан» при развитии дисфункций биологического протеза клапанов сердца в митральной позиции.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании впервые представлен комплексный подход к оценке и управлению риском неблагоприятных исходов при выполнении репротезирования по поводу дисфункции биологического диэпоксидобработанного протеза в митральной позиции у пациентов с клапанной болезнью сердца.

Помимо традиционного подхода, основанного на оценке возраста потенциального реципиента биологического протеза клапанов сердца, его коморбидного фона, представлены доказательства выбора типа биологического протеза, отличающегося современными техническими и конструктивными улучшениями (в том числе использование гибкого композитного каркаса,

лазерного раскроя ксеноперикарда, антикальциевой обработкой биоматериала) и обеспечивающего большую выживаемость и свободу от дисфункций протеза.

Научно обоснованы подходы к повышению безопасности проведения повторных операций при дисфункциях диэпоксидобработанных биопротезов клапанов сердца в митральной позиции путем выделения модифицируемых и немодифицируемых факторов риска госпитальной летальности. К модифицируемым факторам было отнесено время искусственного кровообращения, к немодифицируемым - исходная тяжесть состояния пациента, осложнения, связанные с рестернотомией, а также сопутствующие вмешательства на трикуспидальном клапане при повторной операции.

Предложены подходы к снижению риска развития периоперационных осложнений, основанные на использовании превентивного подключения искусственного кровообращения через периферический доступ, что позволяет снизить частоту интраоперационных травм, объем кровопотери, госпитальную летальность и повысить долгосрочную выживаемость. Способом, направленным на уменьшение времени искусственного кровообращения, является технология отказа от иссечения каркаса первичного биопротеза и имплантация нового клапана в уже установленную конструкцию – «клапан-в-клапан».

Представлен фенотип пациента, имеющего высокий риск развития неблагоприятного исхода (смерть) в отдаленном периоде после репротезирования биологического диэпоксидобработанного протеза митрального клапана. Независимыми факторами явились – мужской пол, наличие легочной гипертензии и синдром полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

Впервые в рамках экспериментального исследования оценена эффективность и безопасность новой модели баллонорасширяемого биопротеза для имплантации по методике «клапан-в-клапан», что позволило значительно сократить время искусственного кровообращения и время пережатия аорты по сравнению с традиционными методиками.

Теоретическая и практическая значимость работы

Представленные в настоящем исследовании результаты позволяют сформулировать подходы, нацеленные на минимизацию риска развития дисфункции биологических диэпоксипроцессированных протезов клапанов сердца в митральной позиции (адекватный выбор протеза для первичной имплантации с позиции возраста, коморбидного фона и типа протеза), эффективное наблюдение пациента после первичной имплантации протеза (динамическое наблюдение с контролем состояния пациента, гемодинамических характеристик протеза и выбора оптимальных сроков реоперации при развитии дисфункции), минимизации операционного риска при проведении репротезирования клапана, нацеленное на сокращение времени искусственного кровообращения и профилактику осложнений (превентивное подключение к искусственному кровообращению через периферический доступ и выполнение технологии «клапан-в-клапан»). Предложенные подходы сопровождались улучшением непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения приобретенных пороков сердца.

Разработанная в настоящем исследовании логистическая регрессионная модель для прогнозирования госпитальной смертности при выполнении репротезирования служит ценным инструментом для оценки индивидуального риска пациента и оптимизации периоперационных стратегий, что особенно важно для планирования и ведения пациентов перед операцией.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (директор – академик РАН, д.м.н., профессор О.Л. Барбараш) было выполнено исследование, включающее несколько последовательных этапов.

Методологической основой проведенного исследования явились результаты исследований отечественных и зарубежных авторов по изучению эффектов лечения пациентов с дисфункцией БП в митральной позиции и разработок

каркасных биопротезов. Исследование было сплошным, ретроспективным, одноцентровым, сравнивающим две стратегии хирургического лечения дисфункций диэпоксипроцессированных БП. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний и базировалось на основополагающих этических принципах Хельсинкской декларации в соответствии с правилами добросовестной клинической практики (Good Clinical Practice). Обязательным условием для участия в исследовании было наличие подписанного пациентом информированного согласия.

Для решения задач, поставленных в исследовании, проводились клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения, выполнялся анализ данных и использовались различные методы статистической обработки полученного материала. Изучаемое в данной работе явление – непосредственные и отдаленные результаты. Объект исследования – пациенты со дисфункцией БП МК.

Основной задачей первого этапа явилось изучение клинической картины и отдаленных результатов оперативного лечения реципиентов ксеноаортальных и ксеноперикардальных диэпоксипроцессированных биологических протезов «Кемкор/Перикор» и «Юнилайн».

Второй этап работы заключался в проведении анализа результатов повторных операций по поводу дисфункции биопротезов в митральной позиции и поиска предикторов повышения госпитальной летальности в этой группе пациентов с разработкой прогностической шкалы госпитальной летальности.

Третий этап был посвящен изучению результатов применения хирургических методов снижения рисков при повторном доступе: применение превентивной периферической канюляции для искусственного кровообращения и методики «клапан-в-клапан».

Четвертый – предполагал экспериментальное обоснование клинического применения разработанного баллонорасширяемого протеза для открытой имплантации на крупных животных.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение новых моделей ксеноперикардальных диэпоксидообработанных протезов, таких как «Юнилайн», в хирургии митральных пороков приводит к улучшению как непосредственных, так и отдаленных клинических исходов по сравнению с предыдущими моделями (КемКор и ПериКор).

2. Факторами, повышающими госпитальную летальность при репротезировании митрального клапана по поводу его дисфункции, являются: время искусственного кровообращения, факт протезирования трикуспидального клапана, наличие послеоперационного кровотечения, острая почечная недостаточность с потребностью в гемодиализе.

3. Профилактическая периферическая канюляция является эффективной стратегией для снижения риска летальности при повторных операциях на митральном клапане за счет минимизации осложнений, связанных с повторной стернотомией.

4. Долгосрочная выживаемость после повторных операций на митральном клапане существенно зависит от пола пациента (мужчина), наличия легочной гипертензии и развития синдрома полиорганной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

5. Применение метода "клапан-в-клапан" при повторных операциях на митральном клапане снижает время искусственного кровообращения и пережатия аорты, что приводит к уменьшению госпитальной летальности и улучшению непосредственных и отдаленных клинических исходов.

6. Разработанный баллонорасширяемый бесшовный биопротез для имплантации по методике «клапан-в-клапан» в эксперименте на крупных животных показал значительное сокращение времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда при повторных операциях на митральном клапане, сохраняя при этом приемлемые гемодинамические показатели.

Степень достоверности и апробации результатов

Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы в рамках фундаментальных тем НИИ КПССЗ «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов» (№ 0419-2022-0001).

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки пациентов (217 человек), большим объемом проведенных клинических, инструментальных и лабораторных исследований, применением адекватных методов статистического анализа, а также непосредственным участием соискателя в проведении хирургических вмешательств, анализе и интерпретации полученных результатов.

Основные положения, практические рекомендации и выводы проведенного исследования были заслушаны на: V Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2015), Заседаниях проблемной комиссии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово, 2022, 2025), XIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2017), XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2019), XXVII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2021), XXIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2023).

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 30 научных работы, из которых 20 – в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени, 2 патента на изобретения, 1 статья в научном журнале, 7 работ являются материалами конференций, конгрессов, съездов.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 202 страницах машинописного текста, иллюстрирована, 32 таблицами и 25 рисунками. Работа состоит из введения, семи глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований в 5 главах и их обсуждение), заключения, содержит выводы, практические рекомендации. В конце работы представлен библиографический список из 305 источников, из которых – 76 отечественные, 229 – иностранные.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные научные результаты и выводы проведенного диссертационного исследования, а также практические рекомендации внедрены в клиническую практику федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша"; выводы и научные аспекты внедрены в образовательный процесс федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Областью исследования диссертационной работы являются: патогенез заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем (п.2), хирургическое, включая эндоваскулярное, лечение заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем (п.7), профилактика, диагностика и лечение осложнений хирургических, включая эндоваскулярные, методов лечения заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем (п.8).

Указанная область соответствует направлениям исследований паспорта специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, медицинские науки.

Личный вклад автора

Соискатель принимал непосредственное участие в разработке научной концепции и дизайна исследования, постановке его цели и задач. Автор непосредственно сам выполнял повторные хирургические вмешательства (71 операция). Автор являлся исполнителем хирургического этапа экспериментальной части на крупных животных. Автором совместно с сотрудниками отделов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, клинической и экспериментальной кардиологии выполнены клинико-лабораторные исследования, получены, проанализированы и интерпретированы эмпирические данные; подготовлены к публикации статьи и тезисы по теме диссертации. Часть работы проводилось совместно с Халивопуло И.К. (раздел анализа применения метода «клапан-в-клапан») и Клышниковым К.Ю. (участие в разработке и анализе результатов применения нового баллонорасширяемого протеза).

Автор выражает благодарность доктору медицинских наук Евтушенко Алексею Валерьевичу за вклад в становление научной работы и за оказанную методологическую помощь.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Показания для имплантации биологических протезов и проблема выбора типа имплантируемого устройства у пациентов с приобретенными пороками сердца

Развитие хирургии клапанной болезни сердца (КБС) способствовало значительному росту количества операций и повышению отдаленной выживаемости больных. Своевременная коррекция порока позволяет вернуть к полноценному образу жизни и трудовой деятельности до 75–95 % пациентов. В структуре хирургических вмешательств по-прежнему преобладают операции с использованием искусственных клапанов сердца, а «золотым стандартом» в коррекции КБС остается имплантация биологических или механических протезов. В настоящее время разработано более 50 моделей искусственных клапанов сердца [146]. Ежегодно в мире выполняется до 300 тысяч операций протезирования, из них в США - 95 тысяч, а в Европе - около 50 тысяч. Хотя в Российской Федерации данный показатель существенно ниже (примерно 12 тыс. операций в год, что не превышает 30 % от общего числа вмешательств при КБС), однако прослеживается стабильный прирост доли протезирования клапанов, несмотря на активное внедрение эндоваскулярных методов лечения [63].

Общепринято мнение о преимущественных показаниях к использованию механических протезов в молодом возрасте при отсутствии ограничений для антикоагулянтной терапии (АКТ), что позволяет обеспечить увеличение продолжительности жизни пациентов за счет высокой долговечности (до 30 лет) имплантируемых устройств [138; 218]. Однако риск развития кровотечений на фоне приема антикоагулянтов, а также тромбэмболических эксцессов зависит от конструктивных особенностей и материалов, из которых изготовлены механические протезы, а также их совместимости с организмом пациента. В

исследовании Cannegieter S. было выявлено, что при соблюдении рекомендованной медикаментозной гипокоагуляции у реципиентов механических протезов риск системных тромбоэмболий не превышает одного случая на 100 пациенто-лет. Однако отклонения от протокола АКТ повышают риск осложнений в четыре-восемь раз [294]. В многоцентровом исследовании PLECTRUM качества антикоагулянтной терапии и тромбоэмболического риска у 2357 пациентов с механическими протезами сердечных клапанов за всё время наблюдения произошло 164 тромбоэмболических события (0,67/100 пациенто-лет) и 243 крупных кровотечения (1,0/100 пациенто-лет) [186].

Исследование Schoen F. et al. продемонстрировало значительное различие в вероятности фатальных кровотечений, связанных с приемом непрямых антикоагулянтов при использовании различных типов протезов клапанов. При этом приведенные автором данные указывают на более высокий риск (41%) при имплантации механического клапана в аортальную позицию по сравнению с биологическими протезами (12 %) [257]. Sánchez-Medina F. в своей работе показал более частые осложнения тромбоэмболического и геморрагического характера в послеоперационном периоде у пациентов с механическими протезами, чем с биологическими (95,1 % против 4,9 %) [281].

В исследовании Rokui S. et al., посвящённом оценке результатов протезирования митрального клапана с помощью механических или биологических протезов, были проанализированы данные 1536 пациентов. Исследование показало, что у пациентов моложе 65 лет, которым были установлены механические протезы, 10-летняя выживаемость была выше, чем у тех, кому были установлены биологические протезы (78,2 % против 69,8 %, $p=0,029$). Также у пациентов с механическими протезами была выше 10-летняя свобода от повторного вмешательства (96,2 % против 81,3 %, $p<0,001$) [179].

Kaneko T. и соавт. в свое исследование включили реципиентов МП ($n=125$) и БП ($n=125$) в возрасте до 65 лет, сопоставимых по возрасту и предоперационным характеристикам, а также не имевших межгрупповых различий по частоте послеоперационных кровотечений, развитию ОНМК, медиастинита, сепсиса и

длительности госпитализации. Выявлено, что процент госпитальной летальности также был сопоставим (5,6 % при МП и 8,0 % при БП, $p=0,617$), однако имплантация БП была ассоциирована с более высокой частотой реопераций ($p=0,001$) и снижением актуарного показателя выживаемости (11,3 против 13,5 лет, $p=0,004$) [187].

Для пациентов в возрасте от 65 до 75 лет не было обнаружено различий между механическими и биологическими протезами в отношении 10-летней выживаемости (64,6 % против 60,8%, $p=0,86$) или 10-летней свободы от повторного вмешательства (94,0 % против 97,2%, $p=0,23$) [179]. Ряд исследователей, оценивающих отдаленные результаты протезирования клапанов сердца биологическими и механическими протезами, выявили идентичные протезобусловленные осложнения [81; 107; 142; 282].

В зарубежных клиниках проблема выбора протеза для пациентов с КБС на сегодняшний день считается решенной. В существующих рекомендациях ACC/AHA и ESC отражены показания к использованию того или иного типа имплантируемых устройств, однако до сих пор существует ряд спорных моментов, возникающих при решении вопроса предпочтения механического или биологического клапана для определенных категорий пациентов [78; 79; 81]. В настоящее время члены экспертных советов АНА и ESC склоняются к тому, что имплантация БП наиболее показана при кардиохирургических вмешательствах у пациентов старшей возрастной группы (60-65 лет), а также при лечении пороков трикуспидального клапана или невозможности проведения адекватной АКТ [187; 199; 230; 303].

Так, согласно мнению зарубежных экспертов, основанному на ретроспективном анализе отдаленных результатов клапанного протезирования, выбор устройства для имплантации проводится с учетом как преимуществ, так и недостатков механических и биологических клапанов, с учетом их клинических характеристик, опыта применения, а также индивидуальных особенностей пациентов (возраст, спектр сопутствующих заболеваний, возможность продолжительного применения антикоагулянтов и т.д.) [66; 111; 157; 184; 185; 188;

199; 262]. Несмотря на все положительные стороны БП, в молодом возрасте они широко не применяются вследствие ограниченной долговечности материала створчатого аппарата.

Увеличение средней продолжительности жизни в странах Европы и США приводит к тому, что пациентами зарубежных кардиохирургических клиник все чаще становятся лица старших возрастных групп, особенно с КБС, что неизбежно ведет к росту числа имплантаций с использованием биологических клапанов [170].

Анализ опыта применения БП Carpentier-Edwards Perimount и Sorin Mitroflow в клиниках Европы на протяжении 20–25 лет выявил, что в среднем пациенты, подвергающиеся оперативным вмешательствам, имели возраст 71,9 лет. Согласно французскому мультицентровому исследованию, проведенному для оценки результатов 15-летнего применения БП Hancock II при хирургической коррекции КБС, средний возраст пациентов составлял 68 ± 8 лет для аортальной и 66 ± 9 лет для митральной позиции имплантации [106; 144]. Отчеты Европейского общества сердечно-сосудистых хирургов за 2010 и 2016 годы указывают на наибольшее количество операций по изолированному протезированию клапанов сердца, проведенных лицам в возрасте от 71 до 75 лет [60; 85; 151; 284].

Не вызывает сомнений, что БП представляют собой более безопасный вариант для пожилых пациентов с пороками сердца благодаря их низкой тромбогенности, что отличает их от механических устройств и позволяет установить менее жесткие требования к режиму антикоагулянтной терапии. Семикратное увеличение риска геморрагических осложнений при приеме непрямых антикоагулянтов у лиц старше 60 лет является еще одним аргументом в пользу биопротезирования [60; 163; 229; 230]. При выборе типа имплантируемого устройства необходимо учитывать не только возраст пациента, но и его предпочтение, наличие сопутствующих нарушений сердечного ритма и потенциальную тромборезистентность существующих моделей искусственных клапанов сердца [99; 138; 209; 282]. Важно отметить, что выбор между БП и механическими клапанами должен основываться на индивидуальных особенностях пациента, его состоянии здоровья и предпочтениях. Например, у коморбидных

пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии, при коррекции КБС могут быть предпочтительнее механические клапаны, отличающиеся долговечностью и обеспечивающие возможность увеличения продолжительности жизни. В то время как у лиц с высоким риском кровотечений БП могут быть более безопасными и удобными в использовании.

Так, наличие у пациентов с КБС постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП), предполагающей пожизненный прием АКТ, по мнению зарубежных экспертов, является одним из показаний к имплантации МП [218], поскольку использование в данной ситуации БП лишит больного одного из главных преимуществ данного типа клапанных заменителей - возможности отказа от антикоагулянтов. Существенные различия целевых показателей медикаментозной гипокоагуляции для реципиентов МП и пациентов с ФП определяют риск возникновения геморрагических и тромбоэмболических осложнений. Если при ФП нарушения рекомендованного протокола АКТ в большинстве случаев не имеют фатальных последствий, то при имплантации МП даже незначительные колебания показателей коагулограммы могут явиться причиной возникновения массивных кровотечений, а также тромбозов протезов, приводящих к возникновению острых дисфункций или тромбоэмболий [60].

В России отсутствуют общепринятые рекомендации по выбору типа протеза. Специалисты ведущих кардиохирургических клиник руководствуются рекомендациями зарубежных авторов, однако далеко не всегда зарубежный опыт может быть приемлем для нашей страны. В России в связи с существенно более низкой средней продолжительностью жизни и иной этиологической структурой пороков, пациенты, нуждающиеся в имплантации протезов клапанов сердца, значительно моложе [9; 20; 60].

Так, средний возраст больных, оперированных в стационаре Кемеровского кардиологического центра (в настоящее время – НИИ КПССЗ), увеличился с 51 года (в 2000–2009 гг.) [21] до 60-65 лет (в 2010-2020 гг.), приблизившись к европейскому уровню [3; 9; 40; 60; 70].

Еще одним аспектом, который необходимо учитывать при выборе типа клапанного протеза, является низкая доступность специализированной медицинской помощи в ряде регионов России [48; 60]. По данным Всероссийской переписи от 2021 года, 25 % населения страны являются жителями небольших городов и сельской местности [17; 59]. Некоторые пациенты с КБС проживают в населенных пунктах, где отсутствует необходимый контроль и возможность получения медицинской помощи [4]. Медленные темпы формирования дисфункций БП по сравнению с острыми тромбозами механических клапанов обеспечивают дополнительное время для транспортировки пациента в специализированный стационар, что подчеркивает их преимущество в таких условиях. В этих условиях применение БП является оправданным и может быть относительно показано даже у лиц молодого возраста [35; 225]. Однако ограниченный доступ к специализированной помощи и отсутствие национальных стандартов усложняют управление дисфункциями. Это подчеркивает необходимость адаптации международного опыта, такого как рекомендации ACC/AHA и ESC, к российским реалиям, что делает тему особенно актуальной для национальных исследований.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день рекомендации по применению БП клапанов сердца, наличие так называемой «серой зоны» (категории пациентов в возрасте от 55 до 65 лет), при которой отсутствуют рекомендательные предпочтения в выборе имплантируемого устройства, и выход на первый план решения кардиокоманды и мнения пациента в принятии решения о типе имплантируемого устройства – все это способствует росту применения биологических клапанов сердца и, как следствие, необходимости выполнения повторного вмешательства при развитии их дисфункций [62].

1.2 Современные представления о развитии дисфункций различных моделей биологических клапанов сердца

БП клапанов сердца используют в клинической практике с 60 годов XX столетия. За прошедший период эволюция БП прошла сложный путь в поиске «идеального» устройства для имплантации [7]. Постепенно были определены основные требования, предъявляемые к разрабатываемым моделям биологических клапанов: протез должен создавать близкие к нативным гемодинамическим условиям, обладать устойчивостью к инфекции, биологической инертностью и обеспечивать надежное функционирование в организме реципиента в течение длительного периода времени [6].

За полувековой период для создания БП клапанов сердца предлагались различные биологические материалы: ксеноаортальные клапаны, протезы, сформированные из ксеноперикарда, твердой мозговой оболочки и широкой фасции бедра и т.д. Однако в конечном итоге широкое применение в клинической практике нашли БП, изготовленные из свиных ксеноаортальных комплексов и ксеноперикарда крупного рогатого скота [5; 10; 24].

В настоящее время на мировом и российском рынке имеется большой выбор ксеноаортальных БП. Каждый крупный производитель коммерческих БП предлагает ксеноаортальные клапаны как для аортальной, так и для атриовентрикулярной позиций. Основные представители этого семейства – протезы «Carpentier-Edwards» (Edwards Lifesciences), «Hancock II» и «Mosaic» (Medtronic), «Epic» (St. Jude), «Aspire» (Vascutek) – применяют в клинике уже более 20 лет и отчасти продолжают использовать с минимальными техническими изменениями [90; 124; 152; 155].

В основе создания данных моделей БП лежит принцип фиксации элементов аортального комплекса на опорном каркасе, состоящем из кольца оснований и трех стоек, расположенных на нем в соответствии с анатомическим положением комиссур. Использование свиного аортального комплекса потребовало

модификации приточного отдела клапана, а именно правой коронарной створки, в основании которой имеется избыточная мышечная часть. В первой генерации каркасных протезов «Hancock» (Medtronic) мышечный валик укрепляли синтетическим лоскутом, что вызывало уменьшение эффективной площади сечения клапана и опасность разрыва створки в этой области вследствие кальциноза мышечной ткани. В последующих моделях БП «Hancock Modified Orifice» и «Hancock II» этот недостаток был исправлен путем вшивания данной области в стенку опорного кольца с сохранением первичной структуры комплекса или замены правой коронарной створки на некоронарную из другого ксенотрансплантата. Однако место фиксации створчатого аппарата являлось слабым звеном в виду развития структурной тканевой несостоятельности с нарушением функции протеза из-за разрыва вновь сформированного створчатого аппарата [27].

Учитывая неудовлетворительные результаты применения некоторых моделей ксеноаортальных протезов в конце 60-х годов для создания биологических клапанов сердца, начали использовать ксеноперикард (бычий или свиной). Первые сообщения о применении данного материала для моделирования створчатого аппарата клапана датированы 1971 годом (Ionescu), а уже в 1976 году был представлен БП «Ionescu-Shiley Standart». Ксеноперикардальные протезы обладали рядом преимуществ перед ксеноаортальными клапанами: симметричностью движения створок, большей эффективной гидравлической площадью, обеспечиваемой за счет возможности моделирования створчатого аппарата, использования более тонкого биоматериала и, как следствие, лучшими гемодинамическими показателями [153; 200].

Несмотря на то, что предложенная Ionescu обработка ксеноперикарда не позволила получить достаточную долговечность протеза в отдаленном послеоперационном периоде вследствие развития кальциноза биоткани, что привело к исчезновению клапана этой модели из клинической практики, тем не менее, использование ксеноперикарда как материала створчатого аппарата БП показало свою эффективность.

В начале 80-х годов компании Baxter (USA) и Mitroflow (Canada) выпустили в продажу первые ксеноперикардальные протезы «Carpentier Edwards PERIMOUNT» и «Mitroflow». Следует отметить, что к настоящему времени накоплен более чем двадцатилетний опыт применения данных моделей биологических клапанов и продемонстрированы хорошие непосредственные и отдаленные клинические результаты, превосходящие (в ряде исследований) таковые при использовании ксеноаортальных протезов [117; 133; 134; 152; 154].

В начале эры БП (60-70-е годы) исследователи пошли по пути создания жесткого полипропиленового каркаса, что было реализовано в БП «Hancock». Однако ригидность каркаса способствовала возникновению разрывов по линии прикрепления комиссур к его стойкам вследствие развития усталостных повреждений коллагеновых волокон, приводящих к преждевременной кальцификации. Таким образом, стало очевидным, что темпы формирования структурной дисфункции клапана определяются не только способностью биоматериала сохранять эластично-прочностные свойства, но и неравномерным распределением механической нагрузки, а также усталостными деформациями ксеноткани, что всецело зависит от пространственной конфигурации каркаса протеза и упругости материала, из которого он был изготовлен.

Именно поэтому при создании коммерческих моделей БП стали использовать гибкие каркасы на основе полипропилена или металлической проволоки, которые с успехом применяются в клинической практике с 80-х годов прошлого столетия до настоящего времени. Использование проволочных каркасов позволило уменьшить толщину стоек и опорной манжеты протезов (особенно ксеноперикардальных), тем самым увеличив эффективную площадь открытия клапана [146]. В последней разработке St. Jude Medical БП «Trifecta» был применен облегченный единый титановый каркас, образующий опорное кольцо и стойки симметричных комиссур, что позволило получить самую большую на сегодняшний день эффективную площадь открытия среди каркасных БП [119; 135; 279]. Однако эта модель показала неудовлетворительные результаты в отдаленном периоде

вследствие более частого развития дисфункций БП именно из-за кальциноза створчатого аппарата [136; 239].

Применяемая технология консервации БП первично имела задачу лишить биологическую ткань иммуногенных свойств, сохранив при этом исходную структуру и прочность материала. В 1966 году O'Brien M. и Clarebrought J. предложили использовать 4 % формальдегид для фиксации ксеноткани. Спустя некоторое время Carpentier A. предложил метод консервации с использованием раствора глутарового альдегида в сочетании с метапериодатом натрия, от которого впоследствии отказались по причине потенцирования им способности коллагена к кристаллизации фосфатов кальция, и уже в 1969 г. на рынке появились первые БП «Hancock Standart», обработанные только глутаральдегидом [113; 196]. Клапаны «Hancock Standard» (и их дальнейшая модификация «Hancock II»), изготовленные из аортального комплекса свиньи, фиксированного на жестком или полужестком каркасе, были отнесены к первому поколению БП, консервированных глутаровым альдегидом различных концентраций под высоким давлением (60–100 мм рт. ст.). Появление БП второго поколения сопряжено с работами Broom N. и Thomson F., обосновавшими необходимость консервации ксеноматериала при низком и нулевом давлении. В то же время в ряде работ было показано преимущество консервации ксенобиопротезов клапанов сердца в условиях постоянного потока химического агента, что позволяет получить более быструю сшивку и консервацию биоматериала без потери его структурной стабильности по сравнению с проведением данной процедуры под высоким давлением [5; 22; 38; 101]. Сегодня глутаральдегид широко используется для консервации как ксеноперикарда [216], так и аллоперикарда при операции Ozaki [96].

Перспективными химическими агентами, используемыми в настоящее время для консервации ксеноткани, являются эпоксисоединения, обладающие низкой цитотоксичностью и выраженным антикальцификационным эффектом, что способствует снижению риска кальцификации БП клапанов сердца у взрослых пациентов [26]. Данный консервант с 2001 года используется в линейке ксеноаортальных и ксеноперикардальных БП (КемКор, Перикор и Юнилайн) и

иных биоматериалов для сердечно-сосудистой хирургии, разработанных в ЗАО «НеоКор» (Россия, Кемерово). Была продемонстрирована сопоставимость ближайших и отдаленных результатов применения эпокси- и glutарообработанных БП [3; 20]

По мере накопления клинического опыта применения различных моделей БП было показано, что основной причиной развития дисфункций являются дегенеративные изменения в тканях искусственных клапанов, сопровождающиеся кальцификацией (дистрофической минерализацией) химически модифицированного ксеногенного материала перикарда или аортального комплекса свиньи [14; 172]. Данное обстоятельство потребовало от производителей БП разработки и применения различных методик антикальциевой обработки биоматериала для уменьшения риска кальцификации [280]. Так, с 1994 г. компания Medtronic выпускает протез «Mosaic», обладающий пониженной кальцийсвязывающей способностью за счет обработки γ -аминоолеиновой кислотой [110; 277]. Последнее поколение БП Carpentier-Edwards дополнительно обрабатывается по запатентованной технологии Xenologix, заключающейся в экстракции из биоматериала фосфолипидов [86]. Компания St. Jude Medical использует для консервации биологических клапанов собственную разработанную технологию Linx с применением этилового спирта, уменьшающего адгезивную способность биоматериала для липидов и фосфолипидов [137; 223]. Следует отметить, что эффективность всех фирменных методик антикальциевой обработки БП была показана только в эксперименте, в то время как подтверждающих ее клинических исследований не существует, а проблема дистрофической минерализации модифицированного биоматериала все еще остается актуальной [6; 100; 189; 223; 228; 274].

Кальцификация БП, как правило, развивается постепенно и долгое время не имеет каких-либо клинических проявлений, однако в последующем ее итогом становятся тяжелые нарушения внутрисердечной и системной гемодинамики. В настоящее время известно, что большинство повреждений биологических

клапанов, проявляющихся стенозами, недостаточностью или разрывами створок, связано именно с патологической (дистрофической) минерализацией [60; 218].

Так, частота структурных дисфункций БП из-за кальциноза биоклапана у больных старше 70 лет к 10-му году имплантации составляет менее 10 %, а у лиц моложе 50 лет она приближается к 21–31 % [60; 154; 258]. Кальцификация встречается чаще в митральной и аортальной позиции, реже – в трикуспидальной [3; 8; 248]. Считается, что в митральной позиции существует более высокое комиссуральное напряжение створчатого аппарата из-за значительной разницы давления в период систолы между левым предсердием и левым желудочком, что находит свое отражение в более частом развитии дисфункций [39; 127].

Известно, что патологической кальцификации подвержены все структуры имплантируемых клапанов, но в ксеноаортальных БП отложения соединений кальция наблюдают преимущественно в створчатом аппарате и области комиссур, а в ксеноперикардальных – в зоне прикрепления створчатого материала – местах, испытывающих максимальные нагрузки в процессе функционирования протеза [2; 16; 27; 41; 128; 280].

Механизмы развития патологической минерализации до сих пор детально не изучены, однако известно, что это многофакторный процесс, подверженный сложной регуляции на генетическом и биохимическом уровнях [208], в том числе с участием факторов кальций-фосфорного гомеостаза [91; 92; 169; 193; 202; 213], комплекса металлопротеиназ [167]. Полагают, что темпы развития кальциевой дегенерации БП зависят не только от характеристик имплантируемого устройства, но и от индивидуальных особенностей метаболического статуса реципиента [60; 97; 98; 129; 176; 177; 182].

Остеопения и патологическая минерализация мягких тканей рассматривается в рамках единого возрастного процесса костной резорбции и кальцификации элементов сердечно-сосудистой системы [67].

Учитывая роль гемодинамических перегрузок створчатого аппарата БП в прогрессировании процесса структурной деградации биоткани, в настоящее время

широко обсуждается влияние протезно-пациентного несоответствия на отдаленные результаты и развитие дисфункции БП [156; 158; 161; 162; 164; 173; 215; 224; 276].

Немаловажное место в структуре дисфункций БП занимает протезный эндокардит, распространенность которого, по данным мировой литературы, в общей популяции пациентов составляет 2–4% (от 3 до 12 случаев на 1000 пациентов), а для больных, оперированных на фоне активного инфекционного процесса, достигает 20 % [226]. Однако сегодня не существует единого мнения о частоте развития протезного эндокардита у пациентов с МП и БП клапанов сердца. По данным метаанализа Newton S. и Hunter S. (за период с 1950 по 2009 годы), распространенность воспалительного поражения МП и БП на фоне первичного инфекционного эндокардита не различалась [209], в то время как Тао Е. в 2017 (10754 пациентов) и Mahesh A. в 2020 гг. (43941 пациентов) показали взаимосвязь имплантации биологических клапанов с более высоким риском развития протезного эндокардита [140; 278]. В работах Барбараш Л.С. в 2010 г. и Рутковской Н.В. описан относительно невысокий (8,5 %) процент встречаемости раннего протезного эндокардита при имплантации диэпоксидобработанных ксеноаортальных клапанов с целью коррекции КБС инфекционного генеза в НИИ КПССЗ (г. Кемерово) [18; 60]. Однако в клиниках НИИ ТиИО (г. Москва) выявлена более низкая частота (в 3 раза) возникновения данного типа поражений аналогичных имплантируемых устройств, что может быть связано с различными возможностями послеоперационного ведения и амбулаторного наблюдения пациентов, качеством оказания медицинской помощи, а также вероятностью снижения иммунорезистентности организма при неблагоприятных климатических условиях Западно-Сибирского региона России [60; 61]. При этом протезный эндокардит в ряде случаев является вторичным по отношению к дисфункции, обусловленной первичной тканевой дегенерацией. Предшествующие дегенеративные изменения створок биологического клапана и возникающие в связи с этим нарушения внутрисердечной гемодинамики существенно увеличивают риск возникновения протезного эндокардита [21].

На долю дисфункций, связанных с первичной тканевой несостоятельностью без кальцификации биологических структур протезов, по данным разных авторов, приходится от 1 до 15 %, в зависимости от типа имплантируемого устройства и сроков наблюдения [3; 8; 301; 302]. Подобные структурные изменения происходят без развития дистрофической минерализации и наиболее часто проявляются разрывом створчатого аппарата в отдаленном послеоперационном периоде в области купола, основания створок, в зоне комиссур и их кооптации [3; 16].

К неструктурным дисфункциям клапанов также относят парапротезные фистулы, частота развития которых в послеоперационном периоде, согласно литературе, может достигать 14 % от общего числа дисфункций. Этиологическими факторами таких протез-необусловленных осложнений являются: значительные изменения фиброзного кольца клапана (выраженный кальциноз), технические погрешности и инфекционный процесс с разрушением фиброзного кольца на первичной операции [12; 47; 214; 272]. Учитывая, что в большинстве случаев функция протеза сохраняется нормальной при отсутствии или минимальной дисфункции створчатого аппарата, показанием для повторного вмешательства у данной категории пациентов является наличие клинических проявлений, характерных для выраженной недостаточности клапана, и/или признаков выраженного внутрисосудистого гемолиза (гемоглобинемия, уменьшение содержания или отсутствие свободного гаптоглобина, гемоглобинурия) [89; 198; 267].

Одним из перспективных малоинвазивных подходов в лечении парапротезных фистул является эндоваскулярное закрытие дефекта с использованием специальных стентов, выполняемое в условиях ангиографической операционной. Данная методика, хотя и не оказывает прямого влияния на выраженность анемии, может способствовать улучшению общего клинического статуса пациента. В случаях, когда консервативная терапия оказывается неэффективной, а заболевание прогрессирует, возникает необходимость в повторном хирургическом вмешательстве. Согласно современным исследованиям, при реоперациях предпочтение следует отдавать биологическим протезам

(ксенографтам или аллогرافтам), а не механическим клапанам — эта позиция остается актуальной вне зависимости от возраста пациента. Обоснованием служит снижение риска тромботических осложнений и лучшая адаптация биоматериалов к анатомическим особенностям зоны вмешательства [197; 214; 272].

Все варианты дисфункций БП имеют определенные клинимоρφологические характеристики, однако, в настоящее время не существует единой классификации нарушений функционирования БП, которая позволила бы более дифференцированно и персонализировано подходить к выбору тактики лечения пациентов.

1.3 Повторные операции при дисфункциях биологических протезов

Использование биологических клапанов для коррекции КБС подразумевает ограниченный срок их службы, составляющий, в зависимости от модели протеза, от 5 до 20 лет, и, как следствие, прогнозируемое выполнение реопераций по поводу развития его структурной дисфункций. При этом также следует учитывать риск возникновения таких осложнений в отдаленном периоде, как протезный эндокардит и тромбоз БП [46; 83; 180; 293; 301].

Дисфункции МП и БП являются наиболее частыми причинами повторных хирургических вмешательств на клапанном аппарате сердца и составляют 25-30 % от всех реопераций [62].

Так, исследование, проведенное в отделении реконструктивной хирургии НЦССХ им. А.Н. Бакулева, показало, что среди 169 повторных операций, выполненных с 1998 по 2005 год, в 45 % случаев имелась дисфункция протеза, не связанная с инфекцией, и из них только 7,1 % вмешательств были ассоциированы с структурными дисфункциями БП. В 19 % случаев повторных операций диагностировался протезный эндокардит, у 27,2 % больных наблюдалось

прогрессирование порока на ранее реконструированном клапане и только у 8,8 % пациентов имело место возникновение пороков нативных клапанов [2].

По данным А.П. Шкет, госпитальная летальность от кардиальных и некардиальных осложнений после операций повторного протезирования клапанов сердца составляет 15,3 % [55; 57].

В отделении хирургии пороков сердца ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского с 2003 г. по 2012 г. выполнено 90 повторных операций по поводу дисфункции ранее установленных протезов, что составило 6,8 % от количества всех вмешательств при КБС, но только 10,8 % пациентов являлись реципиентами биологических протезов [31]. В исследовании, выполненном на базе отделения кардиохирургии НИИ КПССЗ с 2005 по 2015 год, доля реопераций, связанных с нарушением функции ксеноаортальных протезов, составила 7,4 % (134) от общего числа вмешательств по поводу порока сердца [60]. Vohra Н. А. и соавт. в своей работе показали, что среди 49 пациентов, повторно оперированных в 2000-2010 гг. по поводу дисфункции протезов в митральной позиции, только 50 % больных (n = 24) являлись реципиентами БП [211]. В обзоре Jamieson W. et. al. были показаны результаты 481 (24 %) реоперации по поводу дисфункции БП в митральной позиции из 1973 пациентов, оперированных в период с 1975 по 1999 гг. [171].

По данным Бокерия Л.А., в РФ за 2023 год всего было имплантировано 2463 БП, в том числе 583 в митральную позицию. При этом в течение 2023 года было выполнено всего 139 повторных вмешательств, связанных с дисфункцией протеза митрального клапана, что говорит о потребности в повторных операциях. [63]. Объем выполненных оперативных вмешательств по поводу дисфункций протезов клапанов сердца во многом определяется опытом и лечебно-диагностическими возможностями центра, в котором они проводятся, а также приверженностью хирургов к БП для первичной имплантации [2; 32; 60; 62; 66].

1.4 Факторы риска повторных операций при дисфункциях биологических протезов в атриовентрикулярной позиции имплантации

Определение факторов риска и коморбидного статуса, правильная подготовка, обследование и планирование операции является важным как при первичной операции, так и при повторной. В кардиохирургии вероятность неблагоприятного исхода обычно оценивается с помощью шкал риска, которые основаны на предоперационных клинико-демографических и анатомо-ангиографических характеристиках пациентов. Ранее предпринимались попытки выяснения того, какие исходные параметры пациента и периоперационный предикторы влияют на различные исходы, включая оперативную смертность при повторной клапанной коррекции [55].

Повторные операции являются технически более сложными по сравнению с первичными вмешательствами, что определяется формированием спаечного процесса в полости перикарда и переднего средостения [132], наличием тяжелой сердечной недостаточности (как правило, осложненной выраженной легочной гипертензией), высокой вероятностью повреждения параклапанных структур при эксплантации протеза [175], а также исходно более тяжелым клиническим состоянием пациентов, возраст которых естественно увеличился за период функционирования протеза [104; 238], и наличием отягощенного коморбидного фона [87; 131; 166; 246].

Известно, что проведение повторных вмешательств при дисфункциях клапанов сердца сопряжено с высоким риском периоперационных осложнений, а также увеличением летальности в период пребывания в стационаре. Так, по сведениям разных авторов, при репротезировании аортального клапана (АК) госпитальная летальность в РФ составляет от 9 до 11 % [56], а при репротезировании митрального клапана (МК) может достигать 15 %. По данным зарубежных литературных обзоров, летальность при повторных вмешательствах

составляет от 4 % до 15 % [88; 112; 121; 130; 171; 181; 184; 204; 212; 241; 246; 246; 248; 259; 271].

Современные многоцентровые регистры и крупные серии подтверждают, что накапливаемый опыт и эволюция хирургической техники (плановая повторная стернотомия, улучшенные стратегии канюляции, протоколы защиты миокарда, мультидисциплинарный отбор) привели к снижению госпитальной летальности до 4-6 %, а у отобранных пациентов — до 2-3 %, что существенно ниже исторических 16 % (1969-78) и 4,8 % (1988-98). Улучшения связаны не столько с «новыми» протезами, сколько с кумулятивным опытом центров (концентрация объёмов, стандартизация при повторной стернотомии, передовые перфузионные протоколы) и более точным отбором пациентов (раньше – чаще экстренные случаи, сейчас – преимущественно элективные) [244; 248; 263].

Похожая картина существует и в нашей стране. На основании данных более 50 российских клиник репротезирование клапанов сердца сопровождалось 10,2-17,2 % уровнем госпитальной летальности в 2005-2008 гг. [46] с кратным уменьшением (4,98-7,64 %) данного показателя к 2019-2021 гг., несмотря на значимый прирост количества повторных операций [62]. Важно подчеркнуть, что снижение смертности в конце XX – начале XXI века обусловлено, прежде всего, тем, что отечественная кардиохирургия вышла на новый уровень развития. Это стало возможным благодаря техническому переоснащению, увеличению количества операций и накоплению опыта хирургами.

Несмотря на ранее предпринимавшиеся попытки найти научное понимание того, какие исходные параметры пациента и периоперационные факторы влияют на периоперационную смертность при выполнении повторной клапанной коррекции, создание простого, но всеобъемлющего анализа, возможно, ограничивается несколькими факторами. Большинство исследований по данному вопросу являлись одноцентровыми нерандомизированными [171; 211; 212; 235; 259; 271]. В них рассматривались небольшие выборки пациентов низкого оперативного риска. Кроме того, в большинстве клиник комплексные клапанные операции не выполняются в количестве, достаточном для всестороннего анализа, а

более сложные случаи, как правило, коррелируют с высокой периоперационной смертностью [55].

Поэтому сегодня представляет наибольший интерес выделение факторов риска возникновения осложнений раннего послеоперационного периода и, в частности, госпитальной летальности, что позволит определить направление научных исследований для уменьшения количества повторных операций [55].

Так, в обзоре Onorati F. et al., представленном в 2016 году на основании данных регистра Redo Cardiac Operation Research Database (RECORD), включившего результаты 832 повторных операции на АК и МК, наиболее высокая летальность была после двухклапанного протезирования (16,7 % против 11,3 % в общей группе). Среди основных факторов госпитальной летальности были: предшествующее АКШ, протезный эндокардит, сниженная ФВ ЛЖ, ХОБЛ в анамнезе, экстренность процедуры и количество реопераций [271].

Следует отметить, что повторные операции при дисфункциях БП являются более сложными по сравнению с первичной в связи с необходимостью выполнения рестернотомии и эксплантации предыдущего протеза, что определяет более высокие показатели госпитальной летальности [55]. По данным исследования Kaneko T., включившего пациентов, которым были выполнены первичные ($n = 54183$) и повторные имплантации БП ($n = 3380$), проведение реоперации было ассоциировано с более высокой интраоперационной (4,6 % против 2,2 %, $p < 0,0001$) и госпитальной летальностью (21,6 % против 11,8 %, $p < 0,0001$), более частым развитием ОНМК (1,9 % против 1,4 %, $p = 0,02$), потребностью в имплантации кардиостимулятора (11,0 % против 4,3 %, $p < 0,0001$) и сосудистыми осложнениями (0,06 % против 0,01 %, $p = 0,04$) [122].

Согласно исследованию, проведённому Jaussaud N., факторами риска летального исхода после повторной операции вследствие дисфункции БП было наличие у пациента сахарного диабета (ОШ = 8,69, 95 % ДИ 2,55-29,61; $p = 0,001$), хронической обструктивной болезни легких (ОШ = 9,01, 95 % ДИ 1,72-47,18; $p = 0,009$), класс III/ IV по NYHA (ОШ 5,46, 95 % ДИ 1,41-21,16; $p = 0,01$) и давление в легочной артерии > 60 мм рт. ст. (ОШ = 3,13, 95 % ДИ 1,10- 8,94; $p = 0,03$) [252].

В работе Vogt P.R. et al., посвященной повторным вмешательствам при дегенерации БП АК, факторами риска экстренной реоперации являлись: активный инфекционный эндокардит перед проведением первичной процедуры, послеоперационная пневмония, длительно существующая дисфункция БП, острая регургитация на клапане и легочная гипертензия. Летальность в течение 30 дней после репротезирования АК в общей выборке составила 5,2 %, при плановой операции – всего 1,4 %, в то время как при экстренном вмешательстве возрастала до 22,6 %. Независимыми факторами риска смерти при репротезировании биологического клапана были названы: экстренный характер операции, высокий первичный трансальвулярный градиент, а также двух- или трехсосудистое поражение коронарных артерий [246].

Vohra H.A. et al. провели 10-летний анализ факторов риска госпитальной летальности и послеоперационных осложнений при дисфункции БП МК, среди которых наиболее значимыми оказались: фракция выброса левого желудочка менее 50 %, необходимость выполнения многоклапанной коррекции и экстренность вмешательства [211].

По данным анализа результатов повторных операций на аортальном клапане, проведенных в Центре сердца Университета Лейпцига (Германия) с 1994 по 2008 год, было выявлено, что уровень смертности в стационаре составил 4,5 %. Факторами, повышающими риск летального исхода, были определены: снижение фракции выброса левого желудочка до 30 % и наличие неврологических нарушений до операции [56].

В исследовании Giambuzzi I. et al., проведенном с 2005 по 2018 год (n=180), было показано, что в группе с одномоментными репротезированием 2-х клапанов имелся повышенный риск госпитальной летальности, развития желудочно-кишечных и легочных осложнений по сравнению с одноклапанным репротезированием клапанов сердца. При этом общая летальность составила 8,89 %, а ее повышение было ассоциировано с протезным эндокардитом, временем пережатия аорты, классом NYHA ≥ 3 и экстренностью вмешательства [181].

Beurtheret S. с соавторами на выборке, включающей 183 пациента, перенесших повторную операцию по замене искусственного клапана сердца, выявили следующие закономерности: основными факторами риска, повышающими операционную смертность, являлись легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии >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 достаточно низкая ($<4\%$) [265].

В настоящее время с использованием в периоперационном периоде альтернативных хирургических подходов и передовых методик результаты таких вмешательств значительно улучшились [65].

По мнению большинства исследователей, пожалуй, самым важным фактором, определяющим исход реопераций, является отсутствие функционального резерва у данной категории пациентов, что является следствием наличия других факторов (таких как возраст, пол, тип имплантируемого устройства, протезный эндокардит, осложненный основной этап оперативного вмешательства, почечная или печеночная недостаточность, продолжительность операции), ассоциированных с более высокой, чем при первичной процедуре, послеоперационной летальностью, особенно, у лиц, перенесших несколько вмешательств [56; 112; 121; 130; 171; 181; 184; 204; 212; 237; 241; 246; 246; 248; 259; 271].

1.5 Методы снижения риска повторных операций при дисфункциях биологических протезов в митральной позиции имплантации

Снижение риска повторных вмешательств по поводу дисфункций БП является основной целью работы кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов. Регулярное наблюдение реципиентов ксеноклапанов в послеоперационном периоде, своевременная диагностика нарушений функции БП с программируемым по времени повторным хирургическим вмешательством позволит снизить риск реопераций. Рутинное обследование пациентов с имплантированными БП и раннее направление на оперативное лечение больных с невысоким функциональным классом сердечной недостаточности позволяет (ФК ХСН) существенно снизить госпитальную летальность [171; 204].

Своевременная диагностика дисфункций БП в результате регулярного клинико-инструментального мониторинга состояния больных в отдаленном послеоперационном периоде позволяет выполнить отсроченное лечение при низком риске оперативных вмешательств [95; 174].

Рекомендуется проводить репротезирование ксеноклапанов, не дожидаясь ухудшения ФК ХСН (до III-IV) и развития тяжелых кардиальных или сопутствующих осложнений, приводящих к увеличению уровня госпитальной летальности. Подобные результаты освещены и в работах других авторов. В частности, Husebye D.G. et al. проанализировали медицинскую документацию 552 пациентов, которым в общей сложности было выполнено 617 повторных хирургических вмешательств на клапанном аппарате. Госпитальная летальность при первичном репротезировании АК (530 пациентов) составила 5,9 %, при повторном вмешательстве на МК — 19,6 %. Общая смертность была на уровне 14 % (69 пациентов) при втором репротезировании и 7 % (14 пациентов) при третьей повторной операции. По мнению авторов, летальность коррелировала не только с позицией пораженного ИКС, но и с ФК ХСН до повторной операции и срочностью выполнения самого вмешательства. Для пациентов с II ФК ХСН при

репротезировании МК она оказалась самой низкой и составила 4,2 %, для III ФК — 9,3 %, а для IV ФК летальность оказалась самой высокой - 41 %. Смертность при плановой повторной операции на МК составила 0 %, при срочном вмешательстве 20,3 %, а при экстренном вмешательстве - 54,5 %. Авторы пришли к выводу, что повторное протезирование клапана целесообразно выполнять при первых клинических проявлениях дисфункции биопротеза для минимизации операционного риска, не дожидаясь значимых проявлений сердечной недостаточности [55; 240].

Показано, что при дисфункциях БП, проявляющихся недостаточностью, реоперации были проведены в среднем спустя 6-12 месяцев, а при преобладании стеноза ксеногенного клапана — через 2 года от момента выявления признаков дисфункций по данным трансторакальной эхокардиографии [95]. Реализация обучающей программы, основанной на преимущественности стационарного и амбулаторного этапов ведения больных, с использованием информационно-мотивационных технологий (телефонный мониторинг, рекомендации для пациентов) способствует повышению приверженности к лечению и улучшению отдаленных результатов [38].

Вместе с тем, в литературе довольно широко обсуждается проблема травматичности доступа к сердцу при повторных операциях. При рестернотомии увеличивается вероятность сопровождающегося массивным кровотечением ранения сердца и крупных сосудов, что повышает госпитальную летальность до 15-26 % [109; 132; 143; 160; 166; 171; 203]. Риск подобных осложнений, по сведениям разных авторов, составляет от 0,3 % до 7 % [87; 203].

Снижение риска повторных операций и послеоперационных осложнений в последние несколько лет стало возможным благодаря совершенствованию методов защиты миокарда, а также альтернативной стратегии перфузии, таким как «этапность» в применении искусственного кровообращения (ИК). Использование стандартизированного протокола в подходе к повторному доступу напрямую связано с уменьшением повреждения сердца при рестернотомии и снижением летальности [33; 84]. Кроме того, использование канюляции периферических

артерий и вен стало стандартным методом проведения ИК при реоперациях на сердце, позволяющим предотвратить травмирование правого желудочка или коронарных шунтов при повторной стернотомии [249], а также снизить потребление кислорода миокардом за счет уменьшения растяжения последнего. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно эффективности стернотомии на фоне ИК. Использование данной методики не снижает вероятности ранений миокарда и возникновения значимых кровотечений, но гарантирует быстрый возврат кровопотери при фатальном ранении сердца и сосудов [84; 103]. При этом есть данные, подтверждающие, что применение периферической ретроградной перфузии ИК повышает риск развития инсультов при повторных операциях на клапанах сердца [251].

Ранения магистральных сосудов при рестернотомии оказывают существенное влияние на риск летальных осложнений госпитального периода. Проведение канюляции периферических сосудов и рестернотомии на ИК, а также обязательное выполнение предоперационной компьютерной томографии органов грудной клетки позволяют снизить риск ранения крупных сосудов во время доступа [183; 249]. Использование ИК перед рестернотомией снижает вероятность повреждения структур средостения и облегчает коррекцию полученных травм, однако требует более длительного времени проведения процедуры и использования значительно большего объема переливания трансфузионных сред [253]. Данные литературы демонстрируют аналогичную динамику, отмечено снижение частоты фатальных повреждений во время рестернотомии с 6 до 3 % и соответственно летальных исходов с 10 до 6 % [23]. Использование гепаринсодержащего контура при проведении ИК во время стернотомии позволяют добиться меньшего уровня госпитальной летальности по сравнению с расчетным [236].

Другим способом минимизации госпитальной летальности является применение осцилляторной пилы для стернотомии [131; 143]. Saleh H. et al. сообщают о безопасности применения возвратно-поступательной пилы при данных вмешательствах. При 158 последовательных повторных операциях (2003-

2010 гг.) не зарегистрировано летальных случаев, связанных с рестернотомией. В одном случае имел место инцидент (0,6 %) массивного кровотечения, потребовавшего экстренного подключения искусственного кровообращения через бедренные сосуды; еще в двух случаях наблюдались незначительные повреждения правых отделов сердца, которые были ушиты стандартным способом [255].

Еще одним подходом, используемым с целью сокращения процента фатальных осложнений срединной рестернотомии и уменьшения госпитальной летальности при повторных вмешательствах на МК, является применение правой боковой торакотомии. Так, в работе Umakanthan R. et al. показан результат практического использования данной методики без пережатия аорты у 90 пациентов, при этом госпитальная летальность в группе оперированных составила всего 2,2 % [194].

Patel N. и соавт. проведен ретроспективный обзор повторных операций на МК в период 2011-2017 гг. Из 180 пациентов, перенесших первичную операцию на МК путем срединной стернотомии, в половине случаев провели реоперацию с минимально инвазивной правосторонней торакотомией, у остальных применяли повторную рестернотомию. По результатам исследования были сделаны выводы о безопасности доступа путем минимально инвазивной правосторонней торакотомии при реоперациях на МК без отрицательного влияния на показатели послеоперационной летальности и функцию МК [245]. Кроме того, объем гемотрансфузии при применении миниинвазивного доступа выше, чем при стандартной рестернотомии (4,1 дозы против 2,7 дозы), что важно учитывать у пациентов с исходной почечной дисфункцией [205]. В то же время в ряде исследований показано, что при значительном опыте оперирующих хирургов и соблюдении хирургической техники частота осложнений при рестернотомии не выше, чем при минимально инвазивном доступе [114; 195; 245].

1.6 Использование методики реимплантации протезов клапанов сердца «клапан-в-клапан»

Не вызывает сомнения, что в ряде случаев полная эксплантация БП может привести к серьезным осложнениям, включая летальные. Например, при попытке полного удаления каркаса БП, установленного в аортальной позиции, существует риск повреждения устьев коронарных артерий, фиброзного кольца АК, корня аорты и межжелудочковой перегородки [72]. 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: атриовентрикулярного узла, ствола и ножек пучка Гиса [53; 71; 159; 273]. В то же время репротезирование клапана путем полного иссечения БП может вызвать образование парапротезных фистул из-за разрушения фиброзного кольца МК с геометрическим несоответствием с манжетой имплантируемого нового протеза. При этом значимые парапротезные фистулы, требующие повторного вмешательства, встречаются в 3,7 – 22 % случаев [214; 272].

При повторных вмешательствах, выполненных стандартным (традиционным) способом, обозначенные ранее осложнения встречаются у 20 % реоперированных, в 19,5–90 % случаев являются причиной интраоперационной и ранней послеоперационной летальности, особенно в результате разрыва задней стенки левого желудочка, практически в 100 % случаев приводящего к смерти [53; 71; 74; 175; 273].

Существующая необходимость минимизации риска повторных хирургических вмешательств потребовала развития альтернативных методик репротезирования клапанов сердца. Одним из подходов к сокращению числа интраоперационных осложнений, связанных с извлечением ранее имплантированного БП, является использование открытой методики репротезирования «клапан-в-клапан» [71].

Первые сообщения о применении процедуры «клапан-в-клапан» были сделаны Campanella С. и Raffa Н. в 1990 и 1991 гг. и носили единичный характер [206; 269]. В последующее время данная методика применялась хирургами в ряде клинических ситуаций для уменьшения операционного риска в ограниченных группах пациентов и широкого распространения не получила. Следует учитывать, что в этих работах для повторной имплантации использовали только МП, а сведения о применении биологических клапанов единичны [34; 147; 165; 233; 234; 250; 256; 269; 298; 300].

Наличие отработанных малоинвазивных методик транскатетерной имплантации клапанов сердца [123; 145; 285; 292; 304] позволило создать альтернативу открытой повторной операции – методику «клапан-в-клапан», заключающуюся в установке саморасширяющихся или баллонрасширяемых транскатетерных ксеноклапанов в ранее имплантированный протез, используя (по аналогии с TAVI) трансфеморальный, трансапикальный, трансаортальный или прямой доступ [210].

Методика «клапан-в-клапан» является наиболее перспективным методом лечения пациентов с дегенеративными дисфункциями БП как в аортальной [77; 93; 168; 190; 192; 210; 243; 287], так и в митральной позиции [29; 43; 58; 139; 168; 289].

Однако такая процедура имеет ряд недостатков, ограничивающих ее широкое применение [68]. Прежде всего, этот вид помощи предоставляется пациентам, которым предстоит операция на аортальном клапане, сопряжённая с высоким риском осложнений в послеоперационный период. Это может быть связано с возрастом, особенностями операции или наличием сопутствующих заболеваний. При этом в процессе операции собственный клапан не удаляется, а остаётся на месте. Это может вызвать проблемы как во время имплантации, так и в первые дни после операции. Существует вероятность смещения стента, перекрытия устьев коронарных артерий створками или кальцием, а также риск эмболии и разрыва стенки аорты [77; 168; 192; 210; 243; 287].

Использование общей бедренной артерии для сосудистого доступа сопряжено с повышенным риском развития сосудистых осложнений как в зоне вмешательства, так и в области подвздошных артерий и аорты [118].

Альтернативные варианты доступа также снизили распространенность прямого доступа к подвздошной артерии или имплантации протезной вставки в подвздошную артерию по типу «конец-в-бок», что требует забрюшинного или трансабдоминального хирургического вмешательства у пациентов с тяжелыми поражениями илиофemorального сегмента.

Доступ к сердцу через верхушку, который называют антеградным или миниинвазивным, требует интубации трахеи и проведения торакотомии. Кроме того, существует риск кровотечения из истончённой стенки левого желудочка [207]. Другие методы доступа, такие как подключичный или через левую лучевую артерию, не получили широкого распространения и также связаны с риском сосудистых осложнений [115]. Несмотря на то, что опубликованные результаты исследований вызывают оптимизм, пока рано говорить о значительном расширении показаний к чрескожной имплантации стент-графтов в аортальную позицию. В настоящее время открытая хирургия остаётся «золотым стандартом» при лечении пороков клапанов [116; 231].

Сегодня для транскатетерной процедуры «клапан-в-клапан» в аортальной и митральной позициях используют клинически апробированные транскатетерные биологические клапаны («Sapient», «Sapient XT», «Sapient 3», «CoreValve», «Portico») [190; 210]. Однако остаются спорные вопросы, такие как оптимальные сроки реопераций, эффективность и долговечность этой методики. Исследование Cheung, 2013, демонстрирует потенциал методики, но его применение для разных возрастных групп и коморбидностей требует дальнейшего изучения [77].

В то же время, широкое применение данной миниинвазивной методики в условиях нашей страны значительно ограничивается финансовой стороной вопроса. Если учесть, что в России технология TAVI стала развиваться позднее, чем в Европе и США, использование чрескожного доступа для проведения «клапан-в-клапан» в настоящее время возможно только в наиболее крупных

кардиохирургических центрах, в то время как практическое применение прямого способа реимплантации ксеноклапана в каркас ранее установленного БП доступно в любой клинике, где выполняются повторные операции [62]. Очевидно, что пациенты, перенесшие «клапан-в-клапан», находятся в риске тех же осложнений, которые могут возникнуть при катетерном биопротезировании нативных клапанов.

В настоящее время имеется несколько ретроспективных работ по сравнению результатов транскатетерных процедур «клапан-в-клапан» и хирургическому репротезированию биопротезов АК при их дисфункции. Несмотря на более высокие прогнозируемые риски, операционная летальность (0-6,4 % для транскатетерных «клапан-в-клапан» против 0-6,5 % для открытых реопераций) и годовые показатели выживаемости были одинаковыми [247; 290; 291].

В исследовании, проведённом Ejiofor J. et al., не было обнаружено статистически значимых различий в показателях смертности, инсультах, необходимости установки кардиостимулятора, обструкции устьев коронарных артерий и средних постпроцедурных градиентах между пациентами, прошедшими транскатетерные процедуры и повторные хирургические операции по замене сердечного клапана. Несмотря на то, что риски, связанные с транскатетерными процедурами, были выше, чем при открытых хирургических вмешательствах, показатели выживаемости в течение первого года были между группами одинаковыми. В группе пациентов, прошедших транскатетерную процедуру, чаще встречалась незначительная парапротезная регургитация, но не было случаев умеренной или выраженной степени этого явления. Также не было обнаружено различий в трёхлетней выживаемости между группами: 76,3 % в группе транскатетерных процедур и 78,7 % в группе открытых хирургических вмешательств. Пациенты, прошедшие открытые хирургические вмешательства, дольше находились в отделении интенсивной терапии и в клинике в целом. Также у них чаще регистрировалась впервые возникшая фибрилляция предсердий: 18,6 % в группе транскатетерных процедур и 63,6 % в группе открытых хирургических вмешательств [247].

Yoon S. et al. в 2017 году провели сравнение открытого хирургического репротезирования АК и транскатетерного лечения дисфункции, результаты которого показали, что возраст пациентов не влиял на операционную смертность. Средний возраст в группе «клапан-в-клапан» составил 77,5 лет, а в группе открытых хирургических реинтервенций – 66,7 лет. При этом в группе «клапан-в-клапан» было больше сопутствующих заболеваний и более высокие баллы EuroSCORE. Частота инсультов и кровотечений была выше после повторного хирургического репротезирования, чем после транскатетерного «клапан-в-клапан». Не было обнаружено значимых различий в необходимости имплантации постоянного кардиостимулятора, частоте парапротезной регургитации и постпроцедурном среднем трансклапанном градиенте [289].

Необходимо подчеркнуть, что сравнительные исследования проводились в условиях дисфункции биопротеза в аортальной позиции. Работы, посвящённые оценке и сравнению повторных операций на митральном клапане, единичны [243]

Хотя открытое хирургическое вмешательство при дисфункциях биопротезов по-прежнему считается предпочтительным методом лечения для молодых пациентов с приемлемым хирургическим риском, в некоторых случаях может быть рассмотрена альтернативная процедура «клапан-в-клапан». Это актуально для пожилых пациентов и пациентов с выраженным коморбидным фоном и повышенным хирургическим риском повторной операции.

При невозможности использования у пациентов чрескожного (из-за поражения периферического сосудистого русла) или трансапикального (вследствие анатомо-функциональных особенностей грудной клетки, спаечного процесса) доступа применяется прямой метод имплантации «клапан-в-клапан» при открытой хирургии. В данном случае непосредственно хирург удаляет деградированный створчатый аппарат клапана, создавая тем самым лучшие, чем при транскатетерной имплантации, условия для фиксации нового БП в каркасе прежнего [233; 256].

Значимость проблемы дисфункции биопротезов клапанов сердца подтверждена распространённостью такого состояния и разнообразием

клинических методик его коррекции: от открытого полного репротезирования до различных имплантаций по типу «клапан-в-клапан». Все существующие подходы обладают рядом недостатков и не могут считаться однозначным «золотым стандартом» для большинства пациентов с дисфункциями биопротезов. Возможная комбинация некоторых преимуществ малоинвазивных методик — баллонного способа имплантации, с прямым щадящим (мини) доступом к области репротезирования может стать перспективной для разработки специального инструмента лечения данного состояния. Однако в существующей российской и зарубежной практике подобного устройства для повторных клапанных вмешательств не продемонстрировано [45]. В связи с этим разработка и обоснование конструкции нового протеза клапана сердца для процедуры «клапан-в-клапан» бесшовным способом является актуальной задачей современной кардиохирургии [29; 75; 76].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты и объемы исследования

Объект исследования в клинической части – пациенты, перенесшие операцию первичной имплантации БП и реоперацию по поводу дисфункции БП в митральной позиции.

Предмет исследования: клинический статус, характеристика периоперационного периода.

Критерии включения:

– Реципиенты диэпоксидобработанных ксеноаортальных БП («КемКор» и «ПериКор») и ксеноперикардальных БП («Юнилайн»), имплантированных в митральную позицию с дисфункцией биопротеза, независимо от механизма ее развития;

– Возраст старше 18 лет.

Критерии исключения:

– Экстренные и срочные оперативные вмешательства

Этические вопросы клинической части: Дизайн и протокол исследования были одобрены Этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол №10 от 21 ноября 2019 года). Учитывая ретроспективный характер исследования, подписание дополнительного добровольного информированного согласия на участие не требовалось, так как в первичной медицинской документации пациентов уже имелось информированное согласие с указанием возможности использования медицинских данных в исследовательских целях.

Объектом исследования в экспериментальной части работы стал баллонорасширяемый биологический протез (БП), разработанный в НИИ КПССЗ, предназначенный для установки прямым методом «клапан-в-клапан». Для проведения эксперимента в качестве модельного животного была выбрана

беспородная здоровая овца массой 45 кг. Условия содержания и обращения с животным строго соответствовали требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях (ETS № 123), приказу Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и Межгосударственному стандарту ГОСТ 33044-2014. Протокол экспериментов был составлен в соответствии с принципами Хельсинской декларации 1975 года, редакции 1983 года (Сеул, Корея).

2.2 Дизайн исследования

Настоящее клиническое исследование выполнено методом сплошной выборки и имеет ретроспективное направление. Дизайн исследования в соответствии с задачами исследования был комбинированным. В зависимости от преследуемых целей при формировании подгрупп пациентов применен разный подход в формировании исследуемых групп.

Всего было проведено ретроспективное исследование 640 историй болезней после первичной имплантации биопротеза и 217 историй болезни пациентов с дисфункциями биопротезов в митральной позиции (сплошная выборка), подвергнутых повторному хирургическому лечению с 1999 по 2021 год включительно (за 22 года) в НИИ КПССЗ г. Кемерово. Задачи исследования включали оценку госпитальной летальности, оценку отдаленной выживаемости в сравнении с сопоставленной по полу и возрасту общей популяции, оценку ближайших результатов применения превентивного ИК и методики «клапан-в-клапан», а также анализ факторов риска развития госпитальной летальности при повторном хирургическом вмешательстве. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

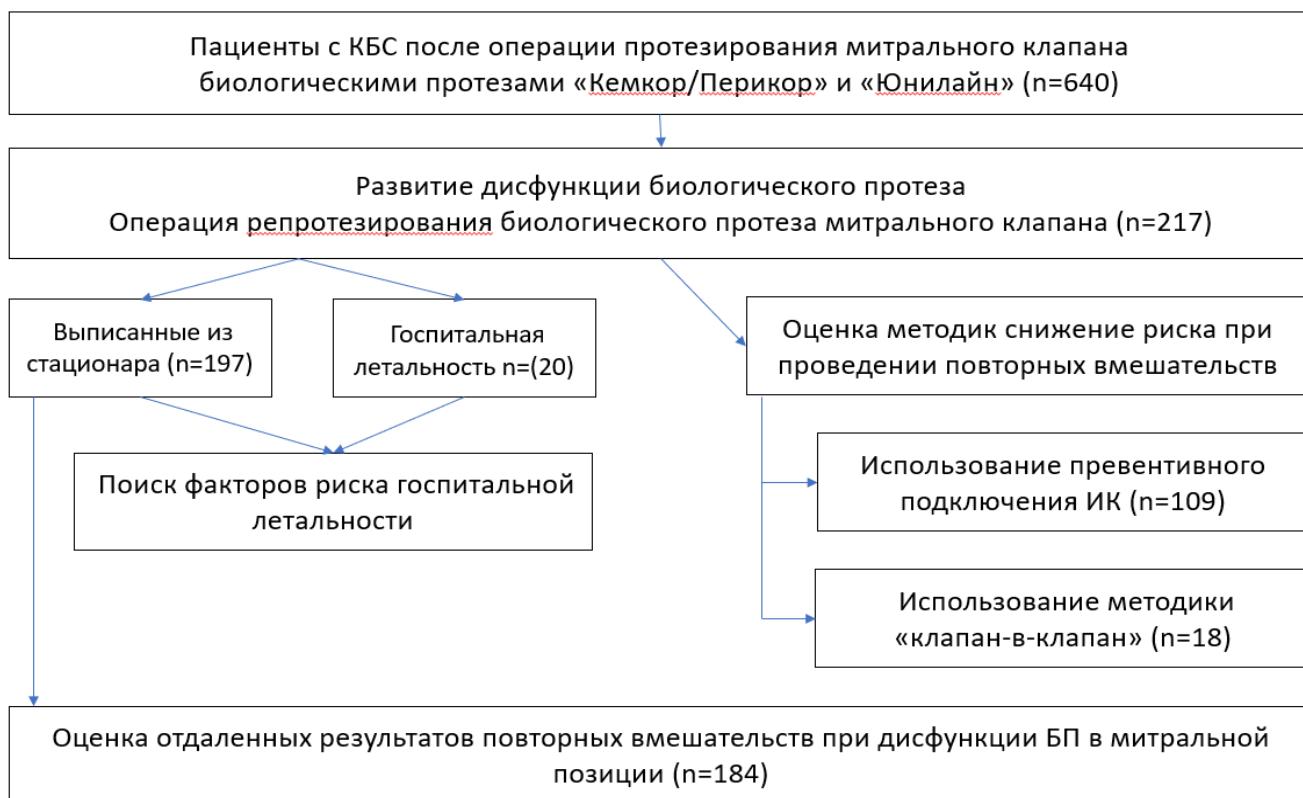


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Мониторинг результатов клинического применения биопротезов выполнен на основе специализированной базы данных в рамках функционирования единой информационной медицинской системы НИИ КПССЗ “Medportal”.

Единая дата завершения набора данных в исследование – 01.01.2022 года.

2.3 Общая характеристика пациентов

В основу работы положен обобщённый материал исследований: 640 пациентов, которым в период с 1991 по декабрь 2021 года в НИИ КПССЗ была выполнена первичная операция протезирования митрального клапана при коррекции порока митрального клапана и 217 пациентов, у которых в отдаленный период была выполнена плановая операция репротезирования митрального клапана по поводу дисфункции биопротеза.

За период наблюдений, который составил 23 года, применялись различные модели биологических протезов, такие как КемКор, ПериКор, Юнилайн (ЗАО Неокор, г. Кемерово). Оценка применения различных моделей биопротеза рассмотрена в главе 3.

Медина возраста первично оперированных пациентов составляла 59 [49; 67] лет (от 23 до 79 лет). Графически распределение возраста реципиентов БП по годам представлено на рисунке 2.

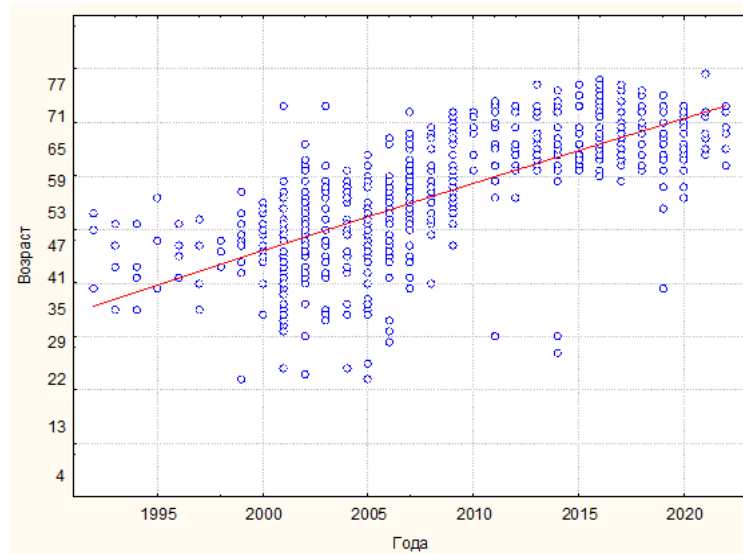


Рисунок 2 – Распределение возраста пациентов при первичной имплантации биологического протеза в митральной позиции по годам

При анализе наиболее частой причиной развития митрального порока в исследуемой группе был ревматический процесс, и он составлял 63%. Инфекционный эндокардит (ИЭ) был у 11,7 % пациентов. Синдром изолированной соединительнотканной дисплазии (ССТД), дегенеративные поражения клапана, врожденная, ишемическая митральная недостаточность и посттравматическая патология встречались существенно реже – у 11,1 %, 8,3 %, 0,9 %, 5,8 % и 0,2 % больных.

Пациенты характеризовались тяжелым исходным состоянием, так, средний функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) составил $3,01 \pm 0,45$ (по классификации NYHA). Более половины пациентов (63,1 % имели сопутствующую постоянную или персистирующую форму ФП, легочная гипертензия (ЛГ) II-III степени диагностирована у 83,5% пациентов (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов при первичной имплантации биологического протеза в митральной позиции

Показатель	Значение (n=640)
Мужчин/женщин, n (%)	316 (49) / 324 (51)
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	59 [49; 67]
Этиология порока	
Ревматическая болезнь сердца, n (%)	405 (63,2)
Инфекционный эндокардит, n (%)	75 (11,7)
Синдром соединительнотканной дисплазии, n (%)	71(11,1)
Дегенеративный порок, n (%)	53 (8,3)
Врожденный порок, n (%)	6 (0,9)
Травма сердца, n (%)	1 (0,2)
Ишемическая митральная недостаточность, n (%)	37 (5,8)
Средний ФК ХСН (NYHA), M \pm SD	3,06 \pm 0,6
ИБС, n (%)	37 (5,8)
ГБ, n (%)	285 (44,5)
СД, n (%)	62 (9,7)
ЦАС, n (%)	54 (8,4)
ХБП, n (%)	97 (15,2)
ОНМК в анамнезе, n (%)	59 (9,2)
ФП, n (%)	404 (63,1)
Легочная гипертензия (II-III ст.), n (%)	380 (59,4)
Тромбоз ЛП, n (%)	49 (7,7)
Предшествующие вмешательства на клапанах сердца	
Митральные комиссуротомии, n (%)	88 (13,8)
Операция в анамнезе, n (%)	8 (1,3)

Почти у 13 % в анамнезе выполнялась закрытая или открытая митральная комиссуротомия, у 8 пациентов в анамнезе была операция на органах грудной клетки.

При анализе выполненного хирургического лечения у 328 (65 %) пациентов выполнялось изолированное протезирование митрального клапана биологическим протезом. При сопутствующем поражении у 176 (17,6 %) пациентов дополнительно выполнялась пластика трикуспидального клапана, у 30 (7,3 %) его протезирование.

Аортальный клапан протезировался дополнительно у 26 (4 %). При наличии ИБС и значимого поражения коронарных сосудов в 8,7 % случаев выполнялось сопутствующее аортокоронарное шунтирование (таблица 2). При наличии у пациентов фибрилляции предсердия в 11 % случаях выполнялась радиочастотная абляция аритмогенных очагов (РЧА), объем операции определялся формой фибрилляции предсердий.

Таблица 2 – Виды хирургических вмешательств при протезировании митрального клапана, n (%)

Виды вмешательств	Значение (n=640)
Изолированное протезирование МК	328 (65,5)
Сопутствующая пластика ТК	176 (17,6)
Сопутствующее протезирование ТК	30 (7,3)
Сопутствующее протезирование АК	26 (0,3)
Сопутствующее протезирование АК и коррекция ТК	17 (1,6)
Сопутствующее АКШ	56 (8,7)
РЧА	23 (11)

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 севофлюрана 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 [72].

2.5 Методика искусственного кровообращения и кардиopleгической защиты миокарда

Методика искусственного кровообращения и кардиopleгической защиты миокарда у пациентов за весь период наблюдения отличалась. Так в 2001–2010 гг. — использовались стандартные методики перфузии и анестезиологического обеспечения — центральная канюляция; комбинированная с ингаляционными анестетиками тотальная внутривенная анестезия. С 2011–2022 гг. применялись различные методики органопroteкции — предварительная периферическая канюляция, пациент-ориентированный выбор оксигенатора и объема экстракорпорального контура, ингаляционная анестезия с подачей севофлюрана в контур ИК, методики ограничения системного воспалительного ответа, цель-ориентированная коррекция гемостатического потенциала по окончании ИК [65].

На фоне гепаринизации (из расчета 350 Ед на кг массы тела с обязательным последующим контролем АСТ, целевое значение – более 420 сек) проводилась открытая либо пункционная (по методике Сельдингера) канюляция периферических сосудов. После позиционирования канюль (/или чреспищеводной ЭхоКГ) осуществлялось подключение аппарата ИК, и при отсутствии механического препятствия кровотоку перед началом рестернотомии достигаются целевые значения перфузионного индекса 2,2-2,4 л/мин/м². После выполнения стернотомии проводился возврат объема крови из кардиотомного резервуара в сосудистое русло пациента с последующей оценкой системной гемодинамики и ее реакции на проведение кардиолиза и выделения сосудов. Защита миокарда с учетом длительности пережатия аорты осуществлялась раствором Кустодиола (Custodiol. Dr Franz Köhler Chemie, GMBH, Bensheim, Германия, № 014656/01) в объеме 30–40 мл/кг. Использовались изолированно или комбинация анте- и ретроградной кардиopleгии в соотношении 2:1. С целью уменьшения избыточной гемодилюции использовался аппарат CellSaver. Кроме этого, применялся пациент-ориентированный выбор контура ИК — использование у пациентов с площадью поверхности тела $\leq 1,75$ м² оксигенаторов категории «SmallAdult», что позволило уменьшить объем заполнения контура на 40–45 % от стандартного. При отходе от ИК, в случае развития тяжелой сердечной недостаточности, требующей нарастающих дозировок кардиотоников, использовалось раннее (замена аппарата ИК) подключение веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) на 48–72 ч с минимизацией кардиотонической поддержки и рассмотрением вопроса о применении левосимендана [23]

2.6 Хирургические методы лечения

Самым распространенным доступом при операциях с искусственным кровообращением в хирургии приобретенных пороков сердца НИИ КПССЗ

является передняя срединная стернотомия. В нашем исследовании во всех (100%) повторных операциях выполнена срединная рестернотомия.

Повторные оперативные вмешательства в 109 случаях начинали с канюляции бедренных сосудов и подключения параллельного искусственного кровообращения (ИК). После введения пациента в наркоз выделяются сосуды нижней конечности (ОБВ, ОБА). С целью артериальной канюляции возможно использование правой подключичной или плечевой артерий. После получения удовлетворительной экспозиции сосудов на фоне тотальной гепаринизации проводится открытая канюляция, либо пункционная по методике Сельдингера [260], с 2018 года процедура проводилась под контролем ЧпЭхоКГ в соответствии с существующими рекомендациями [23; 102; 296; 297].

В зависимости от антропометрических данных пациента, предварительного расчета необходимой объемной скорости перфузии проводится подбор артериальных и венозных канюль по диаметру, длине и флоуметрическим характеристикам. Для артериальной канюляции наиболее часто используются канюли диаметром 17–20 Fg, для венозной – наиболее предпочтительны двухуровневые канюли (TwoStage) диаметром 26–29 Fr. Данная канюля продвигается до уровня правого предсердия, затем устанавливается в дистальный отдел ВПВ. Для визуализации уровня стояния канюль и их позиционирования наиболее предпочтительно использование чреспищеводного ЭХО-КГ.

После позиционирования канюль осуществляется подключение АИК и проведение пробного нагнетания крови (под контролем давления в артериальной магистрали). В случае отсутствия механического препятствия кровотоку достигаются целевые значения перфузионного индекса – 2,2–2,4 л/мин/м² и начинается стернотомия. Раннее периферическое подключение ПК обеспечивает депонирование в кардиотомном резервуаре до 30–40 % ОЦК пациента, что позволяет снизить венозный возврат и значимо разгрузить правые отделы сердца, тем самым минимизируя риск их повреждения на этапе доступа [23].

После выполнения стернотомии проводится смещение объема крови из кардиотомного резервуара в сосудистое русло пациента с последующей оценкой

системной гемодинамики и ее реакции на проведение кардиолиза и выделения сосудов. На основании данных мониторинга принимается решение о сохранении параллельной перфузии с расчетной производительностью, редуцированной объемной скоростью (15-20 %), либо о ее прекращении с установкой АИК в режим рециркуляции (0,5 л/мин) [23].

Перед началом основного этапа необходимо совместное с хирургической бригадой принятие решения о сохранении периферической канюляции или переходе на центральную. При этом может быть выполнена как полная центральная канюляция (аорта, полые вены/предсердие), так и частичная (сохранение периферического венозного доступа с канюляцией аорты или наоборот). Как правило, переканюляция требуется в тех случаях, когда периферический доступ не в состоянии обеспечить выход на расчетную объемную скорость перфузии. В случаях, когда не предполагается остановка кровообращения (циркуляторный арест), искусственное кровообращение проводится в нормотермическом режиме [23].

Рестернотомия проводилась с 2001 по 2009 гг. с помощью проволочной пилы «Gigli» [283], с 2009 по 2015 гг. – электрической пилой, и с 2015 по 2021 гг. – осцилярной пилой. Далее выполнялся кардиолиз. Первым этапом выделялась восходящая аорта, верхне-правая легочная вена, ВПВ и НПВ.

С целью уменьшения избыточной гемодилюции, связанной с попаданием большого объема кустодиола в кровоток, возможно использование аппарата CellSaver для удаления кустодиола и возвращения больному попавших с аспирацией кардиоплегического раствора эритроцитов. Дренаж левого желудочка устанавливался через правую верхнюю легочную вену в полость ЛЖ.

С 2016 года при повторных вмешательствах использовалась методика проведения профилактики воздушной эмболии с использованием подачи углекислого газа в полость перикарда [11]. Газ подавался из баллона через бактериальный фильтр с начала операции со скоростью 2-3 л/мин, с увеличением до 10 литров/мин перед герметизацией левых камер сердца.

После проведения кардиopleгии выполнялся внутрисердечный этап операции. Для доступа к митральному клапану попользовались 2 метода:

– через левое предсердие, при котором первоначально выполняется диссекция межпредсердной борозды, позволяющая отеснить правое предсердие кпереди. Левое предсердие вскрывается продольно в промежутке между верхней и нижней правыми легочными венами. Этот разрез может быть продлен в продольном направлении как кверху, так и книзу для обеспечения лучшей визуализации митрального клапана, при этом необходимо соблюдать осторожность во избежание случайного повреждения задней стенки левого предсердия, а при закрытии атриотомического разреза прошивания задней стенки верхней правой легочной вены.

– через правое предсердие и межпредсердную перегородку без объединения линий разреза, при котором после вскрытия правого предсердия межпредсердная перегородка рассекается, начиная с овальной ямки в вертикально верхнем направлении. Эта методика позволяет свести к минимуму возможности повреждения внутрисердечных структур. Однако при данном способе может быть неудовлетворительная визуализация верхней полуокружности биологического протеза.

После выполнения доступа оценки состояния протеза и окружающих тканей выполняется его удаление. Это включает разрез швов, фиксирующих протез к фиброзному кольцу, с последующим аккуратным извлечением протеза. Учитывая, что биопротезы могут подвергаться кальцификации и наиболее часто быть окружены приросшими тканями (паннус), может потребоваться декальцинация и удаление избыточных тканей для предотвращения повреждения фиброзного кольца. Процесс удаления несет значительные риски, такие как повреждение огибающей артерии, коронарного синуса, задней стенки левого желудочка, фиброзного скелета сердца и элементов проводящей системы (атриовентрикулярного узла, ствола и ножек пучка Гиса). Эти риски подчеркивают необходимость тщательной техники, включая использование предоперационного КТ и внутриоперационной чреспищеводной эхокардиографии для оценки состояния тканей. После удаления протеза фиброзное кольцо осматривается и подготавливается для имплантации нового протеза, что может включать удаление остатков швов, прокладок нитей. Полное удаление увеличивает риск

формирования паравальвулярных фистул из-за разрушения фиброзного кольца и геометрического несоответствия с новым протезом, что требует дополнительных мер для минимизации осложнений.

После основного этапа – реимплантации протеза митрального клапана – проводилась профилактика воздушной эмболии. Она проводилась комбинацией работы дренажа ЛЖ, дренажа корня аорты и степенью заполнения правых отделов сердца путем уменьшения притока в аппарат ИК [108, с. 28–30]. Многократное проведение вышеуказанных мероприятий практически гарантировало полное удаление воздуха из полостей сердца, которое контролировалось посредством ЧпЭхоКГ.

Этап отхождения от искусственного кровообращения включал в себя удаление венозных и артериальной канюль, дренажа ЛЖ и дренажа деаэрации восходящей аорты. Расчетная протаминизация с последующей установкой дренажей и электродов для временной электрокардиостимуляции (два предсердных и два желудочковых). Металлоостеосинтез грудины с послойным ушиванием раны.

В заключение можно сказать, что учет всех приведенных особенностей проведения повторных вмешательств после операций в условиях искусственного кровообращения, определенная тщательность в выполнении всех манипуляций и использование вспомогательного оборудования помогли значительно снизить частоту послеоперационных осложнений и увеличить выживаемость данной категории больных.

В последующих главах в соответствующих разделах будут рассмотрены особенности применяемых хирургических методов.

2.7 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, SpO₂, 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: pH, парциального напряжения кислорода и углекислого газа, сатурации крови кислородом, уровня BE и бикарбоната, уровня лактата, натрия, калия, гемоглобина и гематокрита.

2.8 Общеклиническое методы обследования

Всем пациентам перед выпиской из стационара выполнялась контрольная трансторакальная ЭхоКГ. Последующие наблюдения осуществлялись через 6–12 месяцев и далее планово ежегодно. Максимальный срок наблюдения составил 23 года, минимальный – 1 год.

При стандартных контрольных осмотрах или внеплановых обращениях в клинику (в связи с ухудшением самочувствия) фиксировали жалобы пациентов. В обязательном порядке выполняли рутинные клинико-биохимические тесты, рентгенографию органов грудной клетки, запись электрокардиограммы (ЭКГ) и ЭХОКГ. Все диагностические процедуры проводили на основании письменного информационного согласия реципиентов БП. Дизайн исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КПССЗ».

При невозможности очного обследования пациента в условиях клиники НИИ КПССЗ или кардиодиспансера ККД оценка результатов приводилась дистанционно после устной беседы с пациентом или ближайшим родственником, с занесением результатов в рабочую базу данных.

2.9 Инструментальные методы

Электрокардиографию проводили в спокойном состоянии пациента на аппарате Siemens в 12 отведениях. Перед исследованием исключали физические нагрузки, обильный прием пищи, употребление крепкого чая, кофе и тонизирующих напитков. Перед записью ЭКГ обязательно фиксировали уровень артериального давления (АД). Характер медикаментозной терапии при необходимости её приема не меняли. Анализ ЭКГ осуществлялся по общепринятой методике. Оценивали наличие признаков гипертрофии ЛЖ, ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости.

Исследование в дооперационном периоде проводилось на УЗ-аппарате экспертного класса. Система ультразвуковая диагностическая Vivid 7 (тип датчика: трансторакальный M3S; чреспищеводный 6T; трехмерный 3V) (General Electrics Vingmed Ultrasound A/S, Норвегия, № 2002/12). С целью уточнения морфофункционального состояния имплантированных БП, оценки показателей внутрисердечной гемодинамики и выбора оптимальной хирургической тактики (при необходимости реопераций) применяли расширенный протокол исследований. Трансторакальную ЭХОКГ проводили из стандартных доступов: парастернального – по длинной и короткой (на уровне аортального клапана и папиллярных мышц) осям и апикального – в четырех-, пяти- и двухкамерной позициях секторным мультимастотным датчиком. Использовали традиционные режимы визуализации и регистрации кровотока: В-модальный, импульсноволновой, непрерывноволновой и цветовой Допплер. При необходимости данное исследование дополняли чреспищеводной ЭХОКГ с применением матричного датчика (2-7МГц). При этом наряду с традиционными были получены трёхмерные изображения в реальном времени в режиме 3D Zoom одного кардиоцикла при частоте кадров 5-18 Гц, что позволило более наглядно оценить морфологию и степень выраженности поражений БП.

Морфометрические показатели сердца и сократительную функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ) исследовали в положении пациента на левом боку. После выбора соответствующего режима сканирования и оптимизации положения датчика оценивали следующие параметры:

- линейный размер левого предсердия (ЛП);
- конечнодиастолический размер (КДР) ЛЖ;
- конечносистолический размер (КСР) ЛЖ;
- конечнодиастолический объем (КДО) ЛЖ;
- толщина МЖП
- толщина задней стенки ЛЖ;
- масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ);
- линейный размер правого желудочка;
- фракция выброса (ФВ) ЛЖ, рассчитанная по формуле

$$\text{ФВ ЛЖ} = (\text{КДО} - \text{КСО} / \text{КДО}) \times 100\%;$$
- эффективная площадь открытия (ЭПО) БП МК;
- максимальная скорость кровотока (V_{\max}) на БП МК;
- средняя скорость кровотока ($V_{\text{ср.}}$) на БП МК;
- максимальный диастолический градиент (МДГ) давления на БП МК;
- средний диастолический градиент (СДГ) давления на БП МК;
- наличие регургитации на БП МК;
- наличие регургитации на ТК;
- среднее давление в легочной артерии (ДЛА ср.)
- систолическое давление в легочной артерии (ДЛА сист.).

Все измерения проводили не менее чем в 5-ти сердечных циклах, полученные данные усреднялись.

Определялась качественная и количественная степень стеноза клапана (таблица 3) и выраженность регургитации на клапане (таблица 4).

Таблица 3 – Критерии стеноза биологического клапана в митральной позиции [268]

Показатель	Значение
Площадь клапана, см ²	1,0
Средний трансклапанный градиент на БП, мм рт. ст.	> 5

Таблица 4 – Критерии выраженности недостаточности биологического клапана в митральной позиции [81]

Характеристика	Объективный критерий	
	Объем регургитации, мл	Эффективная площадь регургитации, мм ²
Легкая	<30	<20
Умеренная	30-44	30-29
	45-59	30-39
Тяжелая	60 и более	40 и более

Для обозначения типа нарушений внутрисердечной гемодинамики (стеноз и недостаточность) применялись следующие условия:

- Преобладающий стеноз БП: признаки обструкции ($ЭПО \leq 2 \text{ см}^2$ и/или $P_{\text{ср.}} \geq 5 \text{ мм рт. ст.}$);
- Преобладание недостаточности БП: транспротезная регургитация превышающая I степень;
- Сочетание стеноз/недостаточность: наличия вышеуказанных изменений равной выраженности.

2.10 Статистическая обработка материала

Клинические и лабораторные первичные данные регистрировались в электронные таблицы Excel 2021, выходные данные формировались посредством системы управления баз данных Access 2021 (разработчик – «Microsoft», США). Статистический анализ выполняли с использованием пакетов STATA 14.0, StatTech v. 3.1.16.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10)

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Отбор наиболее значимых факторов и прогноз риска развития неблагоприятного исхода осуществляли при построении бинарной логистической регрессии с использованием метода пошагового включения на основе максимального правдоподобия.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Отбор наиболее значимых факторов и прогноз риска развития неблагоприятного исхода осуществляли при построении бинарной логистической регрессии с использованием метода пошагового включения на основе максимального правдоподобия. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости «р» принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3 ПРИМЕНЕНИЕ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА В ХИРУРГИИ МИТРАЛЬНЫХ ПОРОКОВ

Для оценки периоперационного риска при проведении повторных операций при дисфункции БП в митральной позиции первоначально необходимо охарактеризовать особенности первичного статуса пациентов, которые могут повлиять на течение послеоперационного периода и развитие дисфункции БП. В данной главе представлены характеристика пациентов, которым выполнена первичная имплантация БП в митральной позиции в нашем Центре, анализ непосредственных и отдаленных результатов. Набор пациентов в исследование осуществлялся сплошной выборкой ретро/проспективно с последующим периодом наблюдений по мере поступления на плановое оперативное лечение по поводу порока МК и дисфункции БП МК в период с 1991 по 2022 гг.

3.1 Характеристика пациентов перед первичной имплантацией биологического протеза в митральной позиции в зависимости от типа протеза

Ксеноаортальные диэпоксипроцессированные клапаны «КемКор» и «Перикор» использовались с октября 1991 по декабрь 2009 года и были имплантированы в митральную позицию 368 пациентам (37 % мужчин, n=136).

С 1991 года по 2003 год применяли БП «КемКор», состоящий из полужесткого асимметричного полипропиленового каркаса, обшитого синтетической тканью и створчатого аппарата из ксеноаортального клапана (свиньи) [60].

Биопротез «ПериКор» был введен в практику с 2003 года и отличался только обшивкой опорного полипропиленового каркаса и пришивной манжетой протеза,

которая была сформирована полностью из ксеноперикарда (рисунок 3). Устройство клапана соответствовало современному дизайну зарубежных протезов второго поколения (например, Hancock II, Medtronic Inc, США).



Рисунок 3 – Внешний вид ксеноаортального биологического протеза «Перикор»

В 2009 была разработана новая модель БП «Юнилайн», главное отличие этого протеза было в формировании обшивки и створчатого аппарата из ксеноперикарда крупного рогатого скота (рисунок 4).



Рисунок 4 – Внешний вид ксеноперикардального биологического протеза «Юнилайн»

Конструктивно протез «ЮниЛайн» представляет собой композитный каркас из полипропилена и проволоочного контура из никелида титана, обеспечивающих высокую подвижность стоек биопротеза, что позволяет демпфировать гидродинамические удары. Дизайн этого протеза полностью соответствует

концепции зарубежных биопротезов третьего поколения (например, Perimount, Edwards Lifesciences, США) и наследует идею использования ксеноперикарда как материала створок. Впервые была разработана и применена технология лазерного раскроя ксеноперикарда в сочетании с автоматизированным методом картирования по толщине, что позволило добиться однородности биоматериала [7].

Протез «Юнилайн» используется в клинической практике с 2009 года и был имплантирован в митральную позицию 272 пациентам (29,8 % мужчин, n=81).

Учитывая длительные временные интервалы применения и различия в конструкции и в технологии производства разных моделей БП, для последующего анализа было выделено 2 группы пациентов «до» и «после» 2009 года (год смены моделей имплантируемых протезов): группа 1 - «Кемкор/Перикор» (n=368) и группа 2 - «Юнилайн» (n=272).

Медина возраста в общей когорте оперированных пациентов составила 59 [49; 67] лет (от 4 до 79 лет). При этом отмечено статистически значимое различие в возрасте пациентов. Так до 2010 года медиана возраста составила 51 [41; 57] лет, тогда как после уже 68 [64; 71] лет.

Сравнение причин развития митрального порока показало, что в группе «Кемкор/Перикор» наиболее частой причиной митрального порока был ревматический процесс, он составил 70,6%. Инфекционный эндокардит (ИЭ) наблюдали у 16,8 % пациентов. Синдром изолированной соединительнотканной дисплазии (ССТД), дегенеративные поражения клапана, врожденная, ишемическая митральная недостаточность и посттравматическая патология встречались существенно реже – у 11,4 %, 8,6 %, 4,0 %, 3,9 и 0,2 % больных. Тогда как в группе «Юнилайн» ревматический процесс встречался реже и составлял уже 53,3 %, инфекционный эндокардит также встречался реже и был в 4,8 % случаев, при этом значительно увеличилось количество пациентов с соединительнотканной дисплазией (ССТД), дегенеративным поражением клапана и ишемической митральной недостаточности – 16,0 %, 14,2 % и 3,9 % соответственно (таблица 5).

Таблица 5 – Клиническая характеристика пациентов с биологическим протезом («Кемкор», «Перикор», «Юнилайн») в митральной позиции имплантации

Показатель	Группа Кемкор/Перикор (n=368)	Группа Юнилайн (n=272)	p
Мужчин/женщин, n (%)	132 (37)/ 236 (63)	184 (67)/88 (32)	0,28
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	51 [41; 57]	68 [64; 71]	<0,001*
Этиология порока			
Ревматическая болезнь сердца, n (%)	260 (70,6)	145 (53,3)	<0,001*
Инфекционный эндокардит, n (%)	62 (16,8)	13 (4,8)	<0,001*
Синдром соединительнотканной дисплазии, n (%)	33 (9,0)	38 (14,0)	0,047*
Дегенеративный порок, n (%)	9 (2,4)	44 (16,2)	<0,001*
Врожденный порок, n (%)	3 (0,8)	3 (1)	1,0
Травма сердца, n (%)	1 (0,3)	-	-
Ишемическая митральная недостаточность, n (%)	3 (0,8)	34 (3,9)	<0,001*
Характеристика гемодинамики пациентов			
Средний ФК ХСН (NYHA), M \pm SD	3,01 \pm 0,45	2,71 \pm 0,62	< 0,001*
ИБС, n (%)	3 (0,9)	34 (12,5)	< 0,001*
ГБ, n (%)	91 (24,7)	194 (71,3)	< 0,001*
СД, n (%)	24 (6,5)	38 (14,0)	< 0,001*
ЦАС, n (%)	14 (3,8)	40 (14,7)	< 0,001*
ХБП, n (%)	42 (11,4)	55 (20,2)	0,014*

Продолжение таблицы 5

Показатель	Группа Кемкор/Перикор (n=368)	Группа Юнилайн (n=272)	p
ОНМК в анамнезе, n (%)	31 (8,4)	28 (10,3)	0,730
ФП, n (%)	240 (65,2)	164 (60,3)	0,202
Легочная гипертензия (II-III ст.), n (%)	153 (41,6)	227 (83,5)	< 0,001*
Тромбоз ЛП, n (%)	34 (9,2)	15 (5,5)	0,105
Предшествующие вмешательства на клапанах сердца			
Митральные комиссуротомии, n (%)	71 (19,2)	17 (6,2)	<0,001*
Операция в анамнезе, n (%)	6 (1,6)	2 (0,7)	0,314

Примечание: * – различия показателей статистически значимы

Пациенты до 2010 года характеризовались более тяжелым состоянием, чем после 2010 года. Так средний функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) составил до 2010 года (группа 1) $3,01 \pm 0,45$ и после $2,71 \pm 0,62$ (по классификации NYHA). Как в первой, так и во второй группе более половины пациентов (65,2 % и 60,2 %) имели сопутствующую постоянную или персистирующую форму ФП. При этом легочная гипертензия (ЛГ) II-III степени диагностирована у пациентов в второй группе чаще, чем в первой (83,5 % и 41,6 % соответственно).

При этом в группе после 2010 года была более высокая частота наличия у пациентов сопутствующих заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз брахицефальных артерий, ИБС (стентирование в анамнезе) и хроническая болезнь почек

Следует отметить, что 11,9 % пациентов в группе 1 и 6,2 % в группе 2 уже имели в анамнезе одну или две закрытые митральные комиссуротомии, а 1,6 % – были оперированы по поводу дисфункций ранее имплантированных клапанов.

Таким образом, фенотип пациента – реципиента биологического протеза митрального клапана за анализируемый период времени существенно изменился. Прежде всего, принципиально изменился возраст пациентов (вырос на 17 лет). Изменение фенотипа проявилось и изменением доли возраст-ассоциированных причин формирования порока (преобладание до 2009 г. – ревматического генеза порока, инфекционного эндокардита, с 2009 г. – значимое увеличение доли пациентов с дегенеративным поражением митрального клапана, ишемической кардиопатии). Изменение структуры порока митрального клапана отражает не только возрастные изменения реципиентов биологического протеза, но и общемировые тенденции в изменении структуры и причины пороков, наблюдаемых в развитых по экономике странах. Еще одним отличием в фенотипе пациентов явилась исходная тяжесть пациентов. До 2009 года реципиенты БП клапана в митральной позиции, несмотря на более молодой возраст, были более тяжелые по проявлениям сердечной недостаточности (ФК сердечной недостаточности и проявления легочной гипертензии).

При анализе выполненного хирургического лечения выявлены различия в спектре сопутствующих выполненных вмешательств. Так с 2010 года в 2 раза снизилась частота изолированного поражения митрального клапана (с 65,5 % до 32,0 %), выросла частота сопутствующего поражения других клапанов трикуспидального (с 20,9 % до 41 %), аортального клапана (с 1,9 % до 13,2 %). Учитывая увеличение частоты наличия ИБС в анамнезе, повысилась в 2 раза частота выполнения сопутствующего аортокоронарного шунтирования (таблица 6).

Таблица 6 – Виды хирургических вмешательств при протезировании митрального клапана, n (%)

Виды вмешательств	Группа Кемкор/Перикор (n=368)	Группа2 Юнилайн (n=272)	p
Изолированное протезирование МК	241 (65,5)	87 (32,0)	<0,001*
Сопутствующая пластика ТК	65 (17,6)	111 (40,8)	<0,001*
Сопутствующее протезирование ТК	27 (7,3)	3 (1,1)	<0,001*
Сопутствующее протезирование АК	1 (0,3)	25 (9,2)	<0,001*
Сопутствующие протезирование АК и коррекция ТК	6 (1,6)	11 (4,0)	0,103
Сопутствующее АКШ	21 (6)	35 (12,8)	0,002*
Репротезирование МК	2 (0,5)	-	-
Репротезирование МК и протезирование ТК	2 (0,5)	-	-
Репротезирование МК и пластика ТК	2 (0,5)	-	-

Примечание: * – различия показателей статистически значимы

3.2 Непосредственные и отдаленные результаты первичной имплантации биологического протеза в митральной позиции

Общая госпитальная (30 дневная) летальность при первичной имплантации БП МК составила 5,5 % (n=35). Госпитальная летальность в группе «Кемкор/Перикор» составила 5,9 % (n=22). В её структуре преобладали острая

сердечная (48,0%) и полиорганная (16,0%) недостаточность. В 8,0 % случаев причиной развития смертельного исхода явился септический процесс. В группе 2 госпитальная летальность была ниже и составила 4,7 % (n=13). Наиболее частой причиной летальности были полиорганная (38,4 %) и сердечная 15,3 % недостаточность, в одном случае причиной летального исхода был ранний тромбоз биологического протеза.

На амбулаторный этап наблюдения выписано 605 реципиентов БП в митральной позиции (94,5 % от числа оперированных). В срок $7,94 \pm 4,15$ лет у 34,2 % (n=207) пациентов в последующем выполнены повторные хирургические вмешательства по причине развития дисфункции имплантированных клапанов и у 1,6 % (n=10) пациентов выполнено эндоваскулярное репротезирование митрального клапана. Полнота наблюдения составила 97,6 %, средние сроки наблюдения – $9,0 \pm 4,5$ года.

Анализ сроков развития дисфункции, требующей проведения повторного оперативного лечения, вследствие разных сроков наблюдений и объемов выборки был проведен по методу оценок Каплана-Мейера (рисунок 5).

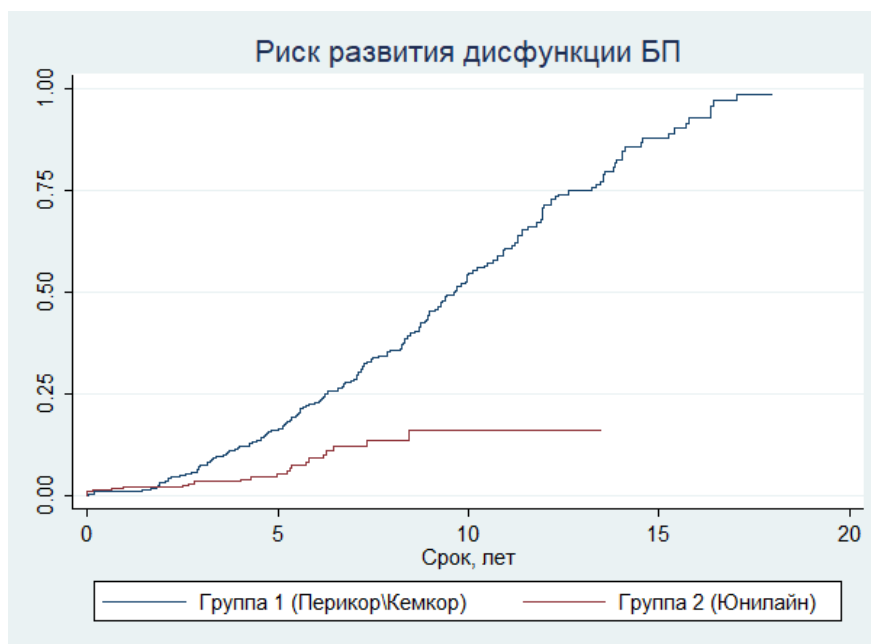


Рисунок 5 – Показатель риска выполнения реоперации у реципиентов биологического протеза в митральной позиции

Значения оценок Каплана-Майера показали, что медиана срока выполнения повторного оперативного лечения в группе «Кемкор/Перикор» составила 9,7 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 8,9 – 10,5 лет). 75 перцентиль срока выполнения повторного оперативного лечения группы «Кемкор/Перикор» составил 6,3 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 5,5 – 7,1 лет). 25 перцентиль срока выполнения повторного оперативного лечения в группе «Кемкор/Перикор» составил 13,2 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 11,9 – 13,9 лет). Медиана, 25 и 75 перцентиль срока выполнения повторного оперативного дожития в группе «Юнилайн» не был достигнут из-за различий сроков наблюдений (таблица 7). Лог-ранговый критерий выявил статистически значимое различие риска развития дисфункции между группами ($p < 0,001$).

Таблица 7 – Значения риска развития дисфункции, требующей оперативного лечения в разные сроки наблюдения

Срок	Группа (Кемкор\Перикор)		Группа (Юнилайн)	
	Риск	95 % ДИ	Риск	95 % ДИ
0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0
2,5	4,9	7,9 – 3,0	2,4	5,3 – 1,1
5,0	15,9	20,6 – 12,3	5,2	9,3 – 2,9
7,5	33,3	39,3 – 28,0	13,5	21,0 – 8,6
10,0	54,6	61,3 – 48,2	15,9	25,0 – 9,8
12,5	74,0	80,2 – 67,3	-	-
15,0	87,7	92,7 – 81,2	-	-
17,5	98,6	99,9 – 93,4	-	-

Учитывая разные временные периоды применения протезов и разный средний возраст пациентов при первичной операции, было проведено исследование отдаленной смертности в каждой группе отдельно. В группе «Кемкор/Перикор» отдаленная смертность, включая случаи выполнения реопераций, составила 30,6 % ($n=175$) от общего числа выписанных. В 46,7 %

случаев причиной летального исхода стали кардиальные события (в 16,2 % из них - клапанные или протезобусловленные), а в 13,3 % - некардиальные. У 40,0 % пациентов причина летальных исходов осталась неустановленной.

Отдаленная летальность в группе «Юнилайн» составила 16,9 % (n=43) от общего числа выписанных. В 28,0 % случаев причиной летального исхода стали кардиальные события (в 2,3 % из них - клапанные, а в 25,6 % - протезобусловленные), а в 46,5 % - некардиальные. У 25,6 % пациентов причина летальных исходов осталась неустановленной (таблица 8).

При анализе причин отдаленной смертности в группе «Кемкор/Перикор» доля летальных исходов, обусловленных кардиальными причинами, была выше, чем в группе «Юнилайн» (46,7% против 28,0%), а доля некардиальных причин была ниже (13,3 % против 46,5 %).

Таблица 8 – Структура смертности реципиентов биологического протеза клапанов сердца в отдаленном периоде наблюдения, n (%)

Причины летальных исходов	Группа 1 «Кемкор/Перикор» (n=175)	Группа 2 «Юнилайн» (n=43)
Кардиальные, из них:	72 (46,7%)	12 (28,0%)
– протезобусловленные	21 (16,2%)	1 (2,3%)
– неклапанные	51 (30,5%)	11 (25,6%)
Некардиальные	36 (13,3%)	20 (46,5%)
Неустановленные	64 (40,0%)	11 (25,6%)

Актуарный показатель выживаемости реципиентов БП к 10 году наблюдения в группах различен (с учетом госпитальной летальности при повторных операциях), так в группе «Кемкор/Перикор» он достигал 55,4 %, когда в группе «Юнилайн» только 72,4 % (таблица 9).

Таблица 9 – Значения общей выживаемости

Срок, лет	Группа (Кемкор\Перикор)		Группа (Юнилайн)	
	Общая выживаемость	95 % ДИ	Общая выживаемость	95 % ДИ
0,0	99,2	97,4 – 99,7	99,6	97,4 – 99,9
5,0	76,4	71,6 – 80,5	82,4	77,0 – 86,6
10,0	55,2	49,3 – 60,7	72,4	64,1 – 79,0
15,0	27,7	20,8 – 35,1	-	-
20,0	6,9	2,2 – 15,5	-	-
25,0	6,9	2,2 – 15,5	-	-

Значения оценок Каплана-Майера показали, что медиана срока дожития в группе «Кемкор/Перикор» составила 10,99 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 9,98 – 12,42 лет), медиана срока дожития группы «Юнилайн» не была достигнута (рисунок 6).

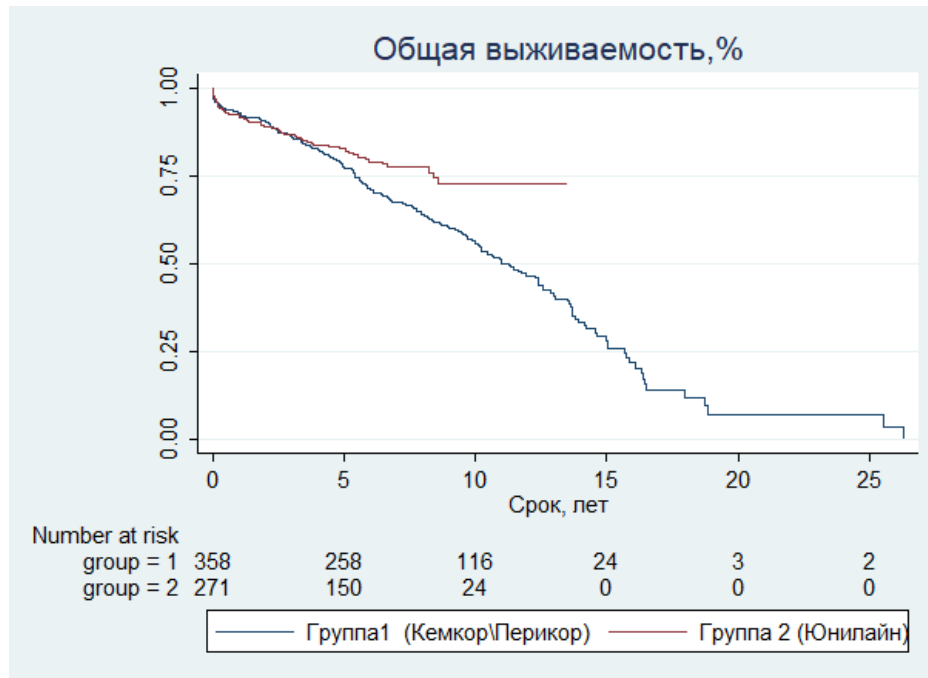


Рисунок 6 – Показатель отдаленной выживаемости реципиентов диэпоксипроцессированных биологических протезов в митральной позиции (с госпитальной послеоперационной летальностью)

75 процентиль срока дожития в группе «Кемкор/Перикор» составил 5,33 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 4,55 – 5,97 лет), 75 процентиль срока дожития группы «Юнилайн» составил 8,41 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 5,54 – ∞ лет). 25 процентиль срока дожития в группе «Кемкор/Перикор» составил 15,70 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 14,24 – 16,41 лет), 25 процентиль срока дожития группы «Юнилайн» не был достигнут из-за сроков наблюдения и возраста пациентов в группе. Лог-ранговый критерий выявил статистически значимые различия общей выживаемости в группах ($p = 0,002$).

Резюме

Таким образом, переход от ранних ксеноаортальных диэпоксипроцессированных биопротезов «КемКор/Перикор» к ксеноперикардальным конструкциям третьего поколения «Юнилайн» обусловил улучшение результатов митрального протезирования: несмотря на более старший и коморбидный контингент пациентов, удалось достоверно снизить 30-дневную летальность, продлить среднюю выживаемость и существенно уменьшить риск структурной дисфункции клапана в десятилетней перспективе. Эти данные подтверждают, что технологические изменения в дизайне биопротезов и совершенствование оперативной тактики проявляется в клинически значимом улучшении как ранних, так и отдалённых исходов, формируя обоснование для расширения показаний к биопротезированию митрального клапана.

ГЛАВА 4 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ДИСФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА В МИТРАЛЬНОЙ ПОЗИЦИИ

4.1 Предоперационная характеристика пациентов

За период с 1999 по 2022 гг. в отделении кардиохирургии НИИ КПССЗ выполнено 217 повторных операций у 207 больных в соответствии с критериями включения, что составило 8 % от общего числа операций с искусственным кровообращением за этот же промежуток времени. У 10 пациентов повторное вмешательство выполнялось второй раз. Распределение количества повторных операций по годам представлено на рисунке 7. Самое большое количество операции было выполнено в 2008-2014 годах, что соответствует средним срокам функционированию БП моделей КемКор/Перикор 5–10 лет [69].

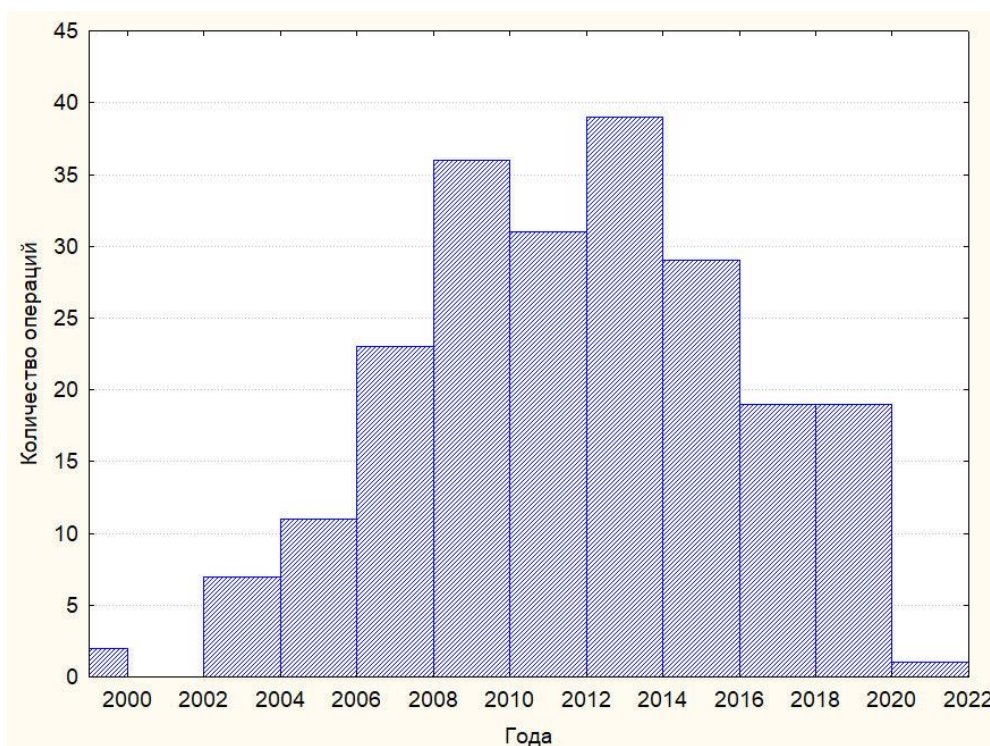


Рисунок 7 – Распределение количества выполненных повторных операций вследствие дисфункции биопротеза МК по годам

Всего реоперировано 83 (38,2 %) мужчин и 134 (61,8 %) женщины. Медиана возраста всей группы больных составила 59 [53; 64] лет (от 18 до 77 лет).

Наиболее частой этиологической причиной первичной операции была ревматическая болезнь сердца 78 % (162 случая). Распределение этиологии порока у пациентов представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Этиология заболевания при первичном вмешательстве, n (%)

Этиология заболевания	Количество
Ревматизм	162 (78)
Инфекционный эндокардит	19 (9)
ВПС	2 (1)
Дегенеративные заболевания МК	22 (10)
Ишемическая митральная недостаточность	3 (1,5)
Травма	1 (0,5)
Итого	207 (100)

Период между первичным вмешательством и повторной операцией в среднем составил $7,94 \pm 4,15$ года (от 2 месяцев до 25 лет) и зависел от типа дисфункции. При гистологическом исследовании 216 из 217 эксплантированных протезов в 106 (48,8 %) случаях причиной дисфункции была первичная дегенерация биопротеза с кальцинозом. Протезный эндокардит встречался в 57 (26,3 %) случаях. Основные причины развития дисфункции приведены в таблице 11.

Для определения преобладающего нарушения внутрисердечной гемодинамики все пациенты были разделены на 4 группы: без изменений (при инфекционном протезном эндокардите), стеноз, недостаточность и комбинация стеноз/недостаточность (таблица 12). В результате проведенного ранжирования было показано, что независимо от вида дисфункции наиболее распространённым патологическим типом транспротезного кровотока явилось одновременное существование стеноза и недостаточности БП.

Таблица 11 – Причины повторных операций

Причина дисфункции	Срок функционирования БП, лет	Количество, n (%)
Первичная дисфункция БП (Ca ⁺), M \pm SD	8,56 \pm 3,84	106 (48,8)
Первичная дисфункция БП (Ca ⁻), M \pm SD	9,70 \pm 4,54	50 (23)
Протезный эндокардит, M \pm SD	5,42 \pm 3,08	57 (26,3)
Парапротезная фистула	4,67	2 (0,9)
Тромбоз биопротеза	2,90	1 (0,5)
Итого	–	216 (100)

Таблица 12 – Гемодинамический тип дисфункции биологического протеза, n (%)

Причина дисфункции	Количество
Без гемодинамических изменений	16 (7,4)
Стеноз МК	60 (27,9)
Недостаточность МК	44 (20,5)
Стеноз и недостаточность МК	95 (44,2)
Итого	217 (100)

При сравнении срока функционирования БП в зависимости от гемодинамического типа не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,056$) (таблица 13 и рисунок 8).

Таблица 13 – Срок функционирования БП в зависимости от типа дисфункции

Категория	Срок функционирования БП (лет)			p
	M \pm SD	95 % ДИ	n	
Без гемодинамических изменений	5,85 \pm 3,61	3,93 – 7,78	16	0,056*
Стеноз БП МК	7,70 \pm 3,38	6,82 – 8,57	60	
Недостаточность БП МК	7,49 \pm 4,37	6,15 – 8,84	43	
Стеноз\недостаточность БП МК	8,65 \pm 4,46	7,74 – 9,56	95	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы

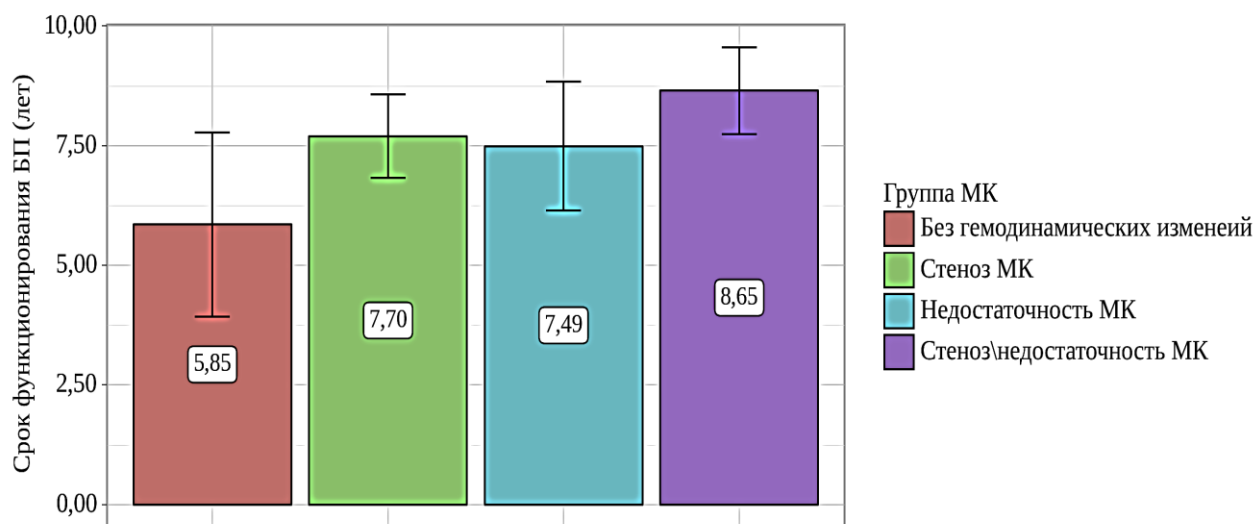


Рисунок 8 – Срок функционирования биологического протеза в зависимости от типа дисфункции

В рамках установленных сроков наблюдения и с учетом состава исследуемых групп дисфункция была зафиксирована у 188 (86,6 %) пациентов в группе «Кемкор/Перикор», тогда как при применении протеза «Юнилайн» повторная операция потребовалась только у 18 (8,3 %) человек.

Учитывая, что большая часть пациентов относились к среднему хирургическому риску по шкале EuroSCORE II (4,02 % [3,0; 6,2]) в исследуемой группе преобладали больные 3 функционального класса NYHA (ФК) (82 %), Фракция выброса левого желудочка в большинстве случаев не была низкой и составляла 65,0 % [60; 71]. Большинство пациентов (72,3 %) имели постоянную или персистирующую форму фибрилляции предсердий.

В выборке были пациенты с сопутствующей патологией, такой как гипертоническая болезнь (135 пациентов), сахарный диабет (29 пациентов), ишемическая болезнь сердца (16 пациентов), острое нарушение мозгового кровообращения (24 пациента) и хроническая обструктивная болезнь легких (21 пациент), у 65,8 % пациентов отмечено наличие артериальной гипертензии.

В таблице 14 представлены основные клинико-демографические характеристики изучаемой популяции больных и характеристика первичного хирургического вмешательства.

Таблица 14 – Клинико-демографическая характеристика выборки пациентов

Показатель	Значение (n=207)
Пол, м/ж (n)	83/134
Возраст при первичной операции, лет, Me [Q1; Q3]	51,00 [44,25; 57,00]
Менее 18 лет, %	3
18-60 лет %	174
Более 60 лет, %	35
Возраст при повторной операции, лет, Me [Q1; Q3]	59 [53; 64]
Количество операций в анамнезе:	
1 операция, n (%)	207 (95,3)
2 операции, n (%)	10 (4,7)
Сопутствующие процедуры при первичной операции:	
АКШ, n (%)	7 (3,2)
Протезирование АК, n (%)	11 (5)
Пластика ТК, n (%)	54 (24,9)
Протезирование ТК (%)	10 (4,7)
РЧА, n (%)	23 (10,6)
Модель биопротеза МК:	
БиоПАКС, n (%)	1 (0,5)
Кемкор/Перикор, (%)	117/71 (54/46)
Юнилайн, n (%)	18 (8,3)
ЗМКТ, n (%)	20 (9,2)
ОМКТ, n (%)	2 (1)
Срок функционирования БП при первой реоперации, лет, M \pm SD	7,94 \pm 4,15
Срок функционирования БП при второй реоперации, лет M \pm SD	9,27 \pm 3,55

Продолжение таблицы 14

Показатель	Значение
Средний EuroSCORE II, %, Me [Q1; Q3]	4,02 [3,0; 6,2]
NYHA ФК II, n (%)	35 (16,2)
NYHA ФК III, n (%)	124 (57,4)
NYHA ФК IV, n (%)	57 (26,4)
ФВ ЛЖ, %, Me [Q1; Q3]	65,0 [60; 71]
ФП, n (%)	157 (72,3)
Сопутствующая патология	
ГБ, n (%)	135 (65,2)
Сахарный диабет, n (%)	29 (14)
ИБС, n (%)	16 (7,7)
ОНМК в анамнезе, n (%)	24 (11,6)
ХОБЛ, n (%)	21(10,1)

4.2 Характеристика периоперационного периода выполнения репротезирования биопротеза митрального клапана

Интраоперационная летальность в исследуемой когорте составила 1,3 % (n=3). В одном случае причиной смерти послужило внутрибрюшное кровотечение, возникшее при пункции бедренных сосудов для установки периферического искусственного кровообращения (ИК). В двух других случаях летальный исход был связан с неконтролируемым кровотечением из бифуркации легочной артерии на этапе восстановления сердечной деятельности. Данные пациенты были исключены из последующего анализа в соответствии с протоколом исследования.

Для снижения риска травматизации сердца и магистральных сосудов у 108 из 217 пациентов (49,7 %) применялось превентивное подключение ИК через трансфеморальный доступ до выполнения рестернотомии. Данный подход

использовался у всех пациентов при повторных операциях с 2011 по 2016 и позволял обеспечить гемодинамическую стабильность и снизить нагрузку на миокард на начальных этапах вмешательства.

Средняя продолжительность ИК в общей группе составила 130 мин [111; 160], время пережатия аорты – 95 мин [80; 110]. Примечательно, что по мере накопления опыта хирургической бригады в течение 20-летнего периода наблюдения зафиксирована статистически значимая тенденция к сокращению как длительности ИК ($p < 0,05$), так и времени пережатия аорты ($p < 0,01$) (рисунок 9). Эта динамика отражает оптимизацию технических аспектов процедуры и совершенствование периоперационного управления.

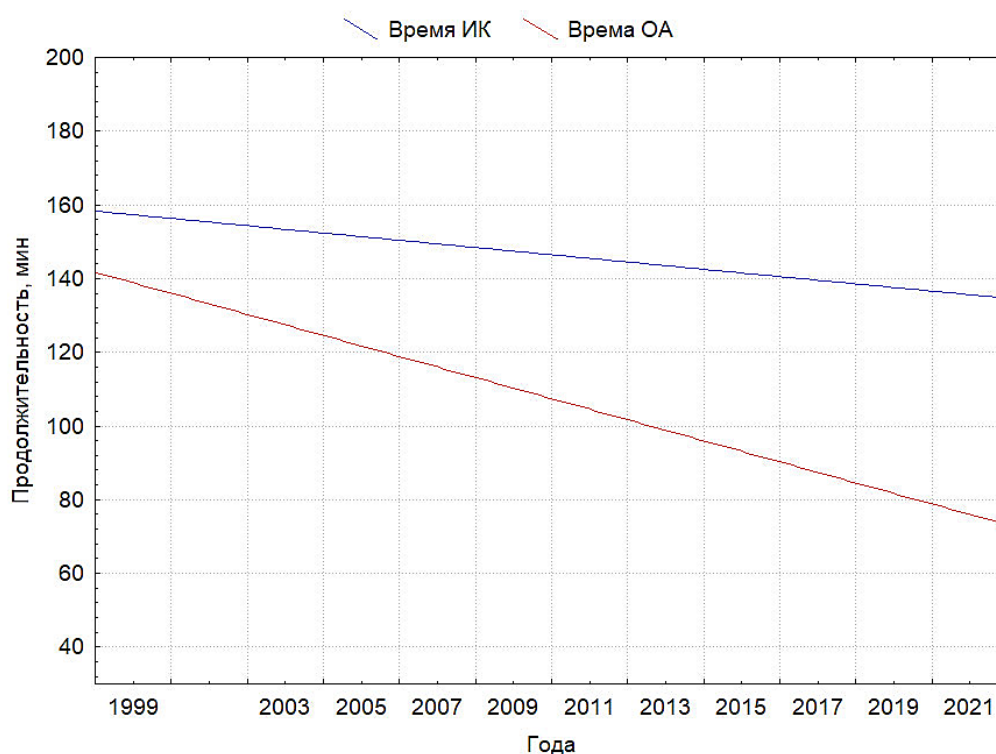


Рисунок 9 – Динамика времени искусственного кровообращения и окклюзии аорты годовым периодам при репротезировании МК

В дополнение к репротезированию митрального клапана у 105 (48,4 %) пациентов выполнена пластика дополнительно трикуспидального клапана, у 5 (2,3 %) пациентов проведено протезирование аортального клапана, у 28 (12,9 %) протезирование трикуспидального клапана.

В большинстве случаев у 153 (72,2 %) пациентов при репротезировании использовались механические протезы (Мединж2, St. Jude Standart, Carbomedics Optiform), у 62 (28,8 %) пациентов применялись биологические ксеноперикардальные протезы Юнилайн. Решение о выборе типа протеза (МП/БП) принималось совместно с пациентом. При использовании механических протезов наиболее часто (52,4 % случаев) использовался протез 27 размера, при реимплантации БП чаще (12,4 % случаев) использовали 30 размер БП.

В 21 (10,7 %) случае для уменьшения риска травматизации внутрисердечных структур была применена открытая методика «клапан-в-клапан»: у пациентов с исходным диаметром протеза 32 мм были реимплантированы в старый каркас биологические протезы Юнилайн размером 28 (n=4) и механический протез Мединж-27 (n=2), в протезы с исходным диаметром 30 были реимплантированы механические протезы Мединж2 и St. Jude Medical Masters 25 размера (n=5) и протез Юнилайн размером 28 (n=5) и Юнилайн размером 25 (n=1). В протезы с исходным диаметром 28 были реимплантированы механические протезы St. Jude Medical Masters 25 размера (n=2). Более подробное описание методики и результатов ее применения будет изложено в соответствующей главе. В таблице 15 представлены основные характеристики операционного этапа.

Процедуры лечения ФП (методом РЧА или криоабляции) и проведение аортокоронарного шунтирования при повторных операциях не проводились.

В раннем послеоперационном периоде в исследуемой группе зафиксировано 20 летальных исходов (9,2 %), из которых 3 случая (1,3 %) произошли интраоперационно, а 17 (7,9 %) – в течение 30-дневного госпитального периода. Интраоперационная летальность была обусловлена в одном случае внутрибрюшным кровотечением при пункции бедренных сосудов для установки периферического искусственного кровообращения (ИК) и в двух случаях неконтролируемым кровотечением из бифуркации легочной артерии на этапе восстановления сердечной деятельности после репротезирования митрального клапана. Данные пациенты были исключены из дальнейшего анализа.

Таблица 15 – Характеристика интраоперационного периода

Показатель	Значение (n=217)
Интраоперационная летальность, n (%)	3(1,3)
Время ИК, мин, Ме [Q1; Q3]	130 [111; 160]
Время пережатия аорты, мин, Ме [Q1; Q3]	95 [80; 110]
Превентивное подключение ИК, n (%)	86 (39,6)
Сопутствующие процедуры, n (%)	
протезирование АК	5 (2,3)
протезирование ТК	28 (12,9)
пластика ТК	105 (48,4)
Тип реимплантированного протеза, n (%)	
биологически протез («Юнилайн»)	62 (28,8)
механический протез	155 (71,4)
Размер реимплантируемого БП, n (%)	
28 мм	18 (7,9)
30 мм	27 (12,6)
32 мм	14 (6,5)
Размер реимплантируемого механического протеза, n (%)	
25 мм	20 (9,3)
27 мм	111 (52,4)
29 мм	24 (11,2)
Методика «клапан-в-клапан»	18 (8,2)

Среди причин госпитальной летальности преобладали кардиальные осложнения (n=7), синдром полиорганной недостаточности (СПОН, n=6), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК, n=1), дыхательная недостаточность (ДН, n=1), а также ранний идиопатический тромбоз биологического протеза, потребовавший экстренного репротезирования в первые сутки после операции.

В раннем послеоперационном периоде у 10 пациентов (4,7 %) потребовалась ревизия операционной раны в связи с развитием кровотечения. У 19,1 % больных вследствие вторичной дыхательной недостаточности была выполнена трахеостомия. Клинические признаки сепсиса, не ассоциированные с исходным инфекционным статусом, зарегистрированы у 6 пациентов (2,8 %). Геморрагический инсульт диагностирован у 13 человек (6 %), а стойкие нарушения проводимости потребовали имплантации электрокардиостимулятора в 25 случаях (11,5 %). Признаки полиорганной недостаточности выявлены у 101 пациента (47 %), из которых 28 (12,9 %) нуждались в заместительной почечной терапии. Основные характеристики послеоперационного этапа в госпитальном периоде представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Непосредственные результаты хирургического лечения дисфункции БП

Исходы	Значение (n=214)
Госпитальная летальность, n (%)	17(7,9)
Послеоперационное кровотечение потребовавшее проведение ревизии раны, n (%)	10 (4,7)
ДН (потребность в трахеостоме), n (%)	41 (19,1)
Сепсис, n (%)	6 (2,8)
Геморрагический инсульт, n (%)	13 (6)
СПОН, n (%)	101 (47)
Необходимость имплантации ЭКС, n (%)	25 (11,5)
ОПН, потребовавшая заместительной почечной терапии, n (%)	28 (12,9)

4.3 Оценка факторов риска послеоперационной госпитальной летальности после репротезирования биологического протеза митрального клапана

Проведено ретроспективное регистровое исследование анамнеза 217 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу дисфункции протеза митрального клапана (МК). Анализ включал оценку более 30 параметров, таких как демографические характеристики (возраст, пол), данные анамнеза, особенности первичного и повторного кардиохирургического лечения, срок функционирования первичного протеза, послеоперационные осложнения и летальность. Для статистической обработки использовали пошаговый логистический регрессионный анализ. Качество модели верифицировано посредством ROC-анализа [69].

Первично проведенный однофакторный анализ выявил значимую связь послеоперационной госпитальной летальности (30-дневной) со следующими параметрами:

1. Время искусственного кровообращения (ИК):

увеличение продолжительности ИК на 1 минуту повышало риск летальности в 1,029 раз (AOR=1,019, 95% ДИ: 0,001 – 0,317, $p=0,006$).

2. Сопутствующее протезирование трикуспидального клапана (ТК):

выполнение процедуры ассоциировалось с увеличением риска в 8,45 раза (AOR=8,682 ДИ: 1,111 – 67,898, $p=0,039$).

3. Превентивное периферическое ИК:

использование превентивного трансфеморального доступа для ИК до рестернотомии снижало риск летальности на 77% (AOR=0,019, ДИ: 0,001 – 0,317, $p=0,006$).

4. Послеоперационные осложнения:

- Кровотечение (AOR=28,577, $p=0,009$),
- ДН с потребностью в трахеостоме (AOR=16,6, $p=0,010$),
- ОПН (AOR=45,9, $p=0,001$).

Отчет об однофакторном регрессионном анализе Кокса с указанием уровней риска с 95 % ДИ представлен в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа
послеоперационной госпитальной летальности

Показатель	Послеоперационная госпитальная летальность		p
	Нет (n=197)	Да (n=17)	
Возраст, лет, M±SD	58,3 ± 9,7	58,8 ± 7,1	0,832
Пол женский, n (%)	120 (60,9)	13 (76,5)	0,204
Пол мужской, n (%)	77 (39,1)	4 (23,5)	
EuroSCORE II, %, Me [Q1; Q3]	4,0 [3,0; 6,02]	5,3 [4,18; 8,55]	0,020*
ФК NYHA, n (%)			
ФК II	32 (16,2)	2 (12,5)	0,697
ФК III	117 (59,4)	6 (37,5)	
ФК IV	48 (24,4)	8 (50,0)	
Этиология дисфункции, n (%)			
Дегенерация Ca+	96 (48,7)	7 (41,2)	0,619
Дегенерация Ca-	47 (23,9)	4 (23,5)	0,96
Протезный эндокардит	51 (25,9)	6 (35,3)	0,44
Тромбоз	1 (0,5)	0 (0,0)	1,0
Парапротезная фистула	2 (1,0)	0 (0,0)	1,0
Гемодинамический тип дисфункции, n (%)			
Без гемодинамических изменений	15 (7,6)	1 (6,2)	0,840
Стеноз МК	53 (26,9)	6 (37,5)	
Недостаточность МК	41 (20,8)	3 (18,8)	
Стеноз\недостаточность МК	88 (44,7)	6 (37,5)	
Сопутствующие заболевания, , n (%)			
ФВ ЛЖ менее 50%	17 (8,6)	2 (11,8)	0,663
Легочная гипертензия	68 (34,5)	7 (41,2)	0,581
Ритм ФП	144 (73,1)	13 (81,2)	0,476

Продолжение таблицы 17

Показатель	Послеоперационная госпитальная летальность		p
	Нет (n=197)	Да (n=17)	
Тип протеза, n (%)			
- БП	136 (69,7)	14 (82,4)	0,273
- механический протез	59 (30,3)	3 (17,6)	
Периоперационный период, n (%)			
Травматизация при рестернотомии	6 (3,0)	2 (11,8)	0,125
Периферическая канюляция	104 (52,8)	4 (23,5)	0,024*
Время ИК, мин, Ме [Q1; Q3]	128 [110; 154]	174 [128; 226]	<0.001*
Время пережатия аорты, мин, Ме [Q1; Q3]	94 [80; 110]	122 [85; 140]	0,052
Сопутствующие процедуры, n (%)			
Протезирование АК	3 (1,5)	2 (11,8)	0,052
Протезирование ТК	22 (11,2)	5 (29,4)	0,044*
Применение методики «клапан-в- клапан»	18 (10,7)	0 (0,0)	0,156
Осложнения п/о периода, n (%)			
Послеоперационное кровотечение	6 (3,0)	3 (18,8)	0,022*
Потребность в трахеостоме	29 (14,7)	12 (75,0)	<0.001*
Сепсис	5 (2,5)	1 (6,2)	0,334
ОНМК в госпитальный период	11 (5,6)	2 (12,5)	0,266
СПОН	87 (44,2)	14 (87,5)	0,001*
Потребность в имплантации ЭКС	23 (11,7)	2 (11,8)	0,991
Потребность в диализе	18 (9,1)	10 (58,8)	<0.001*
Тип имплантируемого протеза, n (%)			
БП	136 (69,7)	14 (82,4)	0,273
Механический протез	59 (30,3)	3 (17,6)	

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо

Следует подчеркнуть, что возраст, пол, клинический статус (ФК NYHA), этиологии дисфункции, ФВ менее 50 %, легочная гипертензия, фибрилляция предсердий, тип имплантируемого протеза, применение методики «клапан-в-клапан» и ятрогенная травма при рестернотомии не оказывали статистически значимого влияния на послеоперационную госпитальную летальность в нашей выборке из 217 пациентов.

Учитывая полученные данные, был проведен многофакторный логистический анализ с построением логистической модели (скорректированные отношения шансов, AOR). В модель были включены следующие независимые предикторы: значение предоперационного риска по EuroScore II, продолжительность ИК, сопутствующее протезирование ТК, периферическая превентивная канюляция при ИК, послеоперационное кровотечение, развитие СПОН, ДН или ОПН в послеоперационном периоде. Зависимым предиктором был выбран факт послеоперационной госпитальной летальности (30-дневной). Все используемые в модели факторы имели статистически значимое влияние на послеоперационную госпитальную летальность при однофакторном анализе.

При увеличении времени ИК на 1 минуту шансы послеоперационной госпитальной летальности увеличивались в 1,029 раза. При наличии дыхательной недостаточности, потребовавшей выполнения трахеостомы в раннем послеоперационном периоде, шансы увеличивались в 19,592 раза (AOR=16.7, 95 % ДИ: 1.9–143.0). При наличии послеоперационного кровотечения шанс увеличивался в 29,076 раза 28,577. При развитии ОПН с потребностью диализа шансы госпитальной летальности увеличивались в 45,883 раза (AOR=31.6, 95 %: 4,3 – 229,7). Выполнение сопутствующего протезирования ТК увеличивало шансы в 8,454 раза. При этом применение периферической канюляции перед рестернотомией уменьшали в 77,40 раза (AOR=16.7, 95% ДИ: 1.9–143.0). Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (1)$$

$$z = -9,694 + 0,028X_{\text{Время ИК}} + 2,975X_{\text{Потребность в трахеостоме}} + 3,370X_{\text{Послеоперационное кровотечение}} - 4,349X_{\text{Периферическая канюляция}} + 2,135X_{\text{Протезирование ТК}} + 3,826X_{\text{Потребность в диализе}}$$

где P – вероятность послеоперационной госпитальной летальности,

$X_{\text{Время ИК}}$ – (минут),

$X_{\text{Потребность в трахеостоме}}$ – (0 – нет, 1 – да),

$X_{\text{Послеоперационное кровотечение}}$ – (0 – нет, 1 – нет),

$X_{\text{Периферическая канюляция}}$ (0 – нет, 1 – да),

$X_{\text{Протезирование ТК}}$ – (0 – нет, 1 – да),

$X_{\text{Потребность в диализе}}$ – (0 – нет, 1 – да)

Полученная регрессионная модель являлась статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 68,7 % наблюдаемой дисперсии послеоперационной госпитальной летальности (таблица 18 и рисунок 10).

Таблица 18 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления госпитальной послеоперационной летальности

Предикторы	Некорригированные		Скорригированные	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
Периферическая канюляция	0,206; 0,057 – 0,747	0,016*	0,019; 0,001 – 0,317	0,006*
Время ИК	1,016; 1,008 – 1,024	< 0,001*	1,027; 1,009 – 1,045	0,002*
Протезирование ТК	3,616; 1,149 – 11,382	0,028*	8,682; 1,111 – 67,898	0,039*
Послеоперационное кровотечение	7,346; 1,647 – 32,786	0,009*	28,577; 2,593 – 314,820	0,006*
Потребность в диализе	16,573; 5,398 – 50,907	< 0,001*	31,605; 4,349 – 229,752	0,001*
Потребность в трахеостоме	17,380; 5,244 – 57,628	< 0,001*	16,660; 1,941 – 143,022	0,010*

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо

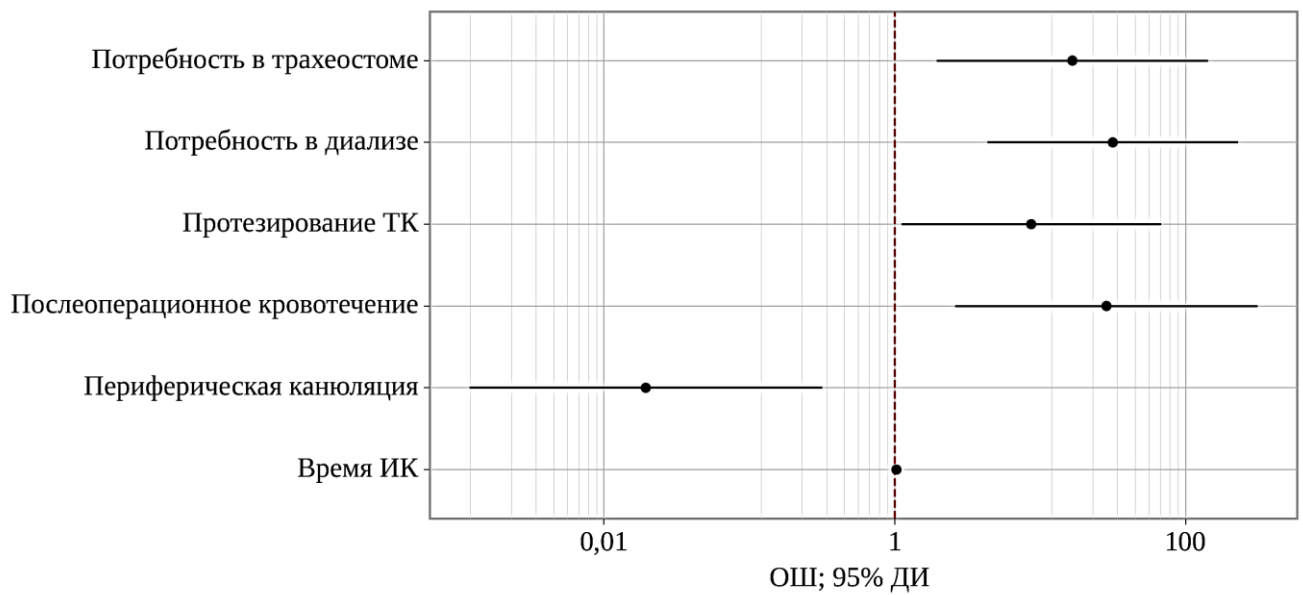


Рисунок 10 – Оценка отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов послеоперационной госпитальной летальности в группе

При оценке зависимости вероятности послеоперационной госпитальной летальности от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 11).

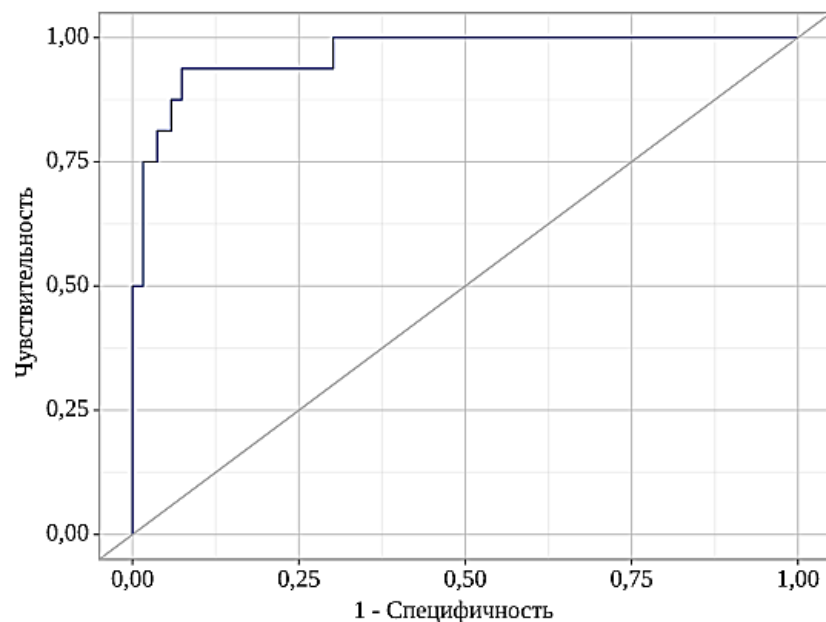


Рисунок 11 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности послеоперационной госпитальной летальности от значения логистической функции Р

Площадь под ROC-кривой модели составила $0,967 \pm 0,032$ (с 95% ДИ: 0,905–1,000). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,171. Послеоперационная госпитальная летальность прогнозировалась при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей.

Чувствительность и специфичность модели составили 93,8% и 92,6%, соответственно (рисунок 12).

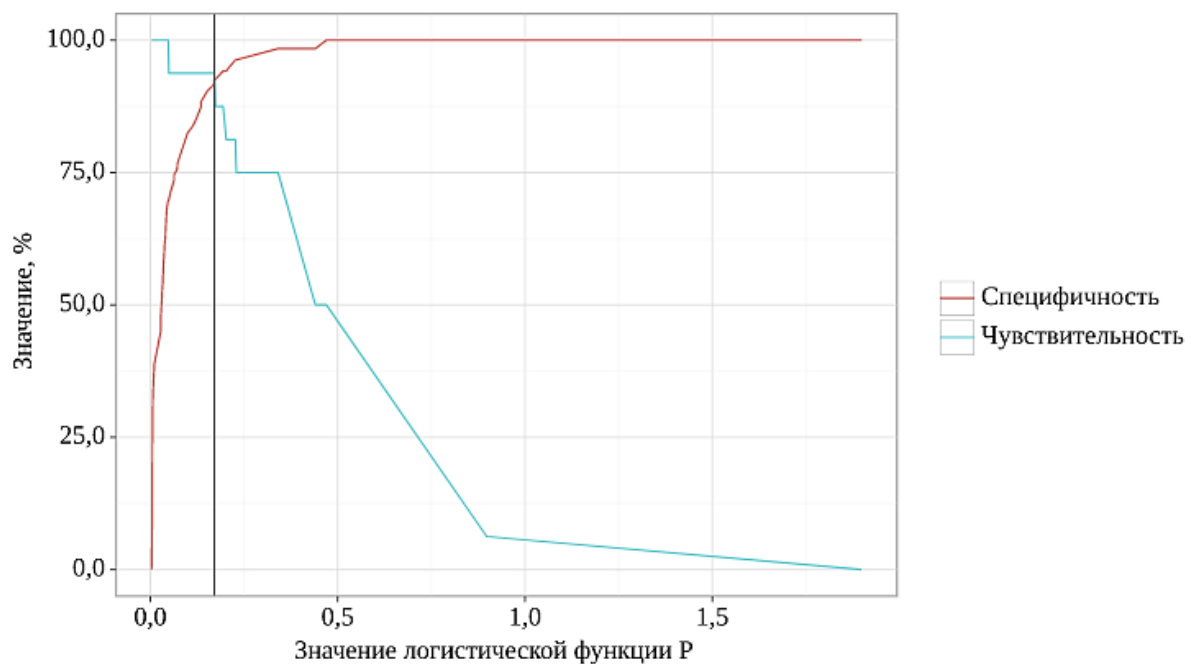


Рисунок 12 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции Р

Резюме

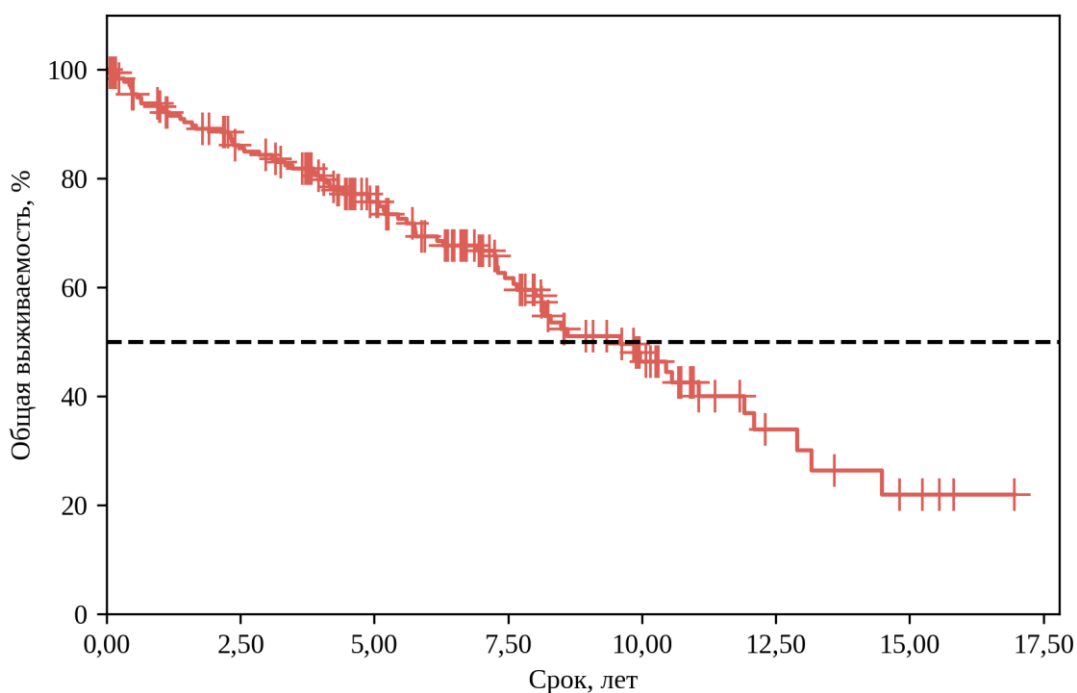
Таким образом, переход от ранних диэпоксипроцессированных ксеноаортальных моделей к ксеноперикардiallyму биопротезу третьего поколения привёл не только к технологическому обновлению, но и к заметному изменению профиля пациентов: в новую эру на операцию стали поступать существенно более возрастные и коморбидные больные, а сами вмешательства приобрели более

сложный комбинированный характер. Несмотря на это, ранние результаты улучшились – госпитальная летальность снизилась, структура причин смерти сместилась от клапанных осложнений к некардиальным факторам, а частота тяжёлых сердечных событий уменьшилась. В отдалённой перспективе новый протез продемонстрировал более длительный срок службы без структурной дегенерации и убедительное преимущество по общей выживаемости, что подтверждает его повышенную надёжность.

ГЛАВА 5 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ДИСФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА В МИТРАЛЬНОЙ ПОЗИЦИИ

После оперативного лечения выписано из стационара и находилось под наблюдением в отдаленные сроки 184 пациента. Медиана сроков наблюдения в послеоперационном периоде составила 5,26 [2,7; 8,15] лет. Полнота клинических наблюдений составила 91 %.

При анализе общей отдаленной выживаемости по методике Каплана-Майера в исследуемой группе пациентов было показано, что медиана срока дожития составила 9,59 лет от начала наблюдения (95% ДИ: 8,02 – 11,91 лет) (рисунок 13).

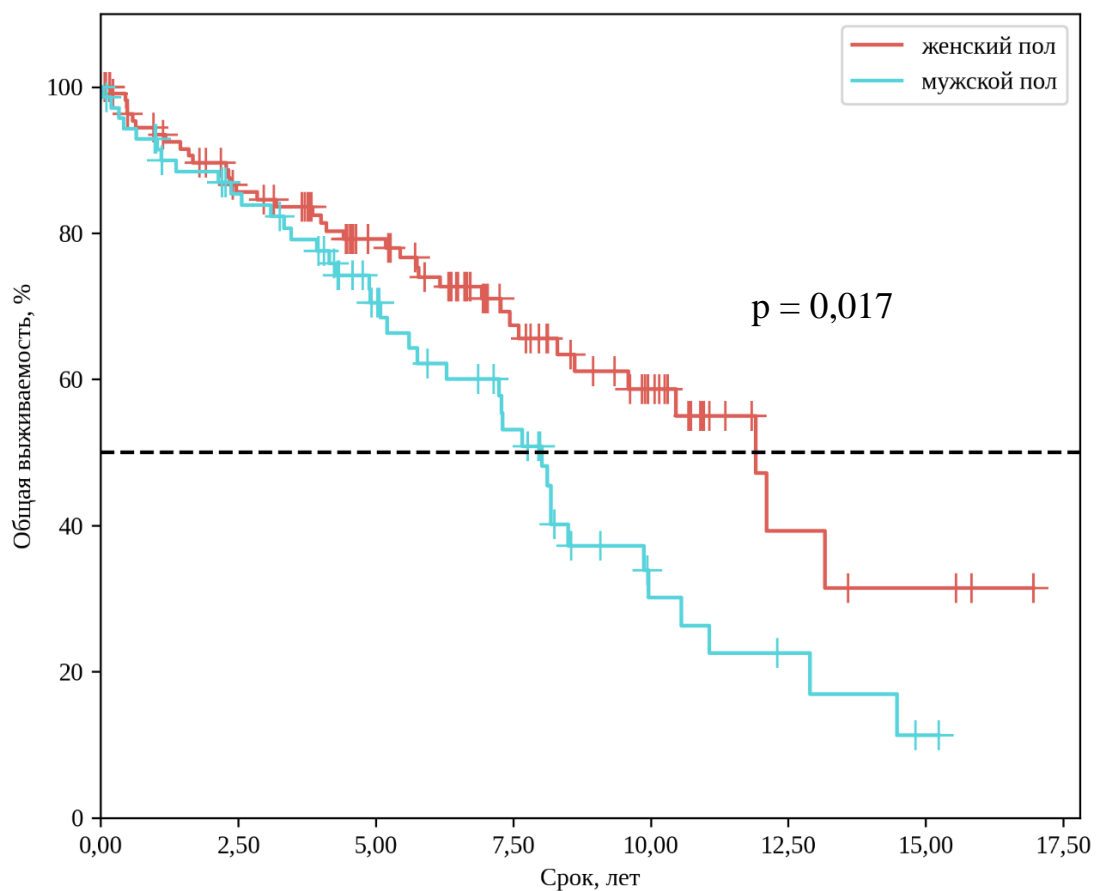


Наблюдений	184	140	101	60	28	9	4	0
Цензурировано	3	22	46	71	91	105	107	111
Событий	0	25	40	56	68	73	76	76

Рисунок 13 – Кривая общей выживаемости пациентов после репротезирования
митрального клапана при дисфункции БП

В регрессионном анализе общей выживаемости достоверное влияние показали лишь три фактора: пол пациента (ОШ = 1,733; 95 % ДИ 1,104–2,720), наличие лёгочной гипертензии (ОШ = 1,660; 95 % ДИ 1,044–2,639) и развитие полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде (ОШ = 1,537; 95 % ДИ 0,957–2,467).

Так, медиана срока дожития в группе женского пола составила 11,91 лет от начала наблюдения (95% ДИ: 8,62 – ∞ лет), медиана срока дожития в группе мужского пола составила только 8,02 лет от начала наблюдения (95% ДИ: 5,76 – 9,88 лет) (рисунок 14).



женский пол								
Наблюдений	113	85	64	37	20	5	3	0
Цензурировано	2	15	30	49	62	74	75	78
Событий	0	15	21	29	33	36	37	37
мужской пол								
Наблюдений	71	55	37	23	8	4	1	0
Цензурировано	1	7	16	22	29	31	32	33
Событий	0	10	19	27	35	37	39	39

Рисунок 14 – Кривая общей выживаемости в зависимости от пола пациента

Различия общей выживаемости были статистически значимы ($p=0,017$) (таблица 19).

Таблица 19 – Значения общей выживаемости в зависимости от пола пациента

Срок, лет	женский пол		мужской пол	
	Общая выживаемость, %	95 % ДИ	Общая выживаемость, %	95 % ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
2,5	85,8	77,6 – 91,2	85,6	74,8 – 92,0
5,0	79,4	70,1 – 86,1	70,9	58,2 – 80,5
7,5	67,6	56,2 – 76,6	53,7	39,5 – 66,0
10,0	58,8	45,9 – 69,7	30,4	16,8 – 45,3
12,5	39,4	19,4 – 58,9	22,8	10,5 – 38,1
15,0	31,5	12,4 – 52,8	11,4	2,4 – 28,1
17,5	31,5	12,4 – 52,8	11,4	2,4 – 28,1

Анализ показал, что медиана срока дожития в группе без легочной гипертензии составила 10,56 лет от начала наблюдения (95% ДИ: 8,12 – 14,48 лет), с легочной гипертензией 8,30 лет от начала наблюдения (95% ДИ: 5,45 – 10,45 лет) (рисунок 15). Различия общей выживаемости были статистически значимы ($p=0,002$) (таблица 20).

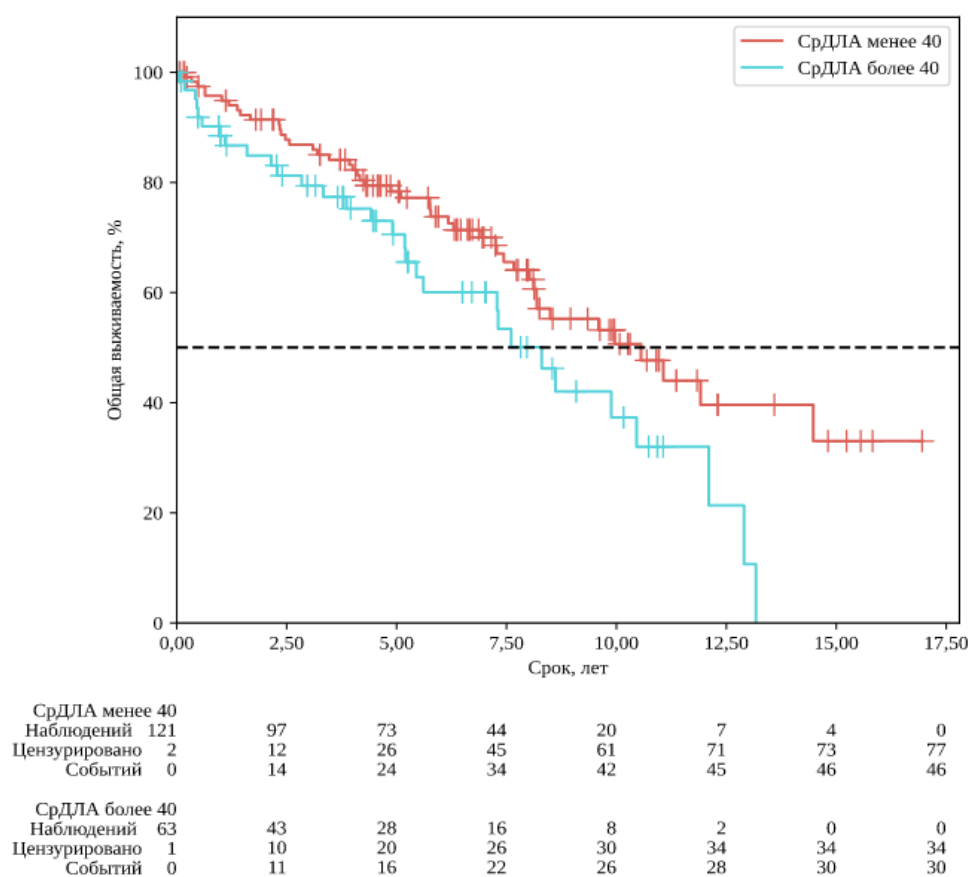


Рисунок 15 – Кривая общей выживаемости в зависимости от наличия легочной гипертензия

Таблица 20 – Значения общей выживаемости в зависимости от легочной гипертензии

Срок, лет	СрДЛА менее 40		СрДЛА более 40	
	Общая выживаемость, %	95 % ДИ	Общая выживаемость, %	95 % ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
2,5	87,9	80,4 – 92,7	81,6	69,1 – 89,4
5,0	78,5	69,6 – 85,1	71,1	57,0 – 81,4
7,5	65,7	55,0 – 74,4	54,2	37,9 – 67,9
10,0	50,8	38,3 – 62,0	37,9	21,2 – 54,5
12,5	39,7	25,2 – 53,9	21,6	5,6 – 44,4
15,0	33,1	17,2 – 49,9	-	-
17,5	33,1	17,2 – 49,9	-	-

Был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых в зависимости от развития СПОН в раннем послеоперационном периоде (рисунок 16).

Анализ показал, что медиана срока дожития в группе без СПОН составила 11,06 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 8,50 – 12,90 лет), медиана срока дожития в группе с СПОН составила 8,12 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 6,18 – 9,96 лет) (таблица 21).

Таблица 21 – Значения общей выживаемости в зависимости от наличия СПОН в раннем послеоперационном периоде

Срок, лет	Нет СПОН		Есть СПОН	
	Общая выживаемость, %	95 % ДИ	Общая выживаемость, %	95 % ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
2,5	89,8	81,9 – 94,4	81,0	70,5 – 88,1
5,0	79,8	69,7 – 86,8	71,7	60,2 – 80,4
7,5	72,2	60,1 – 81,2	52,9	40,5 – 63,9
10,0	58,8	42,1 – 72,2	37,8	25,7 – 49,9
12,5	41,8	19,1 – 63,2	28,9	16,8 – 42,1
15,0	–	–	21,1	9,7 – 35,4

75 перцентиль срока дожития в группе без СПОН составил 6,29 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 4,00 – 9,88 лет), 75 перцентиль срока дожития в группе с СПОН составил 4,11 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 2,33 – 5,75 лет). 25 перцентиль срока дожития в группе без СПОН составил 12,90 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 11,06 – 12,90 лет), 25 перцентиль срока дожития в группе с СПОН составил 14,48 лет от начала наблюдения (95 % ДИ: 10,45 – ∞ лет). Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,001$).

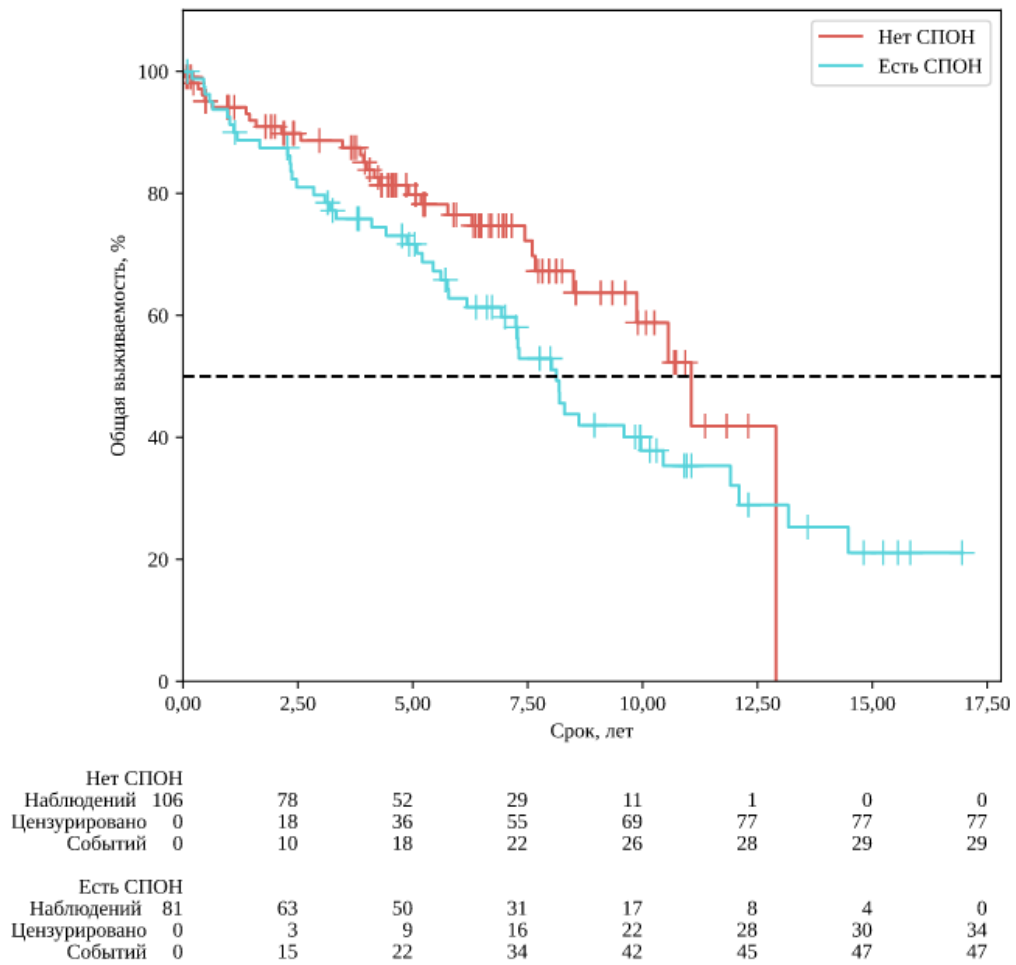


Рисунок 16 – Кривая общей выживаемости в зависимости от СПОН

При оценке связи общей выживаемости с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков (формула 2).

$$H_i(t) = h_0(t) \times \exp (0,654 \times X_{\text{пол}} + 0,633 \times X_{\text{ЛГ более 40}} + 0,482 \times X_{\text{СПОН}}) \quad (2)$$

где $H_i(t)$ – прогнозируемый риск летальности для i -того элемента наблюдения (в %),

$h_0(t)$ – базовый риск летальности за определенный временной период t (в %),

$X_{\text{Пол}}$: Пол (0 – женский пол, 1 – мужской пол),

$X_{\text{ЛГ более 40}}$: СрДЛА (0 – СрДЛА менее 40, 1 – СрДЛА более 40),

$X_{\text{СПОН}}$: СПОН (0 – Нет СПОН, 1 – Есть СПОН).

Проведённый анализ показал, что риск отдаленной смертности увеличивался при наличии мужского пола в 1,924 раза. При наличии лёгочной гипертензии риски увеличивались 1,883 раза. При развитии СПОН в раннем послеоперационном периоде после повторной операции риск отдаленной смертности увеличивался 1,619 раза (таблица 22 и рисунок 17).

Таблица 22 – Изменения рисков летальности в зависимости от влияния отдельных факторов (пол и легочная гипертензия)

Фактор риска	Некорректированный		Скорректированный	
	ОШ; 95 % ДИ	p	ОШ; 95 % ДИ	p
Мужской пол	1,733; 1,104 – 2,720	0,017*	1,915; 1,211 – 3,030	0,005*
СрДЛА более 40	1,660; 1,044 – 2,639	0,032*	1,865; 1,163 – 2,988	0,010*
СПОН	1,537; 0,957 – 2,467	0,075	1,622; 1,012 – 2,601	0,045*

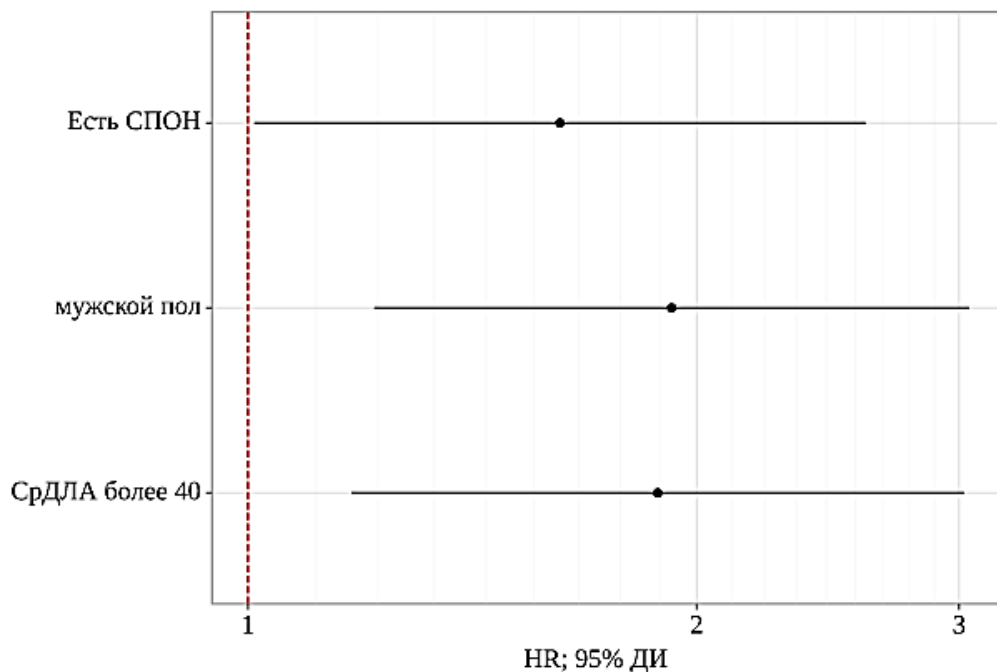


Рисунок 17 – Оценки отношения рисков с 95 % ДИ для изучаемых факторов отдаленной летальности

Резюме

Таким образом, пятилетняя выживаемость после операции репротезирования БП митрального клапана порядка 79 % при отсутствии структурной деградации биопротезов демонстрирует долговечность повторного митрального биопротезирования; при этом ключевыми негативными факторами отдаленной смертности остаются мужской пол, исходная лёгочная гипертензия > 40 мм рт. ст. и развитие синдрома полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, что подчёркивает необходимость контроля лёгочного давления до операции и необходимость акцентировать внимание на предотвращении раннего послеоперационного СПОН через оптимизацию периоперационного ухода, включая тщательную хирургическую технику, адекватную гемодинамическую поддержку и раннее выявление осложнений.

ГЛАВА 6 ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ СНИЖЕНИЯ РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В настоящем исследовании из всех полученных значимых факторов риска летального исхода, которые являлись «модифицируемыми» и на которые можно воздействовать во время повторного репротезирования митрального клапана, являлись длительность искусственного кровообращения и длительность ишемии миокарда [72]. Мероприятия, направленные на уменьшение этого фактора, позволят снизить риск развития неблагоприятного исхода у пациентов [71].

Современная кардиохирургия достигла значительных успехов в лечении сложных патологий, однако повторные вмешательства остаются технически сложными и сопряжены с повышенными рисками. Одним из критических осложнений, ассоциированных с данной процедурой, является травматизация сердца и магистральных сосудов, которая, по данным исследований, вносит весомый вклад в показатель госпитальной летальности. Несмотря на непрогнозируемый характер этого осложнения, его относят к категории «модифицируемых» факторов, что открывает возможности для совершенствования хирургических стратегий [271].

В мировой практике активно обсуждаются подходы, направленные на минимизацию рисков при рестернотомии. Среди них выделяют превентивное подключение искусственного кровообращения (ИК) для разгрузки камер сердца, снижающее вероятность ятрогенных повреждений, и методику «клапан-в-клапан», позволяющую оптимизировать замену протезов в условиях рубцово-измененных тканей. Эти методы, сочетающие инновационные технологии и индивидуальный хирургический опыт, демонстрируют потенциал в улучшении безопасности вмешательств [201].

Цель настоящего раздела исследования — представить многолетний опыт нашего центра (1999–2022 гг.) в применении риск-редуцирующих методик при рестернотомии. Исследование сосредоточено на двух группах показателей: ближайших – частота интраоперационных осложнений и длительность

госпитализации, и отдалённых — выживаемость и функциональное состояние пациентов. Особый интерес представляет, насколько профилактическое применение искусственного кровообращения и приём «клапан-в-клапан» помогают снизить госпитальную летальность.

6.1 Результаты применения превентивного подключения периферического искусственного кровообращения

В рамках исследования проведен ретроспективный анализ хирургических результатов 217 пациентов, перенесших повторные вмешательства в связи с дисфункцией биологических протезов (БП) в митральной позиции. Основной целью работы явилась оценка влияния превентивного подключения искусственного кровообращения (ИК) до рестернотомии на частоту интраоперационных осложнений и отдаленные исходы.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от хирургической стратегии. Первую группу (n=108) составили пациенты, оперированные в период с 2000 по 2011 гг. в НИИ КПССЗ, у которых рестернотомия выполнялась по стандартному протоколу с подключением ИК после выделения сердца. Средний возраст в данной группе достигал 58,3 лет [52,9; 63,7], что соответствовало типичной демографической характеристике популяции с патологией митрального клапана.

Во вторую группу (n=109) включены пациенты, оперированные с 2011 по 2016 гг. с применением превентивного ИК до рестернотомии. Средний возраст пациентов составил 60,0 лет [53,8; 64,8]. Небольшое снижение возраста по сравнению с когортой «Юнилайн» в основном исследовании диссертации объясняется ограниченным периодом внедрения методики (2011–2016 гг.) и особенностями отбора пациентов в условиях накопления клинического опыта.

Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=207)

Показатель	Группа с стандартным подключением ИК (n=108)	Группа с превентивным подключением ИК (n=109)	p
Пол, м/ж (n)	66/42	68/41	0,847
Возраст при повторной операции, лет, Ме [Q1; Q3]	58,3 [52,9; 63,7]	60,0 [53,8; 64,8]	0,214
Этиология заболевания			
Ревматизм, n (%)	79 (75,2)	83 (81,4)	0,285
Инфекционный эндокардит, n (%)	14 (13,3)	8 (7,8)	0,632
ССТД, n (%)	14 (13,3)	8 (7,8)	0,2
ВПС, n (%)	1 (1,0)	1 (1,0)	1,0
Ишемическая митральная недостаточность, n (%)	14 (13,3)	8 (7,8)	0,118
Сопутствующие процедуры при первичной операции			
АКШ, n (%)	4 (3,8)	3 (2,9)	1,0
Протезирование АК, n (%)	4 (13,3)	6 (17,6)	0,738
Пластика ТК, n (%)	47 (43,%)	58 (53,2)	0,269
Протезирование ТК (%)	17 (15,7)	11 (10,1)	0,215
РЧА, n (%)	12 (11,4)	11 (10,8)	0,883
Модель биопротеза МК			
БиоПАКС, n (%)	1	–	0,790
Кемкор/Перикор, (%)	60/35	57/36	
Юнилайн, n (%)	9 (8,6)	9 (8,8)	
Срок функционирования БП, лет, Ме [Q1; Q3]	6,82 [3,58; 10,75]	7,92 [5,74; 10,97]	0,093
Средний EuroSCORE II, %, Ме [Q1; Q3]	4,02 [3,0; 6,35]	4,03 [3,0; 6,00]	0,997

Продолжение таблицы 23

Показатель	Группа с стандартным подключением ИК (n=108)	Группа с превентивным подключением ИК (n=109)	p
NYHA ФК II, n (%)	19 (17,6)	16 (14,8)	0,138
NYHA ФК III, n (%)	55 (50,9)	69 (63,9)	
NYHA ФК IV, n (%)	34 (31,5)	23 (21,3)	
ФВ ЛЖ, %, Me [Q1; Q3]	65,0 [60; 71]	65,0 [60; 71,5]	0,378
ЛГ, n (%)	43 (39,8)	32 (29,4)	0,105
Сопутствующая патология			
ФП, n (%)	73 (68,2)	84 (77,8)	0,115
ГБ, n (%)	47	34	0,041*
Сахарный диабет, n (%)	22 (20,6)	7 (6,5)	0,003*
ИБС, n (%)	98 (91,6)	103 (95,4)	0,267
ОНМК, n (%)	13 (12,1)	11 (10,2)	0,647
МФА, n (%)	9 (8,4)	11 (10,2)	0,654
ХОБЛ, n (%)	14 (13,1)	7 (6,5)	0,103

Примечание: * – статистически значимое различие между группами

В обеих группах анализировались интраоперационные параметры (продолжительность этапа рестернотомии, объем кровопотери, частота ятрогенных повреждений сердца и сосудов), непосредственные исходы (длительность ИК, сроки госпитализации, летальность в периоперационном периоде). Отдаленные результаты (выживаемость, функциональный статус (по шкале NYHA), частота регургитации и реопераций). Статистически значимых различий в клиническом статусе и исходном состоянии зафиксировано не было, кроме более частой встречаемости сахарного диабета и гипертонической болезни в первой группе.

Оперативное вмешательство начинали с канюляции бедренных сосудов и подключения параллельного искусственного кровообращения. Проводилось

выделение в паховой области справа или слева (в зависимости от данных о состоянии артерий по доплерографии бедренных и подвздошных артерий) общей бедренной артерии и вены по принятой методики (рисунок 18). Канюляция периферических сосудов проводилась по методике Сельдингера [260].



Рисунок 18 – Периферическое подключение искусственного кровообращения

Параллельное искусственное кровообращение включалось на момент этапа рестернотомии, после ее выполнения и стабильности гемодинамики пациента, ИК останавливалось, и возобновлялось при развитии осложнений или начала основного этапа операции. При этом при достижении расчётного объемного кровотока ИК и адекватного дренирования сердца основной этап выполнялся на фоне периферического ИК. При недостижении объемного кровотока, проводилось переключение ИК на центральную канюляцию для проведения искусственного кровообращения по методики «аорта-ВПП/НПВ» согласно принятым стандартам. В дальнейшем операция проводилась в соответствии принятой методикой. Характеристика операционного периода пациентов представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Характеристика операционного периода пациентов

Показатель	Группа с стандартным подключением ИК (n=108)	Группа с превентивным подключением ИК (n=109)	p
Интраоперационная летальность, n (%)	1 (1,3)	2 (2,6)	0,99
Время ИК, мин, Me [Q1; Q3]	128 [111; 160]	134 [111; 160]	0,468
Время пережатия аорты, мин, Me [Q1; Q3]	100 [85; 125]	92 [79; 104]	0,002*
Осложнения при рестернотомии	5 (4,6)	4 (3,7)	0,748
Сопутствующие процедуры			
Протезирование АК, n (%)	1 (0,9)	4 (3,7)	0,369
Протезирование ТК, n (%)	17 (15,7)	11 (10,1)	0,215
Пластика ТК, n (%)	47 (43,5)	58 (53,2)	0,269
Тип реимплантированного протеза			
Биологически протез («Юнилайн»), n (%)	29 (26,9)	33 (30,8)	0,519
Механический протез, n (%)	79 (73,1)	74 (69,2)	
Методика «клапан-в-клапан», n (%)	0	21 (10,7)	–

Примечание: * – статистически значимое различие между группами

Основные характеристики послеоперационного этапа в госпитальном периоде представлены в таблице 25.

Госпитальная летальность в первой группе составила 12,3 % (13 пациентов). Во второй группе госпитальная летальность составила 3,7 % (4 пациента). В трех случаях (1 пациент в группе 1 и 2 пациента в группе 2) причиной фатального исхода было интраоперационное ранение правого желудочка во время доступа с развитием массивной кровопотери и полиорганной недостаточности в последующем. Средняя продолжительность нахождения пациентов в реанимации различалась между группами и в первой группе составило $5,1 \pm 1,2$ дней, во второй $2,5 \pm 1,2$.

В группе с превентивным подключением ИК статистически достоверно была ниже частота развития пароксизмов ФП, ДН и СПОН в послеоперационном периоде. Госпитальная летальность также снизилась с 12,3% до 3,7 %.

Таблица 25 – Непосредственные результаты хирургического лечения дисфункции биопротеза митрального клапана, n (%)

Исходы	Группа с стандартным подключением ИК (n=108)	Группа с превентивным подключением ИК (n=109)	p
Госпитальная летальность	13 (12,3)	4 (3,7)	0,024*
Послеоперационное кровотечение потребовавшее проведение ревизии раны	8 (7,5)	2 (1,9)	0,059
ДН (потребность в трахеостоме)	65 (60,7)	43 (39,8)	<0,002*
Сепсис	3 (2,8)	3 (2,8)	0,414
Геморрагический инсульт	7 (6,5)	6 (5,6)	0,783
СПОН	7 (6,5)	6 (5,6)	0,001*
Пароксизм ФП	42 (39,6)	28 (26,2)	0,037*
Необходимость имплантации ЭКС	14 (13,0)	11 (10,1)	0,508
Острая почечная недостаточность, потребовавшая заместительной почечной терапии	16 (15,1)	12 (11,2)	0,402

Таким образом, применение методики превентивного подключения ИК до выполнения рестернотомии позволяет снизить частоту осложнений в периоперационном периоде и значимо снизить госпитальную летальность при выполнении повторных операций.

6.2 Сравнение применения стандартной методики хирургического лечения дисфункции биопротезов и методики «клапан-в-клапан»

В рамках исследования проведен ретроспективный анализ хирургического лечения пациентов с дисфункцией БП, проведенного с 1995 по 2018 год в НИИ КППСЗ г. Кемерово. За этот период всего было выполнено 518 операций протезирования митрального клапана БП. В отдаленном периоде дисфункция БП развилась у 138 пациентов, что потребовало выполнения повторной операции репротезирования МК. Средняя продолжительность их функционирования в организме реципиента составила 7,2 [4,6; 10,0] года при среднем возрасте пациентов при выполнении первичной операции – 57 ± 10 лет [71].

Проведённый анализ факторов риска госпитальной летальности показал влияние времени ИК, 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, корригируемый применением более совершенных технологий. Для уменьшения времени искусственного кровообращения у 18 из 138 пациентов, что составляет 13 % от всех вмешательств по поводу дисфункции диэпоксипроцессированных протезов клапана сердца, репротезирование проводилось по открытой методике «клапан-в-клапан». Из них 16 протезов моделей «Кемкор/Перикор» и 2 протеза «Юнилайн» [72].

С учётом несопоставимости объёмов сравниваемых групп для обеспечения корректности сравнительного анализа был применён метод статистической балансировки данных — propensity score matching (PSM), представляющий собой подход псевдорандомизации. Преимущество данного метода заключается в его способности обеспечивать более точную оценку эффекта воздействия изучаемого фактора по сравнению с традиционными регрессионными моделями, особенно в условиях ограниченного числа наблюдений.

Для построения модели PSM использовались ключевые ковариаты, потенциально влияющие на клинический исход (конфаундеры), включая

этиологию основного заболевания сердца, преобладающий тип клапанной патологии, возраст и пол пациента. Индекс склонности (Propensity Score) рассчитывался для каждого наблюдения методом логистической регрессии. Далее каждому пациенту из группы с классическим методом выполнения операции была подобрана пара из группы применения технологии «клапан-в-клапан» по принципу ближайшего соседа (nearest neighbour matching) с учётом допустимого радиуса отклонения, установленного на уровне 0,74 (что соответствовало одному стандартному отклонению, рассчитанному при предварительном анализе в программном пакете Stata 13.0).

В результате процедуры сопоставления были исключены наблюдения из группы сравнения, не имеющие соответствующих пар в основной группе. Таким образом, сформирована сбалансированная выборка, состоящая из 18 пар (итого – 36 случаев). Группа 1 включала пациентов, которым выполнено репротезирование аортального клапана по классической методике с полным удалением ранее имплантированного биопротеза; группа 2 – пациентов, оперированных с использованием технологии «клапан-в-клапан» [71].

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 [34; 71].

Прошивание каркаса протеза фиксирующими нитями (Этибонд 2/0 без прокладок) проводится через перфорации в каркасе. В каркасе протезов «Кемкор/Перикор» по периметру полипропиленового основания имеются перфорации диаметром до 0,5 мм с шагом 4 мм, протез Юнилайн имеет аналогичные перфорации в каркасе диаметром до 1 мм, с шагом 7 мм (рисунок 19).

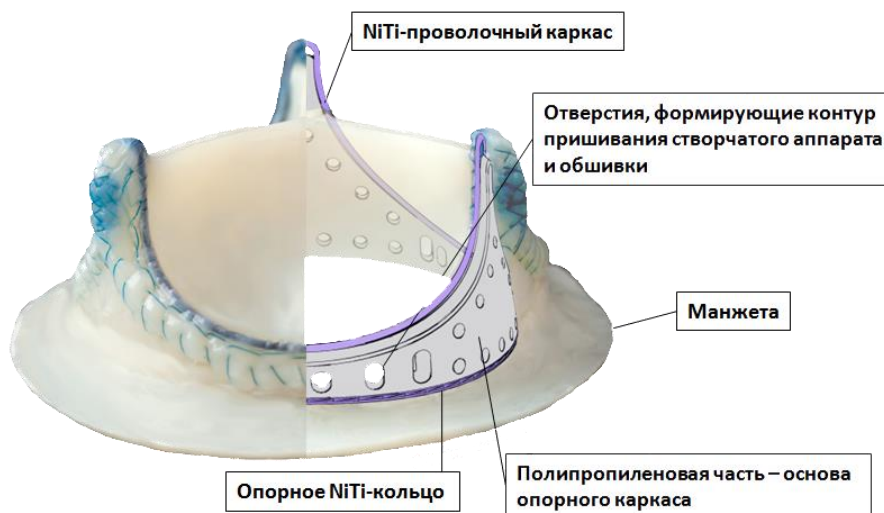
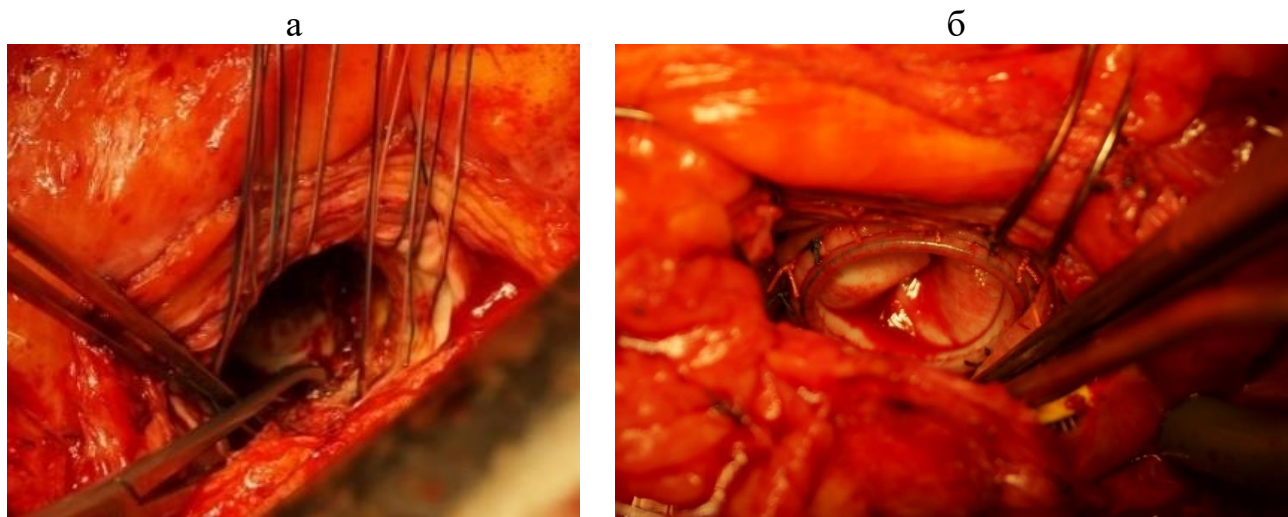


Рисунок 19 – Строение каркаса протеза Юнилайн

Имеющиеся перфорации позволяют наложить 12-14 нитей по периметру протеза.

Выбор размера протеза определялся калибровкой каркаса после выполнения удаления створчатого аппарата. Удаление внутренней обшивки протеза и створчатого аппарата проводили до очищения внутренней поверхности полипропиленового каркаса для получения максимального внутреннего диаметра. При реимплантации стойки вновь имплантируемого протеза ориентировались между стойками старого каркаса (рисунок 20) [34; 72].



а – внешний вид каркаса протеза после прошивания фиксирующих нитей.

б – ориентация стоек реимплантированного БП

Рисунок 20 – Интраоперационный этап методики «клапан-в-клапан»

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 26).

Таблица 26 – Исходные размеры протезов митрального клапана и имплантированных по методике «клапан-в-клапан» механических и БП [72]

Исходный размер протеза, количество протезов	Имплантируемый клапан механический, количество протезов	Имплантируемый клапан биологический, количество протезов
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	-

Анализ ранних результатов применения методики «клапан-в-клапан» показал, что послеоперационный период в этой группе протекал без осложнений у 13 (72 %) пациентов. Среди не летальных осложнений наиболее часто наблюдали острую сердечную недостаточность (16 %). Наджелудочковые нарушения ритма развились у 2 (13,9 %) больных. Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) был зарегистрирован в 41% случаев. Длительность ИВЛ в группах не имела статистических различий. Осложнения инфекционного характера не было в обеих группах. Госпитальной летальности и протезообусловленных осложнений в исследуемых группах зафиксировано не было. В среднем длительность пребывания пациентов в реанимации составила 3 суток в обеих группах (таблица 27).

Таблица 27 – Характеристика госпитального периода в группах, M±SD

Показатель	Группа 1 классическая методика (n=18)	Группа 2 методика «клапан-в- клапан» (n=18)	p
Длительность ИК, мин	144,0 ±31,6	125,1±28,8	0,013
Длительность пережатия аорты, мин	109,7±26,3	90,9±10,7	0,022
Длительность ИВЛ, часы	40±20	32±15	0,12
Средняя длительность пребывания пациентов в реанимации, дней	3,3 ± 3,1	3,2 ± 2.9	0,19

Сравнительный анализ течения операционного и послеоперационного периода между группами 1 и 2 показал отсутствие различий показателей ремоделирования сердца и течения послеоперационного периода. При этом длительность оперативного этапа была статистически достоверно меньше в группе 2.

В срок 30 дней у большинства пациентов значительно уменьшились явления НК и повысилась толерантность к физическим нагрузкам. У всех пациентов с сохраненным синусовым ритмом и биологическим протезами был отменен варфарин через 3 месяца. Средний срок наблюдений в группе 2 составил 4,0 [2,4; 4,7] года. По трансторакальному ЭхоКГ при выписке из стационара и в отдаленном периоде выявлена положительная динамика в ремоделировании сердца (в отношении изменения размеров полостей сердца, уменьшения степени легочной гипертензии) и удовлетворительные показатели функционирования биопротезов. [71].

Таблица 28 – Основные показатели эхокардиографии при выписке и в отдаленном периоде в группах, Ме [Q1; Q3] [72]

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

Внутригрупповой анализ эхокардиографических параметров выявил достоверное улучшение гемодинамики в обеих группах: у пациентов после традиционной повторной протезной реконструкции отмечено увеличение

конечного диастолического размера левого желудочка до 5,7 см ($p = 0,041$) при одновременном снижении среднего давления в лёгочной артерии до 47,5 мм рт. ст. ($p = 0,03$), тогда как стратегия «клапан-в-клапан» обеспечила достоверное уменьшение КДР до 5,4 см ($p = 0,04$) и более выраженное падение лёгочно-артериального давления до 35,5 мм рт. ст. ($p = 0,03$). Межгрупповое сравнение показало меньшие средний (5,3 против 5,7 мм рт. ст.; $p = 0,03$) и пиковый (13 против 15,6 мм рт. ст.; $p = 0,01$) трансклапанные градиенты в пользу классической методики, наряду с тенденцией к большей эффективной площади отверстия (2,4 против 2,0 см²; $p = 0,06$). Таким образом, классическое репротезирование демонстрирует лучшие гидродинамические показатели, тогда как «клапан-в-клапан» обеспечивает более благоприятную ремоделирующую динамику левого желудочка и более быстрое снижение лёгочной гипертензии, что следует учитывать при выборе хирургической тактики у пациентов с выраженной дилатацией камер сердца [71].

В отдаленный период умер 1 пациент в группе методики «клапан-в-клапан» от развития ОИМ (в анамнезе ИБС и выполнение стентирования коронарных артерий). В отдаленном периоде до 4 лет у всех пациентов зарегистрировано сохранение прежних удовлетворительных показателей внутрисердечной гемодинамики на послеоперационном уровне [71].

Учитывая ограничение методики «клапан-в-клапан» - необходимость имплантации нового протеза меньшего размера, чем исходный, нами был проведен анализ отдаленных эхокардиографических данных пациентов в группе методики «клапан-в-клапан» в зависимости от типа реимплантируемого протеза: биологический или механический протез. При выполнении трансторакального ЭхоКГ на момент выписки из стационара и в отдаленном периоде во всех случаях также наблюдали положительную динамику в отношении ремоделирования сердца и удовлетворительные показатели функционирования как биологических, так и механических протезов (таблицы 28 и 29). Однако при использовании биологических протезов изменение размеров ЛЖ было статистически значимо. ФВ левого желудочка в течение всего периода наблюдения находилась в диапазоне

приемлемых значений с тенденцией к снижению в послеоперационном периоде по сравнению с дооперационными значениями [42; 71].

Таблица 29 – Основные показатели эхокардиографии в послеоперационном периоде при реимплантации биологических протезов в группе методики «клапан-в-клапан» (n=8), Me [Q1; Q3]

Показатель	После операции	Отдаленный период	p
ЛП, см	5,2 [4,7; 6,9]	5,6 [4,7; 7,1]	0,25
КДР, см	5,6 [5,5; 6,0]	5,6 [5,1; 5,9]	0,18
КСР, см	4,2 [3,8; 4,4]	4,0 [3,5; 4,2]	0,13
КДО, мл	154 [147; 180]	157 [124; 176]	0,03
КСО, мл	79 [62; 88]	70 [53; 79]	0,01
ФВ ЛЖ, %	52 [46; 58]	56 [49,5; 62,5]	0,01
СистДЛА, мм рт. ст.	30 [29; 40]	28 [26; 30]	0,03
$\Delta P_{\text{макс}}$, мм рт. ст.	12,0 [9,3; 17]	12,9 [7; 20]	0,7
$\Delta P_{\text{ср}}$, мм рт. ст.	5,2 [3,8; 7]	4,1 [3,2; 8]	0,60
ЭПО, см ²	1,95 [1,8; 2,0]	2,1 [2,0; 2,4]	0,64

В отдаленном периоде в группе методики «клапан-в-клапан» биологическими клапанами пиковый диастолический градиент составил 12,9 [7; 20] мм рт. ст., средний градиент мм рт. ст. 4,1 [3,2; 8] и эффективная площадь открытия (ЭПО) – 2,1 [2,0; 2,4] см² соответственно. При полной коаптации створчатого аппарата и отсутствия изменений на протезе. По данным трансторакальной эхокардиографии дисфункции имплантированных биопротезов в сроке до 4 лет отсутствовали.

Таблица 30 – Основные показатели эхокардиографии в послеоперационном периоде при реимплантации механических протезов в группе методики «клапан-в-клапан» (n=10), Me [Q1; Q3]

Показатель	После операции	Отдаленный период	p
ЛП, см	5,4 [4,8; 6,2]	5,3 [4,9; 6,1]	0,22
КДР, см	4,9 [4,7; 5,0]	5,0 [4,7; 5,3]	0,3
КСР, см	3,3 [3,1; 3,5]	3,5 [3,1; 3,6]	0,52
КДО, мл	113 [102; 118]	118 [102; 135]	0,13
КСО, мл	44 [38; 51]	50 [39; 54]	0,022
ФВ ЛЖ, %	62 [60; 65]	52 [54; 65]	0,019
СистДЛА, мм рт. ст.	26 [25; 39]	37 [29; 49]	0,22
ΔРмаск, мм рт. ст.	10,4 [9,1; 13,0]	15,0 [8,0; 17,0]	0,5
ΔРср, мм рт. ст.	2,1 [2,7; 4,0]	4,0 [2,8; 5,2]	0,2
ЭПО, см ²	2,3 [2,0; 2,5]	2,3 [2,2; 2,6]	0,6

В группе с реимплантированными механическими протезами методикой «клапан-в-клапан» пиковый диастолический градиент составил 15,0 [8,0;17,0] мм рт. ст., средний 4,0 [2,8;5,2] мм рт. ст. и площадь открытия клапана 2,3 [2,3;2,6] см².

Большие значения транспротезного градиента в группе методики «клапан-в-клапан» 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 классического репротезирования обусловлено большим количеством пациентов с фибрилляцией предсердий – 66 % против всего 11 % в группе методики «клапан-в-клапан» – и не говорит о преимуществе одного метода над другим. 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 [71].

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 (Таблицы 29 и 30). 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 [71].

Резюме

Таким образом, анализ непосредственных исходов 217 повторных митральных вмешательств показал, что летальность и тяжесть осложнений у пациентов определяются в первую очередь управляемыми факторами: длительностью ИК, временем аортальной ишемии и объёмом кровопотери, тогда как внедрение превентивной периферической канюляции и методики «клапан-в-клапан» позволяет почти вдвое сократить госпитальную смертность и госпитальные осложнения без ухудшения транспротезной гемодинамики.

ГЛАВА 7 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВОЙ МОДЕЛИ БАЛЛОНРАСШИРЯЕМОГО ПРОТЕЗА ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ МЕТОДИКОЙ «КЛАПАН-В-КЛАПАН»

Учитывая, что применяемые баллонрасширяемые системы протезирования клапанов сердца могут обладать меньшим временем имплантации при открытом вмешательстве при дисфункции БП по сравнению с классической методикой репротезирования БП. В связи с этим в ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» совместно с ЗАО «Неокор» был разработан бесшовный биопротез с баллонной установкой для использования открытой хирургии [36; 75; 76].

Для экспериментальной проверки в качестве модели для оперативного вмешательства использовалась здоровая беспородная овца массой 45 кг. Работа с животным проводилась в строгом соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в научных и экспериментальных целях (ETS № 123), приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и межгосударственным стандартом ГОСТ 33044-2014.

Эксперимент состоял из двух последовательных этапов:

– На первом этапе проводилось первичное протезирование митрального клапана с использованием клинического атриовентрикулярного биопротеза «ЮниЛайн» размером 26 мм и 28 мм (ЗАО «НеоКор», Россия, №1812000326). Этот биопротез представляет собой створчатый аппарат, изготовленный на основе ксеноперикардального материала и установленный на композитном полимерном каркасе с нитиноловым упрочнением. В эксперименте у животного было выполнено три имплантации данного биопротеза.

– Второй этап, реализованный через четыре недели, предполагал проведение повторного протезирования по технологии «клапан-в-клапан» с применением разрабатываемого стентового протеза, внешний диаметр которого соответствует внутреннему диаметру ранее установленного протеза «Юнилайн-26».

7.1 Технические характеристики имплантированного протеза

Конструкция протеза состоит из опорного каркаса, створчатого аппарата, облицовки и герметизирующей манжеты. Опорный каркас имеет цилиндрическую форму и включает в себя как закрытые, так и открытые ячейки, выполненные из пластичного сплава нержавеющей стали. Каждая ячейка содержит отверстия, предназначенные для надежного крепления створчатого аппарата, облицовки и манжеты. Помимо ячеек, каркас оснащён вертикально расположенными стойками. Прототип каркаса изготавливался методом лазерной резки трубы с последующим раскрытием до требуемого диаметра, а затем обрабатывался ультразвуковым и электрополировочным методами для повышения биосовместимости, удаления острых кромок и заусенцев (рисунок 21) [76].

Основное назначение опорного каркаса заключается в сохранении формы створчатого аппарата, облицовки и герметизирующей манжеты, а также в обеспечении фиксации в зоне имплантации за счёт распирания и поддержания окончательной рабочей конфигурации [76].



Рисунок 21 – Опорный каркас разработанного баллонорасширяемого протеза

Створчатый аппарат протеза изготовлен из трёх идентичных створок, выполненных из биологического материала, стабилизированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля (рисунок 22). Для обеспечения достаточной зоны коаптации каждая створка имеет уклон в три градуса в области свободного края. Соединение створчатого аппарата с облицовкой осуществляется с применением шовного материала [76].

Кроме того, внешний слой протеза покрыт синтетическим полотном («Нить витлан», Беларусь), которое в основании переходит в герметизирующую манжету. Такая компоновка обеспечивает плотный контакт со стенкой «первичного» протеза и препятствует возникновению паравальвулярной регургитации. Манжета представляет собой однорядный валик, полностью охватывающий основание протеза и соединённый с каркасом и обшивкой створчатого аппарата [76].



Рисунок 22 – Прототип разрабатываемого протеза типоразмера 26 мм

Кроме протеза, система малоинвазивного репротезирования сердечного клапана включает ключевой элемент – баллонное устройство для имплантации и держатель, фиксирующий конструкцию во время процедуры. В качестве имплантационного средства использовали прототип баллона собственного производства диаметром 20 мм. Баллон состоит из рабочей части, центрального

штифта и дефляционного канала, через который система заполняется физиологическим раствором [76].

Для повышения надёжности фиксации и улучшения манипуляционных характеристик протеза клапана применили держатель собственной конструкции, к которому был подшит биопротез (рисунок 23). Держатель представляет собой основу, к которой подвижно прикреплены три опоры, обеспечивающие неподвижность протеза относительно баллона, при этом гибкость опор позволяет не ограничивать радиальное перемещение опорного каркаса, что не препятствует проведению процедуры имплантации.



Рисунок 23 – система репротезирования в сборе, состоящая из протеза, имплантационного держателя и баллона

7.2 Хирургическая методика первичной и повторной имплантации

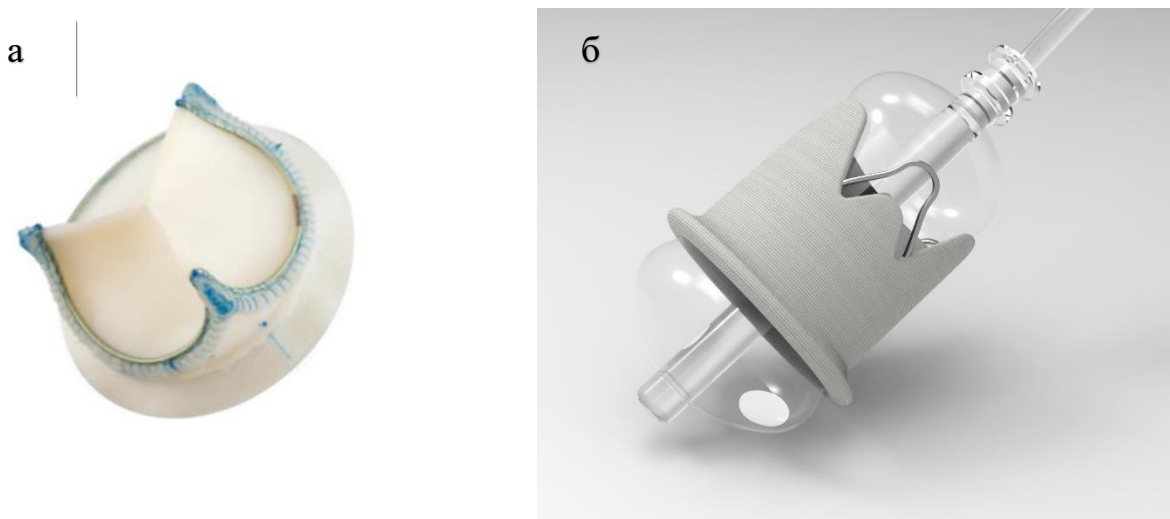
Первичное протезирование митрального клапана проводилось с использованием атриовентрикулярного биопротеза «ЮниЛайн» размером 26 мм и 28 мм (ЗАО «НеоКор», Россия). Биопротез (рисунок 24а) представляет собой

ксеноперикардальный створчатый аппарат, закрепленный на композитном полимерном каркасе с нитиновым усилением [44].

Хирургическое лечение проводилось на фоне ингаляционного наркоза. Индукция анестезии осуществлялась посредством введения пропофола в дозе 5 мг/кг. С целью миорелаксации использовался атракуриум безилат в дозе 50 мг. Далее осуществлялась интубация трахеи, катетеризация центральной вены и мочевого пузыря. Поддерживающая анестезия во время ИК 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 севофлюрана в концентрации 1,6 МАК. ИВЛ проводилась по полужакрытому контуру в режиме SIMV в условиях нормовентиляции.

Доступ к сердцу осуществлялся через левостороннюю торакотомию в 4-м межреберье. Подключение ИК проводилось путем канюляции нисходящей аорты артериальной канюлей 18 Fr, венозный отток осуществлялся путем канюляции ушка ПП однопросветной венозной канюлей размером 32 Fr. Холодовая кровяная кардиоплегия приводилась антеградно через канюляцию корня аорты. Митральные биопротезы «ЮниЛайн-26» и «ЮниЛайн-28» были имплантированы на 11 и 13 П-образных швах с прокладками, соответственно. Время ишемии миокарда составило 46-54 минут. Восстановление сердечной деятельности осуществляли дефибрилляцией. После окончания операции перевод на спонтанное дыхание произошел в течение 40-61 минуты после ушивания кожного разреза [44].

Второй этап, выполненный через четыре недели, включал повторное протезирование по методике «клапан-в-клапан» (рисунок 24б) с использованием разрабатываемого стентового протеза, внешний диаметр которого соответствовал внутреннему диаметру биопротеза «Юнилайн-26» [44].



а – клинический биопротез «ЮниЛайн-26» для атриовентрикулярной позиции, моделирующий условия дисфункции;

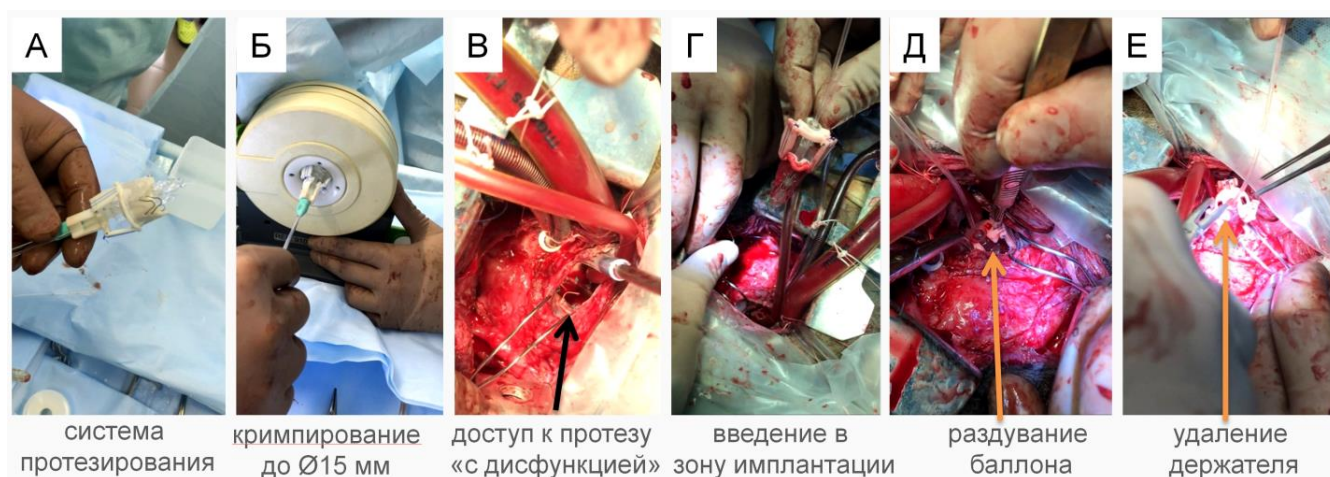
б – система повторного протезирования, кримпированная на баллоне

Рисунок 22 – Биопротезы, использованные в работе

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-26» – проводили подготовку системы репротезирования: на имплантационный держатель, к которому был подшит экспериментальный протез (рисунок 23А), монтировали дилатационный баллон и проводили кримпирование всей системы по аналогии с таковым процессом для TAVR (рисунок 23Б). После чего вводили систему репротезирования в область имплантации (рисунок 23В,Г), проводили дилатацию баллона до давления 4 атм. физиологическим раствором, используя стандартный шприц-индефлятор (рисунок 23Д). Затем снижали давление в баллоне, отсекали держатель и извлекали систему из операционного поля (рисунок 23Е). После чего завершали процедуру имплантации по стандартной методике – дезаэрацией полостей и ушиванием левого предсердия [44].

После обоих этапов животное переводили под наблюдение ветеринарного врача. Постоперационное сопровождение включало стандартную антибиотикотерапию (Цефуроксим), внутримышечное введение обезболивающего препарата (Кеторол) и подкожное введение гепарина.

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 интраоперационному протоколу, при первичном протезировании клапаном «ЮниЛайн» суммарное время наложения швов, прошивания манжеты и завязывания узлов составило 24-28 минут; общее время от момента левой атриотомии, протезирования митрального клапана и ушивания левого предсердия – 42–51 минута. Для случая повторного бесшовного протезирования время непосредственной имплантации стентового протеза, затраченное на введение системы в область имплантации и дилатацию баллона, составило 4-6 минут, а аналогичное общее время доступа к митральному клапану – 24–29 минут [44].



- 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 23 – Этапы повторного вмешательства по типу «клапан-в-клапан»,
 последовательно слева-направо [44]

7.3 Гемодинамическая характеристика имплантата «клапан-в-клапан»

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

- 1) после протезирования «ЮниЛайн» 26 мм на 1 сутки;
- 2) то же после повторного протезирования по типу «клапан-в-клапан» на 3 сутки;
- 3) после повторного протезирования по типу «клапан-в-клапан» в срок 6 месяцев после репротезирования БП.

Оба исследования проводили с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате ESAOTE (S.p.A., Италия) с секторным датчиком 2-4 МГц, поддерживающим режимы цветового доплеровского картирования, импульсно-волнового и непрерывно-волнового режимов. Для повышения достоверности оценку площади митрального клапана осуществляли на ЭхоКГ двумя способами – геометрически определяя границы внутреннего просвета (GOA), и с использованием стандартного расчетного метода (MVA) с помощью формулы 3:

$$MVA = \frac{220}{T_{1/2}}, \quad (3)$$

где $T_{1/2}$ – время полуспада максимального транспротезного градиента.

Таблица 31 – Характеристика трансмитрального потока и ЛЖ после первичной имплантации и репротезирования клапана на 3 сутки после операции

Показатель	Объект № 1		Объект № 2		Объект № 3	
	Первичный протез (размер 26)	Повторный протез	Первичный протез (размер 28)	Повторный протез	Первичный протез (размер 28)	Повторный протез
Планометрическая площадь МК, см ²	2,40	2,60	2,52	2,59	2,35	2,06
Расчетная площадь МК, см ²	2,59	2,56	2,65	2,49	2,93	1,94
Макс. транспротезный градиент, мм рт. ст.	18,8	22,2	4,7	18,6	8,3	11,7
Ср. транспротезный градиент, мм рт. ст.	7,5	7,7	2,9	10,0	5,1	5,9
Ср. линейная скорость кровотока, м/с	1,22	1,48	0,83	1,29	1,08	1,2
КДР ЛЖ, см	4,4	4,4	4,2	4,4	4,2	3,0
КСР ЛЖ, см	2,8	2,5	2,20	2,7	2,2	3,1
КДО ЛЖ, мл	74	85	53	82	61	45
КСО ЛЖ, мл	30	31	22	25	17	27
ФВ ЛЖ, %	60	57	66	59	77	64

Таблица 32 – Характеристика трансмитрального потока и ЛЖ после первичной имплантации и репротезирования клапана через 6 месяцев

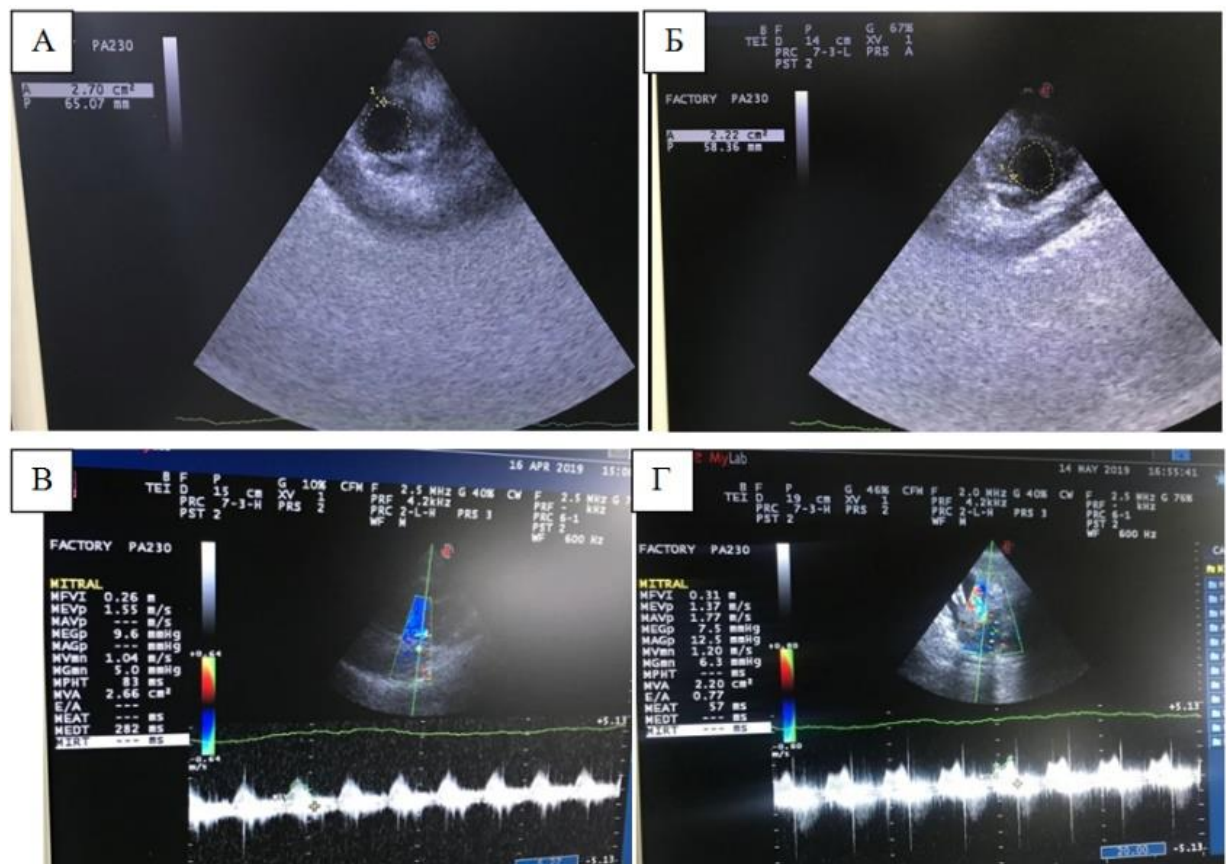
	Объект № 1		Объект № 2		Объект № 3	
	Первичный протез (размер 26)	Повторный протез	Первичный протез (размер 28)	Повторный протез	Первичный протез (размер 28)	Повторный протез
Планометрическая площадь МК, см ²	2,66	2,56	2,83	2,11	2,32	1,98
Расчетная площадь МК, см ²	2,88	2,88	2,39	3,03	2,26	1,76
Макс. транспротезный градиент, мм рт. ст.	1,8	23,7	5,93	21,8	8,4	11,3
Ср. транспротезный градиент, мм рт. ст.	0,9	7,5	2,9	9,0	4,8	6,3
Ср. линейная скорость кровотока, м/с	0,45	1,63	0,82	1,39	0,84	1,3
КДР ЛЖ, см	3,8	4,6	3,2	4,5	3,6	3,4
КСР ЛЖ, см	2,5	2,9	2,2	2,8	2,1	2,6
КДО ЛЖ, мл	62	97	62	95	65	48
КСО ЛЖ, мл	22	32	20	25	13	26
ФВ ЛЖ, %	65	67	71	58	72	62

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 минуты; общее время от момента левой атриотомии, протезирования митрального клапана и ушивания ЛП – 42 минуты. Для случая повторного бесшовного протезирования время непосредственной имплантации стентового протеза, затраченное на введение системы в область имплантации и дилатацию баллона составило 4 минуты, а аналогичное общее время доступа к митральному клапану – 24 минуты. Итого было показано сокращение времени данных этапов на 40 %. При имплантации баллонорасширяемого 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 [44].

Показано, что в результате репротезирования наблюдали незначительное изменение гемодинамики протеза: площади митрального клапана с 2,66-2,70 см² для каркасного «ЮниЛайн»-26 до 2,20-2,22 см² для системы «клапан-в-клапан»; максимальный транспротезный градиент вырос от 9,6 до 12,5 мм рт. ст.; средний транспротезный градиент от 5,0 до 6,3 мм рт. ст. (рисунок 24).

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» и «ЮниЛайн-28», что, в целом, сходится с гемодинамическими изменениями, полученными по ЭхоКГ.

Важно отметить, что экспериментальная модель животного позволила имплантировать в данном случае только наименьшие типоразмеры каркасного биопротеза «ЮниЛайн» для митральной позиции – 26 и 28 мм. Для больших и более клинически востребованных типоразмеров – 30, 32 мм стенозирующий эффект, а значит и снижение гемодинамики, будет значительно ниже, т.к. толщина каркаса и стенки экспериментального клапана составят также 1,5 мм, а геометрическая площадь отверстия протеза с «дисфункцией» значительно больше [44].



А, В – первичный протезированный митральный клапан каркасным биопротезом «ЮниЛайн» типоразмера 26 мм и,
Б, Г – повторное протезирования по типу «клапан-в-клапан»

Рисунок 24 – Результаты ЭхоКГ в первые сутки после процедуры имплантации [44]

Резюме

Таким образом, двухэтапный эксперимент на крупной животной модели подтвердил техническую осуществимость и гемодинамическую состоятельность бесшовного баллонорасширяемого биопротеза при повторной имплантации *in situ*, не выявив каких-либо структурных повреждений или кальциноза в отдаленный

период, что открывает реальные перспективы его клинической трансляции и дальнейшего снижения инвазивности повторных вмешательств на митральном клапане.

ГЛАВА 8 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Главы диссертационной работы отражают этапы анализа результатов оперативного лечения дисфункции биологических клапанов в митральной позиции, выполненные в НИИ КПССЗ за 23 года. НИИ КПССЗ обладает обширным опытом применения моделей БП клапанов сердца, консервированных ДЭЭ («Кемкор», «Перикор», «Юнилайн»), что позволяет формулировать собственные выводы об результатах применения данных типов протезов [60].

В настоящее время как за рубежом, так и в России не существует проблемы в определении показаний для протезирования клапанов сердца биологическими клапанами. На государственном уровне разработаны и приняты клинические рекомендации при КБС, которые несут рекомендательный или обязательный характер в зависимости от региона.

Митральная позиция функционирования протеза клапана, оказывает значимое гидродинамическое влияние на структуры протеза, особенно БП, что может приводить к их более быстрому износу по сравнению с аналогичным клапаном в аортальной позиции. Однако проведенные обширные исследования результатов применения различных моделей БП показали значимые отличия в течении послеоперационного периода от механических протезов: более низкий риск развития тромбоэмболических осложнений и более лояльный диапазон нарушений антикоагулянтной терапии. Часто развивающаяся ФП, атриомегалия при разных пороках МК ухудшает течение послеоперационного периода и увеличивает риск эмболий как при БП, так и при протезировании механическим протезом. Применение БП позволяет улучшить прогноз и уменьшить риск развития фатальных тромбоэмболических осложнений, что может быть одним из ключевых факторов, определяющих стратегию протезирования митрального клапана биологическим клапаном.

Краеугольным камнем в выборе типа протеза является возраст пациентов и наличие так называемой «серой зоны», в которой нет четкого определения, что

лучше – биологический или механический протез. В зарубежной практике традиционно предпочтение отдается механическим протезам у пациентов моложе 60–65 лет из-за высокой долговечности устройств, что позволяет избежать повторных вмешательств в течение длительного периода [138; 218]. Однако, учитывая развитие кардиохирургии, анестезиологического обеспечения и снижение риска при выполнении повторных операциях, следует обсуждать сдвиг парадигмы выбора протеза в серой зоне в сторону биопротезирования, тем самым снижая допустимый возраст пациентов реципиентов БП. Так в отечественной практике, где средний возраст пациентов с поражениями митрального клапана зачастую ниже европейского, использование биопротезов становится актуальным даже у относительно молодых пациентов. Это объясняется исследователями рядом факторов: ограниченная долговечность биопротезов компенсируется их меньшей тромбогенностью и более простым режимом наблюдения, что особенно важно при условии ограниченного доступа к специализированной помощи в России [9; 18].

Непосредственные результаты применения БП зависят от множества факторов, включая физическое состояние пациента, длительность искусственного кровообращения (ИК) и время пережатия аорты. У молодых пациентов, как правило, более выражена компенсаторная способность сердечно-сосудистой системы, что позволяет перенести длительные периоды ИК, однако, учитывая особенности биоматериала при использовании биопротезов, даже небольшое удлинение операций может способствовать развитию ишемии миокарда и, как следствие, повышению риска ранних осложнений. Исследования показали, что при более раннем возрасте пациентов можно добиться лучших непосредственных результатов за счёт оптимизации хирургической техники [301]. С другой стороны, у пациентов старшей возрастной категории даже незначительное увеличение времени ИК может приводить к большему числу послеоперационных осложнений.

Долгосрочные результаты в значительной степени зависят от характера протеза и возраста пациентов. В исследованиях, таких как Bourguignon E. et al. (2014), отмечается, что свобода от дисфункций биопротезов у пациентов младше 60 лет существенно ниже (примерно 39 % через 18 лет) по сравнению с пациентами

старшей возрастной группы (66 %). Это связано с более высоким уровнем физической активности, большим количеством динамических нагрузок на протез и более выраженной деградацией биоматериала в условиях длительного функционирования [301]. Следовательно, у молодых пациентов чаще возникает необходимость в повторных хирургических вмешательствах, что требует особого внимания при выборе первоначальной тактики.

Проведенный в нашем исследовании анализ применения биологических протезов клапанов сердца в хирургии митральных пороков выявил значимые различия между группами пациентов, которым имплантировались протезы разных поколений — «Кемкор/Перикор» (группа 1) и «Юнилайн» (группа 2). Эти различия отражают как эволюцию технологий создания биопротезов, так и изменение профиля пациентов, что в совокупности повлияло на клинические исходы. Анализ показал, что выбор типа биопротеза («Кемкор», «Перикор», «Юнилайн») и временной период имплантации существенно влиял на клинические исходы.

Пациенты до 2009 года (группа применения биопротезов «Кемкор/Перикор») были моложе (медиана возраста составляла 51 год), чаще имели ревматические пороки (70,6 %) и характеризовались более тяжелым исходным состоянием, что сопровождалось более высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности и высокой госпитальной летальностью (5,9 %). Это в целом соответствует эпидемиологической картине распространения и динамике снижения ревматизма и его осложнений в России в 1990-2000 годах [73]. В 80–90-е годы XX века в России наблюдалась положительная динамика в течении ревматической лихорадки. Смягчение клинических проявлений кардита улучшало прогноз заболевания, однако значительно усложняло его диагностику. По данным Госстатистики РФ, за пятилетний период (1999–2003 годы) общее количество больных ревматической лихорадкой и рецидивами заболевания уменьшилось на 28–30 %, а число впервые в жизни диагностируемых ревматических пороков сердца за этот период не снизилось, а даже возросло на 28 %. Формирование пороков сердца после первичного ревматизма в 80–90-е годы XX века встречалось

в 2,5 раза реже, и частота развития ревматических пороков сердца составляла в эти годы до 30 % [25].

В группе после 2009 года (группа «Юнилайн») наблюдалось увеличение возраста пациентов, рост доли дегенеративных (16,2 %) и ишемических (12,8 %) митральных пороков, а также сопутствующих заболеваний, что соответствует эпидемиологическим тенденциям, связанными со старением населения с увеличением продолжительности жизни и росту дегенеративных изменений клапанов сердца. Увеличение случаев артериальной гипертензии, ожирения и сахарного диабета II типа в мире также способствует развитию дегенеративных изменений сердечно-сосудистой системы [13; 222]. Повышение доступности медицинской помощи и улучшение методов визуализации также улучшили диагностику заболеваний сердечно-сосудистой системы на ранних стадиях заболевания. Несмотря на более тяжелый коморбидный исходный статус пациентов после имплантации БП «Юнилайн» (частота гипертонической болезни — 71,3 %, сахарного диабета — 14 %), госпитальная летальность оказалась ниже (4,7 % против 5,9 % у пациентов с БП «Кемкор/Перикор»). Это может быть связано с накоплением опыта и совершенствованием применяемых хирургических методик, улучшением послеоперационного ведения и оптимизацией конструкции БП [7].

Частота тяжёлой (II–III ст.) легочной гипертензии (ЛГ) при имплантации БП «Юнилайн» в 83,5 % случаев против 41,6 % в при имплантации «КемКор/Перикор» обусловлена несколькими взаимосвязанными факторами. Во-первых, пациенты группы «Юнилайн» были значительно старше (медиана возраста 68 [64; 71] года против 51 [41; 57] года, $p < 0,001$) и имели более высокие баллы риска по шкале EuroSCORE II, что традиционно ассоциируется с прогрессированием застойных явлений в малом круге кровообращения и развитием посткапиллярной ЛГ. Возрастная дегенерация митрального аппарата, встречающаяся в этой когорте чаще (16,2 % дегенеративных пороков против 2,4 % в группе «КемКор/Перикор»), приводит к длительной повышенной нагрузке на левое предсердие и, как следствие,

уменьшению эластичности лёгочных капилляров и росту давления в лёгочной артерии [227].

Во-вторых, в группе «Юнилайн» значительно чаще встречались сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (71,3 % против 24,7 %, $p < 0,001$), ишемическая болезнь сердца (12,5 % против 0,9 %, $p < 0,001$) и хроническая болезнь почек (20,2 % против 11,4 %, $p = 0,014$), создающие дополнительный кардиопульмональный стресс и способствующие развитию лёгочной гипертензии.

В целом 30-дневная (госпитальная) летальность по всей выборке составила 5,5 % ($n=35$), что сопоставимо с показателем 3,3 % операционной смертности в крупном французском исследовании Bourguignon T. et al. при замене митрального клапана биопротезом Carpentier-Edwards PERIMOUNT ($n=450$, средний возраст 68 лет) [301]. В нашей первой группе («КемКор/Перикор») летальность составила 5,9 % ($n=22$): доминировали острые сердечная (48 %) и полиорганная (16 %) недостаточности, а в 8 % случаев — сепсис; во второй группе («Юнилайн») — 4,7 % ($n=13$) с преобладанием полиорганной (38,4 %) и сердечной (15,3 %) недостаточности; единственный случай раннего тромбоза биопротеза показывает, что даже у новых устройств риск острого фатального осложнения остаётся минимальным [54]. Результаты согласуются с работами, демонстрирующими снижение частоты структурных дисфункций БП нового поколения. Например, в исследовании Forcillo J. et al. (2013) 15-летняя свобода от реопераций для ксеноперикардальных протезов составила 85 % [106], что близко к данным группы «Юнилайн». Однако более высокая госпитальная летальность в группе «КемКор/Перикор» (5,9 %) соответствует данным [52; 295], когда ограниченная долговечность БП требовала проведения повторных операций у молодых пациентов.

Из 605 выживших пациентов на амбулаторном этапе (94,5 % выписанных) за средний срок наблюдения $9,0 \pm 4,5$ лет (полнота 97,6 %) у 34,2 % ($n=207$) потребовалось повторное хирургическое вмешательство, а у 1,6 % ($n=10$) — эндоваскулярное репротезирование митрального клапана. Эти данные

коррелируют с тем, что к 18 годам после имплантации Carpentier-Edwards PERIMOUNT в митральной позиции у пациентов <60 лет лишь 39 % остаются свободны от структурной дисфункции, а в старшем возрасте – 66 % [82].

Анализ отдаленной выживаемости показал, что в группе «КемКор/Перикор» медиана времени до повторной операции составила 9,7 лет (95 % ДИ: 8,9–10,5), тогда как в группе «Юнилайн» медиана возраста не была достигнута ($p < 0,001$), что отражает более высокую устойчивость нового «Юнилайн» к преждевременной дисфункции. Представленные результаты созвучны наблюдениям COMMENCE Mitral Trial, где использование нового биоматериала для створчатого аппарата БП демонстрировала свободу от дисфункции в 98,7 % случаев к 5 годам [191].

При анализе отдалённой смертности (с учётом реопераций) в группе «Юнилайн» она составила 30,6 % ($n=175$), в группе «КемКор/Перикор» – 16,9 % ($n=43$). Более высокая доля кардиальных причин в группе «КемКор/Перикор» (46,7 % против 28,0 %) и снижение некардиальных смертей (13,3 % против 46,5 %) подчёркивают, что технические и конструктивные улучшения «Юнилайн» (гибкий композитный каркас, лазерный раскрой ксеноперикарда) способствуют не только снижению повторных операций, но и общей выживаемости. Актуарный показатель общей выживаемости к 10 годам составил 55,2 % в группе «КемКор/Перикор» и 72,4 % в группе «Юнилайн», что превышает 20-летнюю выживаемость ~16,9 % и подчеркивает преимущества «Юнилайн» в долгосрочной перспективе [301]. Структура отдаленной смертности также различалась: в группе «КемКор/Перикор» преобладали кардиальные причины, в группе «Юнилайн» — некардиальные вследствие более старшего возраста пациентов. Преимущества «Юнилайн» могут объясняться не только технологическими улучшениями, но и более тщательным отбором пациентов с учетом их коморбидного фона, а также улучшением диспансерного наблюдения этой группы пациентов [38].

Таким образом, наши данные подтверждают клинически значимое улучшение немедленных и отдалённых исходов при переходе от диэпоксипроцессированных ксеноаортальных клапанов «КемКор/Перикор» к современному ксеноперикардальному «Юнилайн» [1]. Это согласуется с общей

тенденцией к использованию биопротезов третьего поколения, демонстрирующих стабильную гемодинамику, низкую структуральную деградацию и лучшую выживаемость пациентов. Это подтверждает большую долговечность современных моделей БП, таких как «Юнилайн», что согласуется с данными различных исследований, где улучшение антикальциевой обработки биоматериалов повышает срок службы протезов [50; 100; 228; 266].

Проведённое исследование показало, что изменение «портрета пациентов», возрастных показаний для имплантации БП, а также технологические изменения в производстве клапанов меняют течение как периоперационного, так и отдаленного периода, что требует пересмотра подходов к определению показаний, техник и алгоритмов ведения пациентов с КБС [15]. Эволюция биопротезов и изменение «клинического портрета» пациентов приводят к улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения митральных пороков. Полученные результаты подчеркивают необходимость персонализированного подхода к выбору типа протеза с учетом возраста, этиологии порока, коморбидности и характеристик протезов при планировании хирургического вмешательства и прогнозировании исходов с учетом индивидуальных особенностей пациентов [28].

Несмотря на свои достоинства, биологический клапанный протез обладает одним существенным недостатком – ограниченным сроком службы, что в конечном итоге требует проведения повторной операции. Это обстоятельство делает его менее предпочтительным вариантом для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни, превышающей средний период функционирования протеза. Однако значительное число молодых пациентов отдают предпочтение именно биологическому протезированию, несмотря на потенциальную необходимость повторного вмешательства, учитывая его описанные преимущества [37]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества кардиоторакальных хирургов, выбор типа протеза должен в первую очередь основываться на пожеланиях информированного пациента.

Повторные хирургические вмешательства при дисфункции клапанов сердца характеризуются высоким уровнем риска периоперационных осложнений и увеличенной госпитальной смертностью. Согласно ряду исследований, при репротезировании аортального клапана в российских центрах уровень летальности в период пребывания в стационаре варьируется от 9 до 11% [56], а при повторном протезировании митрального клапана этот показатель может достигать 15%. Анализ зарубежной литературы демонстрирует, что при таких операциях госпитальная летальность находится в диапазоне от 4 до 15 % [181; 264; 299].

Проведенный в нашей работе анализ непосредственных результатов повторных операций при дисфункции биопротезов митрального клапана показал особенности операционного и раннего послеоперационного периодов. На протяжении исследуемого периода (с 1999 по 2022 год) выполнено 217 повторных операций у 207 пациентов, что составило 8 % от общего числа вмешательств с искусственным кровообращением. При этом пациенты имели медианный возраст 59 лет, с преобладанием женщин (61,8 %), а основным этиологическим фактором первичной патологии являлся ревматизм (78 % случаев). Интервал между первичной операцией и повторным вмешательством в среднем составил почти 8 лет, что указывает на достаточно длительный срок службы протезов до развития их дисфункции. Причинами повторного протезирования стали как дегенерация с кальцинозом (48,8 % случаев) и без кальциноза (23 % случаев), так и протезный эндокардит (26,3 %), что отражает разнообразие механизмов развития нарушения функции протеза.

Оперативный этап характеризовался применением различных тактик с целью оптимизации условий вмешательства. Применение превентивного периферического подключения искусственного кровообращения до рестернотомии, использованное у 39,6 % пациентов, позволило существенно сократить время работы на ИК и уменьшить время пережатия аорты. При этом наблюдалось статистически значимое снижение времени ИК (среднее значение 130 минут [111; 160] по сравнению с более длительными периодами в группах с менее оптимизированным протоколом) и пережатия аорты (95 минут [80; 110]). При

накоплении опыта операционной бригады отмечается тенденция к уменьшению этих показателей, что непосредственно связано с сокращением времени ишемии миокарда и снижением риска повреждения тканей.

По данным литературы, можно выделить 3 группы факторов, влияющих на исход повторного вмешательства: исходное клиническое состояние пациента, особенности хирургического этапа, большое влияние на исход операции оказывает экстренность повторного вмешательства и, соответственно, уровень предоперационной подготовки пациента [120; 270]. Плановое репротезирование при дисфункции биопротезов клапана безопаснее, чем экстренное, которое сопровождается значительно большей летальностью [275]. Сравнительно медленные темпы формирования дисфункций БП в отдаленном послеоперационном периоде (в отличие от острых тромбозов механических клапанов) обеспечивают определенный запас времени для транспортировки пациента в специализированный стационар и проведения необходимых медицинских обследований перед выполнением повторного хирургического вмешательства [120].

Пожалуй, самым важным фактором, определяющим исход реопераций, что и показывают большинство исследователей, является отсутствие функционального резерва у таких пациентов, как следствие этих и других факторов, повторные хирургические вмешательства на клапанах сердца связаны с более высокой послеоперационной летальностью, чем первичные операции, особенно, у пациентов, перенесших несколько операций [71; 120; 264; 270].

По результатам исследования, направленного на выявление факторов риска госпитальной летальности, были определены как модифицируемые, так и немодифицируемые факторы. К модифицируемым факторам отнесено время искусственного кровообращения. Среди немодифицируемых факторов выделены: исходная тяжесть состояния пациента, осложнения, связанные с рестернотомией, а также сопутствующие вмешательства на трикуспидальном клапане при повторной операции [30; 71]. Неожиданно традиционные факторы риска, такие как возраст, пол и тип используемого протеза, не оказали значительного влияния на смертность

в данном исследовании [242]. В результате внедрения чётких протоколов мониторинга и расширенной предоперационной оптимизации влияние традиционных демографических переменных (возраст, пол) и протез-специфичных факторов на раннюю летальность при повторных вмешательствах значительно снижается. Например, в относительно молодом возрасте (медиана 59 лет) запас физиологического резерва ещё достаточен; ключевым становится функциональный статус (NYHA, ЛГ), срочность операции и сопутствующая органная дисфункция, а также технические аспекты оперативного лечения (длительность ИК, сопутствующие процедуры) может объяснить отсутствие влияния возраста, в то время как эффективность коррекции и лечений осложнений могла компенсировать различия по полу. Это объясняет, почему в данном исследовании традиционные факторы не достигли статистической значимости.

Разработанная логистическая регрессионная модель для прогнозирования госпитальной смертности продемонстрировала отличную дискриминационную способность с площадью под кривой ROC 0,967 и объяснением 68,7 % вариации исходов. Эта модель может служить ценным инструментом для оценки индивидуального риска пациента и оптимизации периоперационных стратегий, что особенно важно для планирования и ведения пациентов перед операцией.

В ходе исследования было установлено, что на результаты репротезирования митрального клапана и возникновение осложнений после операции существенно влияет продолжительность искусственного кровообращения. Воздействие продолжительности ИК на летальность было исследовано во множестве работ, при этом степень выраженности связи варьировалась в зависимости от размера групп наблюдения и характера сопутствующих манипуляций при повторном протезировании клапанов сердца [72; 181; 271]. В исследовании Colkesen Y. et al. (2015) среднее время ИК при повторных операциях составило 90 минут, по сравнению с 71 минутой при первичных операциях, с ассоциацией с повышенной смертностью в одновариантном анализе [219]. Следует отметить, что продолжительность ИК и пережатия аорты является предиктором госпитальной летальности и при первичных операциях на клапанах сердца [48; 252]. Так,

исследования, такие как Salis S. et al. (2008), показывают, что увеличение времени ИК на каждые 30 минут увеличивает шансы летального исхода в 1,57 раза ($p < 0,0001$) [105], в нашей работе этот показатель был меньше и составлял 1,029 раза за 1 минуту повышения времени ИК.

При этом при анализе временных значений длительности этапов хирургических вмешательств (время ИК и пережатия аорты) в исследуемой группе, выявлена четкая тенденция их снижения, что связано с накоплением опыта выполнения повторных доступов хирургической бригадой.

Продолжительность ИК при повторном протезировании клапанов сердца существенно влияет на летальность через несколько ключевых механизмов, связанных как с физиологическими изменениями в организме, так и с особенностями самой операции. Прежде всего, длительное использование ИК активирует системную воспалительную реакцию, которая является одним из основных факторов, влияющих на исходы хирургических вмешательств. Day R.S. et al. (2005) описывают, как этот ответ может привести к полиорганной недостаточности и смерти, особенно при длительном ИК [125]. Этот процесс может привести к дисфункции жизненно важных органов, таких как легкие, почки и сердце, увеличивая вероятность послеоперационных осложнений и летального исхода. Продолжительность ИК коррелирует с уровнем воспалительных маркеров в крови, что связано с повышенным риском осложнений [64]. ИК провоцирует системный воспалительный ответ, известный как системный воспалительный ответный синдром (СВРС), который может привести к дисфункции жизненно важных органов. Этот процесс вызван контактом крови с искусственными поверхностями контура ИК, что активирует комплемент, коагуляцию и воспалительные пути.

ИК нарушает нормальный гемостаз, вызывая коагулопатию, которая включает потребление факторов свертывания, дисфункцию тромбоцитов и активацию фибринолиза. Bartoszko J. и Karkouti K. (2021) подчеркивают, что это увеличивает риск кровотечений и тромботических осложнений, особенно опасны при повторных операциях. Длительное воздействие ИК усиливает эти эффекты, что

может привести к массивным кровотечениям или тромбозам, способным стать причиной летального исхода [94]. При отключении от ИК сердце подвергается ишемии-реперфузии, что может вызвать оглушение миокарда, аритмию и снижение сердечной функции. De Hert S. и Moerman A. (2015) описывают, как этот процесс, опосредованный реактивными формами кислорода, перегрузкой кальция и воспалительными медиаторами, может привести к инфаркту миокарда или инсульту [126].

Необходимо отметить, что протективным фактором (улучшающим исход повторного вмешательства) стало только применение превентивного подключения ИК, что подтверждает результаты многих исследований, что раннее, превентивное подключение искусственного кровообращения через периферический доступ (феморальная/яремная канюляция) снижает частоту интраоперационных травм, объём кровопотерь, госпитальную смертность и улучшает долгосрочную выживаемость при повторных вмешательствах при дисфункции БП. Данная тактика обоснованно рассматривается в литературе как единственный технический протективный фактор, способный существенно улучшить исход повторных операций [201; 217; 221].

Длительность искусственного кровообращения представляет собой управляемый параметр хирургического вмешательства. Его сокращение может быть достигнуто за счет минимизации внутрисердечного этапа. К существующим методикам, позволяющих реализовать данный подход, относится, в частности, реимплантация протеза без 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. Речь идет о катетерных технологиях замещения митрального клапана при дисфункции биопротеза в этой позиции [72]. Однако эта технология применима не во всех случаях. В частности, её следует избегать при стенотических поражениях и мальформациях периферического сосудистого русла, при особенностях строения выводного отдела левого желудочка, создающих опасность его обструкции транскатетерным биопротезом и

прочих состояниях, делающих неоптимальной эту современную технологию. Именно поэтому в настоящее время значительная часть повторных процедур при дисфункциях биопротезов в митральной позиции осуществляются рутинным хирургическим путем с использованием искусственного кровообращения и кардиopleгии. В этих условиях основные усилия должны быть направлены на сокращение времени ишемии миокарда (операция без пережатия аорты) и искусственного кровообращения (сокращение времени внутрисердечного этапа).

Итак, из анализа материала, представленного в данной части диссертации, можно сделать вывод, что бинарная модель прогнозирования летального исхода обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью. Однако во всех представленных моделях общими и наиболее значимыми факторами риска являются два модифицируемых фактора – время искусственного кровообращения и ишемии миокарда. Воздействуя на эти факторы, можно улучшить результаты реопераций. Кроме того, становится очевидным, что потенциал улучшения этих показателей тесно связан с сокращением времени внутрисердечного этапа операции. Наиболее перспективным в этом плане является отказ от иссечения ранее имплантированного протеза с последующей имплантацией в его каркас нового. Это также снижает риск повреждения парапротезных структур.

Отдалённые исходы повторных вмешательств при дисфункции митрального биопротеза проанализированы у 184 пациентов, успешно выписанных из стационара. Медианная продолжительность наблюдения составила 5,26 года (IQR 2,70–8,15), причём 91 % больных сохраняли регулярный диспансерный контроль. Это обеспечивает высокую достоверность результатов, что важно для оценки долгосрочных исходов. Результаты представлены с использованием метода Каплана-Мейера для оценки выживаемости и модели Кокса для анализа факторов риска. Медиана выживаемости составила 9,59 лет (95 % доверительный интервал: 8,02 – 11,91 лет), что указывает на удовлетворительные долгосрочные исходы для данной группы пациентов и соответствует данным зарубежных исследователей [301]. Выживаемость значительно различалась по полу. У женщин медиана выживаемости составила 11,91 лет (95 % ДИ: 8,62 – ∞), что значительно выше, чем

у мужчин — 8,02 лет (95 % ДИ: 5,76 – 9,88), с $p = 0,017$. Отношение рисков (HR) для мужского пола составило 1,733 (нескорректированное) и 1,915 (скорректированное), что подчеркивает более высокий риск смертности у мужчин, что согласуется с данными ВОЗ по средней продолжительностью жизни общей популяции в России для мужчин – 59 лет и для женщин – 72,3 года [305].

Одной из возможных причин более высокого риска смертности у мужчин является гормональное влияние. Исследование Gersh F. et al. (2024) показало, что эстроген может оказывать защитное действие на сердечно-сосудистую систему, улучшая сосудистую функцию и снижая риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин, особенно в постменопаузальном возрасте, этот эффект может быть ослаблен, но все же сохранятся, что может объяснить их лучшие долгосрочные исходы. Мужчины, напротив, не имеют таких гормональных защитных механизмов, что может увеличивать их уязвимость к долгосрочным осложнениям после операций [141]. Кроме того, различия в генетической предрасположенности также могут играть роль в повышении риска. Например, мужчины могут иметь более выраженную склонность к атеросклерозу или другим сердечно-сосудистым заболеваниям, которые влияют на долгосрочную выживаемость после первичных кардиохирургических операций, где мужской пол показывает лучшие результаты [150].

Следует отметить, что в работе Johnston A. et al. (2019) показано, что женщины имеют, наоборот, более высокий риск краткосрочной смертности после кардиохирургических операций, но в долгосрочной перспективе их исходы могут быть лучше, особенно при операциях на клапанах [261]. Однако в нашей работе, фокусирующейся на повторных операциях, наблюдается обратная тенденция: мужчины имеют более высокий риск отдаленной смертности. Это может быть связано с особенностями популяции, такими как более молодой возраст женщин в когорте или различиями в типе операций. Например, исследование Seeburger J. et al. (2013) показывает, что при первичных операциях на митральном клапане мужчины имеют лучшие долгосрочные результаты, что контрастирует с данными диссертации для повторных операций [149].

Поведенческие различия, такие как соблюдение медицинских рекомендаций, участие в программах реабилитации и образ жизни, могут также играть роль в отдаленной смертности. Мужчины могут быть менее склонны к соблюдению послеоперационных рекомендаций, что может негативно сказаться на долгосрочных исходах. Например, меньшая приверженность к антикоагулянтной терапии или физической реабилитации может увеличить риск тромбозов или сердечной недостаточности, влияя на выживаемость [148].

Пациенты без легочной гипертензии имели медиану выживаемости 10,56 лет (95 % ДИ: 8,12 – 14,48), в то время как с легочной гипертензией — 8,30 лет (95 % ДИ: 5,45 – 10,45), с $p=0,002$. HR для легочной гипертензии составил 1,660 (нескорректированное) и 1,865 (скорректированное), что подтверждает ее негативное влияние на долгосрочные исходы, что согласуется с известными данными о влиянии легочной гипертензии на кардиохирургических пациентов [49; 220].

Пациенты без раннего послеоперационного синдрома полиорганной дисфункции имели медиану выживаемости 11,06 лет (95 % ДИ: 8,50 – 12,90), в отличие от 8,12 лет у пациентов с СПОН (95 % ДИ: 6,18 – 9,96), с $p=0,001$. ОШ для СПОН составил 1,537 (нескорректированное) и 1,622 (скорректированное), что подчеркивает важность предотвращения этого осложнения для улучшения долгосрочных исходов.

Разработанная модель пропорциональных рисков показала, что после репротезирования БП МК риск отдаленной смертности увеличивается в 1,924 раза для мужчин, в 1,883 раза для пациентов с легочной гипертензией и в 1,619 раза для пациентов с ранним послеоперационным СПОН. Эти данные подчеркивают, что долгосрочная выживаемость зависит от нескольких факторов, и модель Кокса позволяет количественно оценить их вклад.

Таким образом мужской пол, легочная гипертензия и СПОН являются независимыми предикторами повышенного риска смертности, что подчеркивает необходимость учета этих факторов при планировании лечения и отдаленного (диспансерного) наблюдения пациентов этой группы. При планировании

повторных операций необходимо учитывать пол пациента, наличие легочной гипертензии и риск развития СПОН для более точного прогнозирования исходов и принятия информированных решений. Это может включать обсуждение с пациентом потенциальных рисков, особенно для мужчин и пациентов с легочной гипертензией. Для пациентов с легочной гипертензией следует применять стратегии оптимизации состояния до операции, возможно, через медикаментозное лечение или другие вмешательства, чтобы снизить риск неблагоприятных исходов. Также необходимо акцентировать внимание на предотвращении раннего послеоперационного СПОН через оптимизацию периоперационного ухода, включая тщательную хирургическую технику, адекватную гемодинамическую поддержку и раннее выявление осложнений.

Таким образом, риск послеоперационной госпитальной летальности и отдаленной смертности при повторных операциях на клапанном аппарате сердца в настоящее время в большей степени зависит от исходного состояния пациента, коморбидного фона, чем от методики проведения хирургического вмешательства.

Операции репротезирования клапанов сердца с позиции анестезиолого-перфузиологического обеспечения представляют особый интерес. С одной стороны, это обусловлено сложностью и продолжительностью самого хирургического вмешательства с высокой вероятностью осложнений еще на этапе доступа, с другой – исходной тяжестью состояния пациентов ввиду нарушений внутрисердечной и системной гемодинамики [23].

Подключение искусственного кровообращения до повторной стернотомии позволяет заранее стабилизировать системную гемодинамику в условиях выраженных спаек, минимизировать кровопотерю и мгновенно возвращать кровь в сосудистое русло при фатальном ранении камер сердца либо крупных сосудов. Единственный возможный способ начать искусственное кровообращение до стернотомии – это подключение ИК посредством периферического доступа [23]. В этом плане наиболее предпочтительна канюляция бедренных сосудов – общей бедренной вены и артерии [199; 215; 219].

В проведённом исследовании применение превентивного подключения искусственного кровообращения (ИК) посредством периферической канюляции оказалось эффективным и оказало положительное влияние на операционные показатели при повторном протезировании митрального клапана. Так, согласно полученным данным, использование данной методики позволило существенно сократить время работы на аппарате ИК и время пережатия аорты, что, в свою очередь, уменьшило риск развития ишемических повреждений миокарда и других периоперационных осложнений. Сравнительный анализ показал, что у пациентов, у которых было выполнено превентивное подключение посредством трансфеморального доступа по методике Сельдингера [260], среднее время ИК составило 125,1 [107; 145] минут, что значительно меньше по сравнению с 144 [122; 165] минутами в группе стандартного подхода ($p=0,013$). Кроме того, время пережатия аорты было сокращено до 90,9 [85; 99] минут против 109,7 [90; 120] минут ($p=0,022$), что свидетельствует о более быстром восстановлении гемодинамики.

Эффективность превентивного подключения ИК подтверждается не только сокращением времени операции, но и снижением показателей госпитальной летальности, а также уменьшением частоты послеоперационных осложнений, таких как кровотечения, потребовавшие ревизии операционной раны, и необходимость установки трахеостомы из-за вторичной дыхательной недостаточности. Эти результаты находят отражение в зарубежных исследованиях, где отмечено, что оптимизация условий начала процедуры за счёт раннего установления ИК способствует снижению операционного стресса и уменьшению риска полиорганной недостаточности [199; 215; 219].

Используемая методика превентивного подключения ИК имеет как положительные, так и отрицательные стороны. К положительным аспектам следует отнести сравнительно безопасное проведение рестернотомии, комфортное для хирурга выполнение кардиолиза с минимизацией гемодинамических нарушений. Раннее подключение ИК и использование аппарата CellSaver позволяют минимизировать не только кровопотерю и гемодилюцию за счет

возврата крови и удаления кустодиола, но и нивелировать проявления системного воспалительного ответа, что способствует предупреждению дальнейшего прогрессирования уже имеющейся у данной категории пациентов СПОН. К отрицательным сторонам следует отнести раннюю тотальную гепаринизацию, что значительно повышает кровоточивость тканей еще на этапе хирургического доступа, однако мы не можем достоверно подтвердить увеличение суммарной кровопотери, так как вся кровь подвергалась аппаратной реинфузии и/или аспирировалась «коронарными» отсосами. Удлинение общего времени перфузии приводит к увеличению выраженности гемолиза, а в случае переканюляции на центральный доступ возникает дополнительная травматизация [19; 23].

Таким образом, применение превентивного подключения ИК, несмотря на отрицательные стороны, предоставляет значимые преимущества в повторном протезировании митрального клапана, позволяя создать оптимальные условия для проведения рестернотомии и снижения времени воздействия искусственного кровообращения. Данный подход повышает безопасность операции, улучшает ранние клинические исходы и, как показывают результаты исследования, может стать важным компонентом комплексной тактики лечения пациентов с дисфункцией биопротезов. Эти выводы подчеркивают необходимость дальнейших исследований и внедрения данного метода в стандартную клиническую практику для минимизации операционного риска.

Одним из вариантов методов лечения, применяемых в рамках комплекса мер по снижению периоперационных осложнений, является методика репротезирования «клапан-в-клапан», которая предусматривает установку нового протеза непосредственно в каркас ранее имплантированного биопротеза. Первые сообщения о клиническом применении данной техники, реализуемой при открытых операциях по репротезированию клапана сердца, были опубликованы Campanella C., Raffa H., Stassano P. и Geha A.S. в 1990-х годах. На начальном этапе применение данной методики носило характер единичных клинических случаев, что объяснялось ограниченными сроками наблюдения и недостаточным объемом данных для широкомасштабного применения. В 2001 году Geha A.S. представил

обновленные результаты исследования, в котором у 50 пациентов с периодом наблюдения до пяти лет было продемонстрировано, что техника «клапан-в-клапан» дает сопоставимые со «стандартными» методами репротезирования показатели и отсутствует протезно-пациентное несоответствие. В нашей работе представлен опыт применения данной методики у 18 пациентов с дисфункцией биопротеза митрального клапана и последующим клиническим наблюдением [42; 71].

В исследовании у пациентов первоначально использовались ксеноаортальные протезы «КемКор» и «ПериКор» диаметров 28, 30 и 32 мм, что после иссечения створок позволяло осуществлять имплантацию как ксеноперикардальных биологических клапанов «ЮниЛайн» размером 28 мм, так и механических протезов «МедИнж-2» и St. Jude Medical Masters 25 мм. При репротезировании биологического клапана проводилось полное иссечение внутренней биоткани каркаса для оптимального размещения нового устройства. Ограничением данного подхода является необходимость выбора нового биопротеза меньшего диаметра по сравнению с исходным. Фиксация механических протезов проводилась в супрааннулярном положении [71].

На момент выписки из стационара у пациентов, оперированных по классической методике, транспротезные градиенты БП оказались ниже, чем при методике «клапан-в-клапан»: среднее значение составило 5,3 мм рт. ст. и 5,7 мм рт. ст. ($p=0,03$), а пиковое значение – 13 мм рт. ст. против 15,6 мм рт. ст. ($p=0,01$). Это объясняется большей площадью эффективного отверстия (ЭПО) (2,4 см² против 2,0 см², $p=0,06$). Тем не менее показатели транспротезного потока и ЭПО протезов в обеих группах соответствовали допустимым значениям согласно рекомендациям American Society of Echocardiography [268], а их незначительные изменения в среднеотдаленном периоде (до 6 месяцев) не привели к ухудшению клинического состояния пациентов.

Полученные данные о процессе ремоделирования сердца в раннем и среднеотдаленном (до 6 месяцев) послеоперационном периоде согласуются с ранее опубликованными результатами применения биологических протезов «ЮниЛайн» и механических протезов «МедИнж-2» [70]. При сравнительном анализе

госпитального периода методика «клапан-в-клапан» продемонстрировала значительное сокращение времени искусственного кровообращения (125,1 [107; 145] минут против 144 [122; 165] минут, $p = 0,013$) и времени пережатия аорты (90,9 [85; 99] минут против 109,7 [90; 120] минут, $p = 0,022$) по сравнению с полным иссечением протеза, при этом различия в частоте послеоперационных осложнений не были статистически значимыми. Применение биологических клапанов для повторной имплантации позволяет сохранить преимущества биопротезирования в послеоперационном периоде и улучшить долгосрочный прогноз пациентов [71].

Методика повторного вмешательства по типу «клапан-в-клапан» имеет высокую ценность, так как обеспечивает удовлетворительные гемодинамические показатели при значительном сокращении времени операции. Использование стентовой технологии в данном подходе приводит к уменьшению эффективной площади просвета нового протеза на 21,6 % и повышению транспротезного градиента, однако эти изменения остаются в пределах допустимых норм. Одним из ключевых преимуществ такой методики является двукратное сокращение времени искусственного кровообращения, что существенно снижает риск послеоперационных осложнений. При выборе данного метода для конкретного пациента и хирургической команды необходимо учитывать не только объективные факторы (текущее состояние пациента, операционные риски, наличие сопутствующих заболеваний), но и субъективные аспекты, такие как опыт специалистов и доступные ресурсы. В целом, применение этого подхода и системы репротезирования представляется перспективным для улучшения результатов повторных операций на клапанном аппарате сердца [42; 55].

Проведённое экспериментальное исследование в диссертации подтвердило эффективность и перспективность новой модели баллонорасширяемого биопротеза для имплантации по методике «клапан-в-клапан». В рамках экспериментов на крупных животных была детально изучена техническая осуществимость установки нового протеза в каркас ранее имплантированного биопротеза, что позволило значительно сократить время искусственного кровообращения и время пережатия аорты по сравнению с традиционными методиками. Полученные данные показали,

что новая модель обеспечивает стабильные гемодинамические показатели, минимизирует риск травматизации сердечных тканей и демонстрирует высокую устойчивость к структурной деградации и кальцинозу [44].

Результаты применения нового биопротеза подтвердили его клиническую ценность – даже при соблюдении ряда ограничений (например, необходимости использования протеза меньшего размера, чем исходный) показатели транспротезного градиента и эффективной площади отверстия оставались в пределах допустимых норм, что согласуется с рекомендациями ведущих международных обществ [230; 266]. Кроме того, экспериментальное обоснование позволяет сделать вывод о снижении инвазивности процедуры и возможном уменьшении количества послеоперационных осложнений при операциях [44].

Таким образом, проведённое исследование по обоснованию разработанного протеза является важным шагом на пути оптимизации повторного протезирования митрального клапана, и полученные результаты открывают перспективы для дальнейшей клинической адаптации и внедрения новой методики, способствующей повышению безопасности и эффективности лечения пациентов с дисфункцией биопротезов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование отражает эволюцию комплексной хирургической программы лечения пациентов с дисфункцией биологических протезов митрального клапана, выполняемой в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении трёх десятилетий. Поэтапный переход от анализа долговечности ранних ксеноаортальных биопротезов к разработке малоинвазивных технологий реимплантации и созданию баллонорасширяемого клапана позволило сформировать целостную концепцию управления риском реопераций.

Исследование было выполнено как сплошное одноцентровое ретроспективное наблюдение и включало также экспериментальный этап. Клиническая часть охватывала период 1999–2021 гг. и основана на анализе 640 случаев первичного протезирования митрального клапана биологическими протезами и 217 повторных вмешательств по поводу их дисфункции. Средний возраст пациентов составил 59 лет, доля мужчин – около 40 %. Оценивались демографические и клинические характеристики, периоперационные параметры, непосредственные и отдаленные исходы.

При сравнительном анализе результатов первичных операций биопротезирования митрального клапана выявлена существенная зависимость долгосрочных исходов от модели имплантированного протеза. Так, применение современных ксеноперикардальных биопротезов третьего поколения (модель «Юнилайн») продемонстрировало значительно лучшую долговечность их службы и выживаемость пациентов по сравнению с более ранними диэпоксидобработанными ксеноаортальными протезами («КемКор/Перикор»). Медиана времени до возникновения структурной дисфункции и необходимости повторной операции в группе старых моделей составила около 9–10 лет, тогда как в группе с «Юнилайн» за период наблюдения не была достигнута ($p < 0,001$). Десятилетняя выживаемость пациентов с имплантированным протезом

«Юнилайн» достигала 72 %, что значительно выше, чем 55 % в группе «КемКор/Перикор». Эти данные отражают прогресс конструктивных и технологических улучшений биопротезов, обеспечивающих более стабильную гемодинамику, меньшую склонность к кальцификации и, как следствие, реже требующих реопераций. Таким образом, выбор более современной модели биопротеза позволил увеличить срок его функционирования и улучшить отдаленные исходы, что крайне важно для пациентов старшего возраста, являющихся основными кандидатами на биопротезирование.

Повторное протезирование митрального клапана при дисфункции биопротеза остается технически сложной и рискованной операцией. В исследованной группе госпитальная летальность при таких вмешательствах достигала 12 % при использовании стандартного подхода, что согласуется с данными литературы (9–15 %). Анализ факторов риска неблагоприятных исходов показал, что определяющее влияние на раннюю выживаемость оказывают не столько детали хирургической техники, сколько тяжесть исходного состояния пациента и развитие осложнений. К независимым предикторам госпитальной летальности отнесены: длительное время искусственного кровообращения, массивная кровопотеря с необходимостью повторной ревизии раны, острая почечная недостаточность, потребовавшая диализа, возникновение острой дыхательной недостаточности (необходимость трахеостомии), а также одновременное протезирование трикуспидального клапана. Наличие этих факторов достоверно повышало риск смерти в раннем послеоперационном периоде. В отдалённом наблюдении ключевыми прогностическими факторами снижения выживаемости стали мужской пол и наличие легочной гипертензии; отмечено также негативное влияние развития синдрома полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде на последующую выживаемость пациентов. Таким образом, риск при повторных вмешательствах преимущественно определяется характеристиками пациента и осложнениями, связанными с тяжелым течением послеоперационного периода.

В рамках исследования оценивались способы снижения периоперационных рисков при повторных вмешательствах. Установлено, что превентивное подключение искусственного кровообращения (периферическая канюляция) до выполнения повторной стернотомии позволяет существенно повысить безопасность операции. Применение данной тактики приводило к достоверному снижению частоты грозных интраоперационных осложнений, связанных с рассечением спаек и повреждением структур сердца, и обеспечивало снижение госпитальной летальности почти в три раза (с 12 % до 4 %, $p < 0,05$). Таким образом, предварительное установление экстракорпорального кровообращения при повторных операциях на сердце рекомендуется как эффективная превентивная мера. Кроме того, применение малоинвазивной методики «протез-в-протез» (клапан-в-клапан), заключающейся в имплантации нового клапанного протеза внутрь деградировавшего биопротеза, продемонстрировало удовлетворительные непосредственные результаты. Данная технология позволила избежать полного удаления старого протеза и тем самым сократить время ишемии и травматичность вмешательства, обеспечивая при этом адекватные гемодинамические показатели. В исследуемой группе внедрение подхода «клапан-в-клапан» ассоциировалось с улучшением послеоперационного течения у пациентов, подходящих для такого лечения.

Отдельный экспериментальный этап был посвящен обоснованию эффективности новой модели баллонорасширяемого биопротеза для митральной позиции. Разработанный протез предназначен для имплантации по принципу «клапан-в-клапан» при открытой операции, что потенциально позволяет объединить преимущества транскатетерной технологии с надежностью хирургической установки. В эксперименте на крупном животном (овце) проведена серия последовательных имплантаций данного протеза в митральное положение. Полученные результаты подтвердили работоспособность новой конструкции: имплантация прошла успешно с сокращением времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда по сравнению со стандартным протезированием, а гемодинамическая эффективность протеза оставалась на

высоком уровне. Через 1 год наблюдения экспериментальный биопротез обеспечивал удовлетворительные показатели транс-протезного кровотока (эффективная площадь отверстия около 2,2 см², средний градиент 6 мм рт. ст., максимальный градиент 12 мм рт. ст.), без признаков ухудшения функции. Эти данные свидетельствуют о перспективности применения баллонорасширяемых биопротезов в клинической практике для снижения травматичности и длительности повторных вмешательств на митральном клапане.

Важнейшими выводами работы являются подтверждение преимуществ современных биопротезов (улучшенная долговечность и выживаемость), необходимость учёта индивидуальных факторов риска (пол, легочная гипертензия и др.) при планировании повторных операций, а также эффективность внедрения новых хирургических стратегий (превентивное подключение искусственного кровообращения перед рестернотомией, методика «клапан-в-клапан») для повышения безопасности реопераций.

В результате систематизации и интерпретации данных, полученных в ходе проведённого исследования, представляется возможным сформулировать ключевые заключения и разработать комплекс практических рекомендаций, отражающих, на наш взгляд, актуальные принципы организации и выполнения повторных хирургических вмешательств у пациентов с приобретёнными пороками сердца с дисфункцией БП митрального клапана.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Одноцентровость исследования. Проведение исследования в рамках одного медицинского центра может ограничивать универсальность результатов, так как особенности техники, протоколов и уровня операционного опыта могут существенно различаться между различными учреждениями.

2. Ретроспективный характер анализа. Использование ретроспективной выборки связано с риском информационных и выборочных смещений, поскольку сбор данных основывается на ранее зафиксированных записях, что может привести к неполноте информации, отсутствию стандартных критериев оценки и неправильной интерпретации некоторых показателей.

3. Ограниченный объём выборки. Несмотря на включение 217 пациентов, статистическая мощность исследования может быть недостаточной для выявления редких осложнений или тонких различий в исходах между группами, что особенно актуально при анализе подгрупп пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. Несмотря на проспективный набор пациентов и предпринятые меры по балансировке конфаундеров, нельзя полностью добиться исключения прочих факторов, присущих ретроспективным исследованиям, которые могут быть связаны с изучаемыми факторами или исходами и приводить к искажению результатов исследования.

4. Гетерогенность популяции. В выборке присутствуют пациенты с различным возрастом, коморбидным фоном и степенью функциональной недостаточности, что может оказывать влияние на как немедленные, так и отдалённые результаты операции. Такая разнородность затрудняет проведение сравнительного анализа и может создавать дополнительные факторы-конфузы.

5. Ограниченность длительности наблюдения. Отсутствие данных о длительных отдалённых результатах (например, после 10–15 лет) снижает возможность полной оценки долговременной эффективности используемых

методик, особенно в контексте развития дисфункций биопротезов в митральной позиции.

6. Влияние региональных особенностей. Специфика организации здравоохранения региона (например, доступность специализированной помощи, особенности амбулаторного контроля и транспортировки пациентов) может оказывать дополнительное влияние на исходы операций, что затрудняет применение результатов в других регионах с иными условиями.

7. Ограничения экспериментальной части. Перенос результатов экспериментальных исследований, проведённых на животных, на клиническую практику сопряжён с неопределённостью, поскольку физиологические различия между моделями и людьми могут влиять на интерпретацию полученных данных.

8. Ограничение, связанное с отсутствием учета эффективности наблюдения пациентов после первой операции, отсутствие оценки адекватности медикаментозного сопровождения с позиции ХСН, ФП и иных заболеваний, течение которых может накладывать отпечаток на течение послеоперационного периода.

ВЫВОДЫ

1. Ксеноперикардальные диэпоксипроцессированные протезы «Юнилайн» демонстрируют лучшую отдаленную выживаемость (72,4 %), по сравнению с ксеноаортальными протезами «Кемкор/Перикор» (55,2 %) в сроке до 10 лет. Причиной дисфункции биологического протеза являются дегенеративный кальциноз (48,8 %), дегенерация биопротеза без кальциноза (23 %) и протезный эндокардит (26,3 %).

2. Факторами риска госпитальной летальности при операции репротезирования митрального клапана у пациентов с приобретенными пороками сердца являются: время искусственного кровообращения (ОШ=1,016, 95 % ДИ: 1,008 – 1,045, $p=0,001$), факт развития послеоперационного кровотечения (ОШ=32,786, $p=0,009$), острое поражение почек с потребностью в диализе (ОШ=16,573, $p<0,001$), дыхательная недостаточность с потребностью в трахеостоме (ОШ=17,380, $p<0,001$) и факт протезирования трикуспидального клапана (ОШ=3,616 95 % ДИ: 1,149 – 11,387, $p=0,039$).

3. Независимыми факторами риска смертельного исхода в отдаленном периоде (медиана наблюдения 5,26 [2,7; 8,15] лет) репротезирования митрального клапана являются мужской пол пациента (ОШ=1,733, ДИ 95 % 1,104 – 2,720, $p=0,017$), наличие легочной гипертензии (ОШ=1,660, 95% ДИ: 1,044 – 2,639, $p=0,032$) и развитие синдрома полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде (ОШ=1,537, 95 % ДИ: 0,957 – 2,467, $p=0,075$).

4. Применение превентивной периферической канюляции перед рестернотомией значительно снижает риск госпитальной летальности при репротезировании клапанов сердца в периоперационном периоде (ОШ=0,019, 95 % ДИ: 0,001 – 0,317, $p=0,006$), по сравнению с использованием стандартного подключения ИК после рестернотомии.

5. Использование методики «клапан-в-клапан» позволяет получить удовлетворительные непосредственные гемодинамические результаты на протезе (средний транспротезный градиент составил 5,2 [3,8; 7] мм рт. ст., пиковый транспротезный градиент – 12,0 [9,3; 17] мм рт. ст. и площадь эффективного отверстия протеза 1,95 [1,8; 2,0] см²), так и отдаленные до 4 лет (средний транспротезный градиент мм рт. ст. 4,1 [3,2; 8], пиковый транспротезный градиент 12,9 [7; 20] мм рт. ст., и эффективная площадь открытия – 2,1 [2,0; 2,4] см²).

6. Разработанная модель баллонорасширяемого протеза в эксперименте на животном позволяет получить удовлетворительные гемодинамические результаты в эксперименте до 1 года (площади системы «клапан-в-клапан» 2,20-2,22 см²; максимальный транспротезный градиент 12,5 мм рт. ст.; средний транспротезный градиент 6,3 мм рт. ст.).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики осложнений при выполнении операции репротезирования клапанов сердца следует использовать следующие подходы:

- При использовании проволочной пилы или обычной электрической желательно производить канюляцию бедренной артерии для экстренного возврата крови при возникновении крупных кровотечений.

- На весь период реоперации необходимо использовать наружные электроды для дефибриляции, которые удобны и не требуют проведения дополнительного кардиолиза для электроимпульсной терапии, что не исключает использование прямых электродов для электроимпульсной терапии, но требует проведения дополнительного кардиолиза.

- Кардиолиз необходимо выполнять в объеме, нужном только для канюляции аорты и камер сердца. Выполнение тотального или субтотального кардиолиза повышает риск травматизации сердца и развития кровотечения в периоперационном периоде. Выполнение тотального кардиолиза целесообразно выполнять только при выполнении сопутствующего аортокоронарного шунтирования и после начала искусственного кровообращения.

- При выраженном спаечном процессе в перикарде, особенно около ушка правого предсердия и нижней полой вены, необходимо выделение этих мест экстраперикардially с вскрытием правой плевральной полости, что снижает риск повреждения правых отделов сердца при кардиолизе.

- С целью минимизации поступления в кровоток тканевых активаторов системного воспалительного ответа, уменьшения травмирования форменных элементов крови, возникающего в процессе длительной работы коронарных отсосов, использовалась реинфузия крови посредством аппарата CellSaver.

2. В рамках повторных операций целесообразно использовать методику подключения периферического искусственного кровообращения до проведения рестернотомии. Данный подход позволяет снизить время работы на

искусственном кровообращении и уменьшить время пережатия аорты, что, в свою очередь, существенно снижает риск развития ишемических осложнений, травматизации сердца и сосудов, а также снижает госпитальную смертность (рисунок 25).

3. Целесообразно использовать методику «клапан-в-клапан» при выполнении повторных операций при дисфункциях биопротезов. Этот метод позволяет сократить время хирургического вмешательства, минимизировать риск травматизации при эксплантации биопротеза и обеспечить оптимальную гемодинамическую эффективность, что особенно важно для пациентов с тяжелыми сопутствующими патологиями. Условие выполнения данной методики наличие исходно биологического протеза диаметром 30–32 мм.



Рисунок 25 – Стратегия лечения дисфункции биологического протеза митрального клапан

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК – аортальный клапан
АКТ – антикоагулянтной терапии
АКШ – аортокоронарное шунтирование
БП – биологический протез
ВПС – врожденный порок сердца
ГБ – гипертоническая болезнь
ДИ – доверительный интервал
ДН – дыхательная недостаточность
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИК – искусственное кровообращение
КБС – клапанная болезнь сердца
КДР – конечно диастолический размер
КДР – конечно систолический размер
МК – митральный клапан
МП – механический протез
ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения
ОШ- отношение шансов
ПП- правое предсердие
ППС – приобретенные пороки сердца
РЧА – радиочастотная абляция
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ССТД – синдром соединительно-тканной дисплазии
ТК – трикуспидальный клапан
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧпЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ACC – Американская кардиологическая ассоциация

АНА – Американская ассоциация сердца

ESC – Европейское общество кардиологов

EuroSCORE II – Европейская система оценки риска оперативного вмешательства
(вторая версия)

NYHA ФК – функциональный класс по шкале New York Heart Association

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 25-летний опыт применения ксеноаортальных эпоксиобработанных биопротезов в хирургии митральных пороков / Ю. Н. Одаренко, С. Г. Кокорин, А. Н. Стасев [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2016. – №3. – С. 45–46.
2. Алиев, Ш.М. Повторные вмешательства в хирургии приобретенных пороков сердца после операции в условиях искусственного кровообращения : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.44 / Ш. М. Алиев. – : М., 2007. – 200 с.
3. Анализ 23-летнего опыта использования ксеноаортальных эпоксиобработанных биопротезов в хирургии митральных пороков сердца. исследование факторов реципиента с позиций влияния на развитие кальциевой дегенерации / Ю. Н. Одаренко, Н. В. Рутковская, Н. В. Рогулина [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – №4. – С. 17–25.
4. Астапов, Д.А. Биологические протезы при хирургическом лечении клапанных пороков сердца у взрослых больных : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.26 / Д. А. Астапов. – Новосибирск, 2012. – 361 с.
5. Барбараш, Л. С. Биопротезы клапанов сердца: проблемы и перспективы / Л. С. Барбараш, И. Ю. Журавлева. – Кемерово : Кемеровский полиграфкомбинат, 1995. – 400 с.
6. Барбараш, Л. С. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий / Л. С. Барбараш, И. Ю. Журавлева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2012. – №1. – С. 4–11.
7. Биологические протезы для сердечно-сосудистой хирургии – полувековая история и перспективы развития. / Ю. А. Кудрявцева, Е. А. Овчаренко, К. Ю. Клышников [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2024. – Т. 13, №1. – С. 196–210.

8. Биопротезы «КемКор» и «ПериКор» при хирургическом лечении пороков трикуспидального клапана / А. М. Караськов, И. И. Семенов, Д. А. Астапов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2009. – №1. – С. 11–16.
9. Биопротезы клапанов сердца в России: опыт трех клиник / Л. С. Барбараш, А. М. Караськов, Е. И. Семенова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – №2. – С. 21–26.
10. Бокерия, Л. А. Новые биологические материалы и методы лечения в кардиохирургии / Л. А. Бокерия, И. И. Каграманов, И. В. Кокшенев. – Москва : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. – 125 с.
11. Бокерия, Л. А. Применение углекислоты для профилактики воздушной эмболии при минимально инвазивных операциях на открытом сердце. / Л. А. Бокерия, И. И. Скопин, Б. Е. Нарсия // Бюллетень НЦССХ им. А.Н Бакулева РАМН «Сердечно сосудистые заболевания». – 2002. – Т. 3, №7. – С. 95–99.
12. Глотова, Н. И. Диагностика и лечение дисфункций искусственных клапанов сердца в митральной позиции : дис ... канд. мед. наук : 14.00.44 / Н. И. Глотова. – Новосибирск, 2004. – 179 с.
13. Десятилетняя динамика фенотипа пациентов, подвергшихся хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца: результаты одноцентрового регистра / И. Н. Ляпина, Е. В. Дрень, О. К. Кузьмина [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 66, №3. – С. 302–210.
14. Дземешкевич, С. Л. Биопротезы клапанов сердца: причины и патогенез кальцификации / С. Л. Дземешкевич // Биосовместимость. – 1984. – Т. 2, №4. – С. 165–168.
15. Динамика портрета пациентов с приобретенными митральными и аортальными пороками перед имплантацией биологических протезов клапанов сердца / О. К. Кузьмина, А. Н. Стасев, И. М. Тсентер [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2024. – Т. 13, №4. – С. 6–12.

16. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца / Т. В. Глушкова, Е. А. Овчаренко, Н. В. Рогулина [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №10. – С. 49–59.
17. Доклад «Об итогах Всероссийской переписи населения 2010 года» [Электронный ресурс]. – URL: https://gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/perepis_itogi1612.htm (01.08.2025)
18. Инфекционный эндокардит в структуре дисфункций биопротезов «КемКор» и «ПериКор» / Л. С. Барбараш, А. М. Караськов, И. И. Семенов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – №1. – С. 26–30.
19. Использование современных высокотехнологичных методов при выполнении повторных хирургических вмешательств у тяжелой категории пациентов. Клиническое наблюдение / А. Н. Стасев, Д. Л. Шукевич, Н. В. Рутковская [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – №3. – С. 85–90.
20. 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. Ю. Журавлева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 54, №2. – С. 12–19.
21. Клинико-морфологическое исследование причин дисфункций эпоксиобработанных ксеноаортальных биопротезов в митральной позиции / Л. С. Барбараш, В. В. Борисов, Н. В. Рутковская [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, №4. – С. 84–86.
22. Кокорин, С. Г. Экспериментально-клиническое обоснование новой модели ксеноаортального биопротеза в хирургии митрального порока : автореф. дис ... канд. мед. наук : 14.00.44 / С. Г. Кокорин. – Новосибирск, 1996. – 27 с.
23. Концепция пациент-ориентированного перфузионно-анестезиологического обеспечения при репротезировании клапанов сердца / Барбараш, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 10, №3. – С. 4.

24. Кудрявцева, Ю. А. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения / Ю. А. Кудрявцева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – №4. – С. 6–16.
25. Кузьмина, Н. Н. Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога. / Н. Н. Кузьмина, Л. Г. Мединцева, Б. С. Белов // rsp. – 2017. – Т. 55, №2. – С. 125–137.
26. Латыпов, А. К. Клинико-функциональная оценка биологических клапаносодержащих кондуитов в послеоперационном периоде у детей : дис ... канд. мед. наук : 14.00.44 / А. К. Латыпов. – Новосибирск, 2005. – 161 с.
27. Механическое напряжение в створках митрального клапана и биопротеза в митральной позиции. Влияние геометрии фиброзного кольца на величину напряжения створок / Л. А. Бокерия, И. И. Скопин, А. М. Сазоненков, Е. Н. Тумаев // Клиническая физиология кровообращения. – 2008. – №2. – С. 73–80.
28. Многократное использование биопротезов в хирургии рецидивного митрального порока. Клиническое наблюдение. / А. Н. Стасев, Ю. Н. Одаренко, С. Г. Кокорин [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 7, №4S. – С. 118–122.
29. Модель устройства для транскатетерной замены митрального биопротеза при его дисфункции / И. Ю. Журавлева, Д. В. Нуштаев, Т. В. Тимченко [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, №3. – С. 7–14.
30. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска репротезирования митрального клапана / А. Н. Стасев, И. К. Халивопуло, А. В. Шабалдин [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 11, №4. – С. 35–46.
31. Мьйо, С. Х. Повторные операции на клапанах сердца после операции в условиях искусственного кровообращения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / С. Х. Мьйо. – М., 2015. – 26 с.
32. Назаров, В. М. Дисфункции искусственных клапанов сердца : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.44 / В. М. Назаров. – Новосибирск, 2003. – 353 с.

33. Непосредственные результаты и оценка эффективности подключения искусственного кровообращения до рестернотомии при повторных вмешательствах по поводу дисфункции биологического протеза в митральной позиции / А. Н. Казанцев, Ю. В. Левадин, К. П. Черных [и др.] // Клиническая больница. – 2021. – № Т. 1, №29. – С. 34-42. – .
34. 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.
35. Опыт применения эпоксиобработанных биологических протезов при пороке митрального клапана у пациентов моложе 65 лет / Л. С. Барбараш, Н. В. Рогулина, Н. В. Рутковская [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 61, №2. – С. 114–122.
36. Опыт разработки системы повторного протезирования клапанов сердца / Е. А. Овчаренко, К. Ю. Клышников, А. Н. Стасев [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43, №4. – С. 78–90.
37. Особенности длительного ведения пациентки репродуктивного возраста после хирургической коррекции митрального клапана на фоне инфекционного эндокардита / Е. В. Дрень, И. Н. Ляпина, В. И. Ганюков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, №2S. – С. 5376.
38. Отдаленная эффективность обучающей программы для пациентов с протезами клапанов сердца в повышении приверженности к лечению и качества жизни / Кудрявцева Н.Г, Николенко Н.В., Сахарова О.И. [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 10, №4. – С. 13.
39. Отдаленные результаты протезирования митрального клапана биопротезами с различной обработкой: анализ частоты и причин дисфункций. / В. В. Соколов, Н. В. Поддубная, А. Э. Белова, М. Л. Семеновский // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2004. – №6. – С. 22–26.
40. Отечественный биологический протез нового поколения «Юнилайн» в хирургии митрального порока: первый опыт / А. М. Караськов, С. И.

- Железнев1, Н. В. Рогулина [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 59, №2. – С. 98–104.
41. Оценка дисфункции биопротезов клапанов сердца методом микрокомпьютерной томографии / Е. А. Овчаренко, К. Ю. Клышников, Т. В. Глушкова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, №3. – С. 15.
 42. 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: отчет о НИР (заключ.): 0546-2019-0002 /. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; рук. Кудрявцева Ю.А.; исполн.: Антонова Л.В., Евтушенко А.В., Понасенко А.В. и др. - Кемерово, 2022. - 412 с.
 43. Первый опыт использования трансатриального доступа для транскатетерной имплантации клапана пациентам с дисфункцией митрального биопротеза / А. В. Богачев-Прокофьев, Р. М. Шарифулин, Д. А. Астапов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, №8. – С. 4565.
 44. Первый опыт репротезирования митрального клапана с использованием системы бесшовной имплантации по методу «протез-в-протез»: двухэтапная имплантация на крупном животном / Л. С. Барбараш, К. Ю. Клышников, Б. Л. Хаес [и др.] // Бюллетень Экспериментальной Биологии И Медицины. – 2019. – Т. 168, №12. – С. 783–787.
 45. Повторное протезирование клапанов сердца: подходы и устройства (обзор литературы) / Клышников, Е. А. Овчаренко, А. Н. Стасев, Л. С. Барбараш // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, №2. – С. 3377.
 46. Повторные операции на клапанах сердца у больных с приобретенной патологией / Л. А. Бокерия, И. И. Скопин, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – №6. – С. 69–72.

47. Повторные хирургические вмешательства на клапанах сердца у взрослых пациентов / В. А. Иванов, С. Х. Мыйо, Е. П. Евсеев, Я. А. Айдамиров // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, №6. – С. 82-91.
48. Показатели смертности от приобретенных пороков сердца за 15-летний период в Российской Федерации и Соединенных Штатах Америки и анализ факторов, влияющих на их формирование. / В. Ю. Семенов, И. В. Самородская, В. Н. Ларина, Е. М. Андреев // Креативная кардиология. – 2017. – Т. 11, №3. – С. 235–46.
49. «Портрет» пациентов с легочной гипертензией на фоне приобретенного порока митрального Клапана сердца до хирургической коррекции / Ю. Е. Теплова, И. Н. Ляпина, В. А. Шалева [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, №2. – С. 83–88.
50. Применение аминодифосфоната для профилактики кальцификации эпоксиобработанных биопротезов / И. Ю. Журавлева, Т. В. Глушкова, А. В. Вереев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – №2. – С. 18–21.
51. Продолжительность искусственного кровообращения как предиктор ранних результатов после операции на сердце / Ю. В. Белов, К. Катков, И. А. Виокуров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – №5. – С. 4–9.
52. Протезирование митрального клапана биологическими протезами «КемКор» и «ПериКор»: отдаленные результаты / Д. А. Астапов, А. М. Карасков, И. И. Семенов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – №4. – С. 23–28.
53. Профилактика разрывов задней стенки левого желудочка при протезировании митрального клапана / В. М. Назаров, Ж. Ю. Всеволодович, Ж. С. Иванович [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 121, №6. – С. 35–40.
54. 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. – С. 49–54.

55. Разработка модели шкалы прогнозирования риска неблагоприятного исхода у пациентов, оперированных по поводу дисфункции диэпоксипроцессированных биопротезов в митральной позиции / О. Л. Барбараш, Ю. В. Левадин, Кутихин А.Г., [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13, №4. – С. 286-293.
56. Ранние осложнения и отсроченные результаты повторных операций на аортальном клапане. Опыт центра сердца университета Лейпцига (Германия) / С. А. Леонтьев, Н. В. Леонтьева, Я. Дмитриева [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, №3. – С. 4–12.
57. Результаты операций повторного протезирования клапанов сердца / А. П. Шкет, В. В. Шумовец, О. А. Юдина (Гончарова) [и др.] // Кардиология В Беларуси. – 2011. – Т. 6, №19. – С. 79–84.
58. Репротезирование клапанов сердца по методике “протез-в-протез” / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, Ю. А. Кудрявцева, Л. С. Барбараш // Кардиология. – 2016. – №11. – С. 73–80.
59. Росстат — Всероссийская перепись населения 2020 года. – URL: https://rosstat.gov.ru/vpn_popul (дата обращения: 31.01.2023).
60. Рутковская, Н. В. Кальций-ассоциированные дисфункции биопротезов клапанов сердца. Факторы реципиента : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Н. В. Рутковская. – Красноярск, 2016. – 40 с
61. Рутковская, Н. Биопротезирование клапанов сердца: реалии, проблемы, пути решения / Н. Рутковская, А. Стасев, Ю. Одаренко // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 6, №6. – С. 70–77.
62. Сердечно-сосудистая хирургия – 2021. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В. [и др.]. – М. : НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2022. – 322 с.
63. Сердечно-сосудистая хирургия – 2023. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В. [и др.]. – М. : НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2024. – 368 с.

64. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии / Л. А. Кричевский, Рыбаков В.Ю., Дворядкин А.А., Проценко Д.Н. // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – №3. – С. 94–102.
65. Современные высокотехнологичные методы обеспечения повторных оперативных вмешательств у тяжелой категории больных / Ю. Н. Одаренко, Д. Л. Шукевич, Н. В. Рутковская [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2016. – Т. 20, №1. – С. 62–67.
66. Соколов, В. В. Повторные операции после протезирования клапанов сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.41 / В. В. Соколов. – М., 1996. – 44 с
67. Сравнительная оценка минеральной плотности костной ткани реципиентов с сохранной функцией и кальциевой дегенерацией биопротезов клапанов сердца / Н. В. Рутковская, А. Н. Стасев, Н. В. Кондюкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №11. – С. 83–88.
68. Сравнительные результаты хирургического и транскатетерного (tavi) лечения аортального стеноза у больных старше 75 лет / Н. Л. Баяндин, А. Г. Кротовский, К. Н. Васильев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, №11. – С. 21–26.
69. Стасев, А. Н. Двадцатитрехлетний опыт репротезирования митрального клапана: ретроспективное одноцентровое исследование. / А. Н. Стасев, О. К. Кузьмина, О. Л. Барбараш // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2025. – Т. 67, №4. – С. 394–401.
70. Ультразвуковая оценка протезов МИКС, МЕДИНЖ-2, КемКор, ПериКор в митральной позиции / Н. В. Рогулина, И. Н. Сизова, Ю. Н. Одаренко [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – №1. – С. 44–49.
71. Халивопуло, И. К. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения дисфункции биологических протезов митрального клапана классическим методом и методом «протез-в-протез» с использованием PROPENSITY SCORE MATCHING / И. К. Халивопуло, Евтушенко А.В., А. Н. Стасев // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, №2. – С. 57–69.

72. Халивопуло, И. К. Хирургическое лечение дисфункций биологических протезов клапанов сердца в митральной позиции с применением технологии «клапан-в-клапан» (клинико-экспериментальное исследование) кровообращения : дис ... канд. мед. наук : 3.1.15 / И. К. Халивопуло. – Кемерово, 2024. – 122 с
73. Хирургическое лечение пациентов с приобретенными пороками сердца в Российской Федерации (1996–2020 гг.) / Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., И. Н. Ступаков [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 63, №6. – С. 485–503.
74. Шнайдер. Опыт лечения спонтанного разрыва задней стенки левого желудочка после замены митрального клапана. / Шнайдер, Шнейдер Ю.А., Цой М.Д., Антипов Г.Н., Исаев М.В., Михеев А.А., Созинова Е.С., Худеньких, Е.Е., Белов В.А., Астапов Д.А. // Кардиология. – 2017. – Т. 5, №57. – С. 85–90.
75. Экспериментальное обоснование конструкции протеза клапана сердца для имплантации по типу «протез-в-протез» / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, А. Н. Стасев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, №2. – С. 69–77.
76. 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. – 2018. – Т. 19, №4. – С. 61–69.
77. 5-Year Experience With Transcatheter Transapical Mitral Valve-in-Valve Implantation for Bioprosthetic Valve Dysfunction / A. Cheung, J. G. Webb, M. Barbanti [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61(17). – P. 1759–1766.
78. 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.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135(25). – P. e1159–e1195.

79. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / V. Falk, H. Baumgartner, J. J. Bax [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 52(4). – P. 616–664.
80. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / C. M. Otto, R. A. Nishimura, R. O. Bonow [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143(5). – P. e35–e71.
81. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / A. Vahanian, F. Beyersdorf, F. Praz [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 43(7). – P. 561–632.
82. A 25-year experience with Carpentier-Edwards Perimount in the mitral position / K. G. Ayegnon, M. Aupart, T. Bourguignon [et al.] // *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. – 2011. – Vol. 19(1). – P. 14–19.
83. A comparison of early redo surgery rates in Mosaic porcine and Perimount bovine pericardial valves / J. Webb, D. Parkin, K. Tøndel [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2018. – Vol. 54(4). – P. 724–728.
84. A protocol-driven approach to cardiac reoperation reduces mortality and cardiac injury at the time of resternotomy / D. J. LaPar, G. Ailawadi, D. A. Harris [et al.] // *Ann. Thorac. Surg*. – 2013. – Vol. 96(3). – P. 865–870; discussion 870.
85. Adult cardiac surgery report 2021: The annual report from the Registry of the National Institute of Cardiovascular Diseases / M. Hulman, P. Artemiou, B. Bezak [et al.] // *BLL*. – 2023. – Vol. 124(03). – P. 170–174.
86. Advanced Integrity Preservation Technology Reduces Bioprosthesis Calcification While Preserving Performance and Safety / A. B. De La Fuente, G. A. Wright, J. M. Olin [et al.] // *J Heart Valve Dis*. – 2015. – Vol. 24(1). – P. 101–109.
87. Adverse events during reoperative cardiac surgery: frequency, characterization, and rescue / E. E. Roselli, G. B. Pettersson, E. H. Blackstone [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2008. – Vol. 135(2). – P. 316–323, 323.e1–6.

88. Analysis of the Early Results of 693 Patients Undergoing Valvular Reoperation Between 1993 and 2011 / M. Erdem Toker, N. Çine, M. Taşar [et al.] // J Heart Valve Dis. – 2016. – Vol. 25(1). – P. 123–129.
89. Aortic valve periprosthetic leakage: anatomic observations and surgical results / G. De Cicco, R. Lorusso, A. Colli [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2005. – Vol. 79(5). – P. 1480–1485.
90. Aortic Valve Replacement With the Medtronic Mosaic Bioprosthesis: A 13-Year Follow-Up / M. Celiento, G. Ravenni, A. D. Milano [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 93(2). – P. 510–515.
91. Aronow, W. S. Osteoporosis, osteopenia, and atherosclerotic vascular disease / W. S. Aronow // aoms. – 2011. – Vol. 1. – P. 21–26.
92. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation / J. Hjortnaes, J. Butcher, J.-L. Figueiredo [et al.] // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31(16). – P. 1975–1984.
93. Bapat, V. N. Effect of valve design on the stent internal diameter of a bioprosthetic valve: a concept of true internal diameter and its implications for the valve-in-valve procedure / V. N. Bapat, R. Attia, M. Thomas // JACC Cardiovasc Interv. – 2014. – Vol. 7(2). – P. 115–127.
94. Bartoszko, J. Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass / J. Bartoszko, K. Karkouti // J Thromb Haemost. – 2021. – Vol. 19(3). – P. 617–632.
95. Biological artificial valve dysfunction – single-centre, observational echocardiographic study in patients operated on before age 65 years / M. Maciejewski, K. Piestrzeniewicz, A. Bielecka-Dabrowa, A. Walczak // Archives of Medical Science. – 2011. – Vol. 6. – P. 993–999.
96. Biological Characterization of Human Autologous Pericardium Treated with the Ozaki Procedure for Aortic Valve Reconstruction / C. Gardin, G. Morciano, L. Ferroni [et al.] // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10(17). – P. 3954.
97. Biomarkers of aortic bioprosthetic valve structural degeneration / E. Salaun, N. Côté, M.-A. Clavel, P. Pibarot // Curr Opin Cardiol. – 2019. – Vol. 34(2). – P. 132–139.

98. Bioprosthetic aortic valve durability in the era of transcatheter aortic valve implantation / E. Salaun, M.-A. Clavel, J. Rodés-Cabau, P. Pibarot // *Heart*. – 2018. – Vol. 104(16). – P. 1323–1332.
99. Bloomfield, P. Choice of heart valve prosthesis / P. Bloomfield // *Heart*. – 2002. – Vol. 87(6). – P. 583–589.
100. Bre, L. P. Prevention of Bioprosthetic Heart Valve Calcification: Strategies and Outcomes / L. P. Bre, R. McCarthy, W. Wang // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – .
101. Broom, N. D. The stress/strain and fatigue behaviour of glutaraldehyde preserved heart-valve tissue / N. D. Broom // *J Biomech.* – 1977. – Vol. 10(11/12). – P. 707–724.
102. Cannulation technique: femoro-femoral / A. J. C. Burrell, J. F. Ihle, V. A. Pellegrino [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2018. – Vol. 10(Suppl 5). – P. S616–S623.
103. Cardiac injury during re sternotomy does not affect perioperative mortality / P. I. Ellman, R. L. Smith, M. E. Girotti [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2008. – Vol. 206(5). – P. 993–997.
104. Cardiac reoperations in octogenarians: Do they really benefit?: Cardiac reoperations in octogenarians / H. Deschka, M. Machner, H. Welp [et al.] // *Geriatrics & Gerontology International*. – 2015. – Vol. 16(10). – P. 1138–1144.
105. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery / S. Salis, V. V. Mazzanti, G. Merli [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2008. – Vol. 22(6). – P. 814–822.
106. Carpentier-Edwards Pericardial Valve in the Aortic Position: 25-Years Experience / J. Forcillo, M. Pellerin, L. P. Perrault [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 96(2). – P. 486–493.
107. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: Clinical performance over 20 years / W. R. E. Jamieson, L. H. Burr, R. T. Miyagishima [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2005. – Vol. 130(4). – P. 994–1000.
108. Carpentier's reconstructive valve surgery: from valve analysis to valve reconstruction. Carpentier's reconstructive valve surgery / A. F. Carpentier, D. H.

- Adams, F. Filsoufi, M. Williams. – Maryland Heights, Mo : Saunders Elsevier, 2010. – 354 p.
109. Catastrophic hemorrhage on sternal reentry: still a dreaded complication? / F. M. Follis, S. B. Pett, K. B. Miller [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 68(6). – P. 2215–2219.
 110. Chen, W. Mechanism of efficacy of 2-amino oleic acid for inhibition of calcification of glutaraldehyde-pretreated porcine bioprosthetic heart valves / W. Chen, F. J. Schoen, R. J. Levy // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90(1). – P. 323–329.
 111. Chikwe, J. Prosthetic valve selection for middle-aged patients with aortic stenosis / J. Chikwe, F. Filsoufi, A. F. Carpentier // *Nat Rev Cardiol.* – 2010. – Vol. 7(12). – P. 711–719.
 112. Clinical Outcomes of Mitral Valve Reoperations in the United States: An Analysis of The Society of Thoracic Surgeons National Database / A. Kilic, M. A. Acker, T. G. Gleason [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2019. – Vol. 107(3). – P. 754–759.
 113. Clinical use of a new design stented xenograft heart valve prosthesis / G. A. Kaiser, W. D. Hancock, S. B. Lukban, R. S. Litwak // *Surg Forum.* – 1969. – Vol. 20. – P. 137–138.
 114. Cohn, L. H. Evolution of redo cardiac surgery: review of personal experience / L. H. Cohn // *J Card Surg.* – 2004. – Vol. 19(4). – P. 320–324.
 115. Comparable Outcomes for Transcatheter and Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement at a High Volume US Center / B. M. Jones, V. Kumar, S. T. Chiu [et al.] // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2022. – Vol. 66(2). – P. 467–474.
 116. Comparative performance of transcatheter aortic valve-in-valve implantation versus conventional surgical redo aortic valve replacement in patients with degenerated aortic valve bioprostheses: systematic review and meta-analysis / M. Gozdek, G. M. Raffa, P. Suwalski [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2018. – Vol. 53(3). – P. 495–504.
 117. Comparison between three types of stented pericardial aortic valves (Trivalve trial): study protocol for a randomized controlled trial / K. Azarnoush, B. Pereira, C. Dualé [et al.] // *Trials.* – 2013. – Vol. 14. – P. 413.

118. Comparison of Transfemoral versus Transsubclavian/Transaxillary access for transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis / W. Abusnina, A. Machanahalli Balakrishna, M. Ismayl [et al.] // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2022. – Vol. 43. – P. 101156.
119. Comprehensive Hemodynamic Comparison and Frequency of Patient-Prosthesis Mismatch between the St. Jude Medical Trifecta and Epic Bioprosthetic Aortic Valves / A. Yadlapati, J. Diep, M. Barnes [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2014. – Vol. 27. – P. 581–589.
120. Considerations for Reoperative Heart Valve Surgery / M. Marin-Cuartas, S. de Waha, D. Saeed [et al.] // *Struct Heart.* – 2022. – Vol. 7(1). – P. 100098.
121. Contemporary outcomes in reoperative mitral valve surgery / H. J. Mehaffey, R. B. Hawkins, S. Schubert [et al.] // *Heart.* – 2018. – Vol. 104(8). – P. 652–656.
122. Contemporary Outcomes of Repeat Aortic Valve Replacement: A Benchmark for Transcatheter Valve-in-Valve Procedures / T. Kaneko, C. M. Vassileva, B. Englum [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 100(4). – P. 1298–1304; discussion 1304.
123. Cribier, A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey / A. Cribier // *Archives of Cardiovascular Diseases.* – 2012. – Vol. 105(3). – P. 146–152.
124. David, T. E. Hancock II Bioprosthesis for Aortic Valve Replacement: The Gold Standard of Bioprosthetic Valves Durability? / T. E. David, S. Armstrong, M. Maganti // *Ann Thorac Surg.* – 2010. – Vol. 90(3). – P. 775–781.
125. Day, J. R. S. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass / J. R. S. Day, K. M. Taylor // *Int J Surg.* – 2005. – Vol. 3(2). – P. 129–140.
126. De Hert, S. Myocardial injury and protection related to cardiopulmonary bypass / S. De Hert, A. Moerman // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 29(2). – P. 137–149.
127. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020 / A. E. Kostyunin, A. E. Yuzhalin, M. A. Rezvova [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2020. – Vol. 9(19). – P. e018506.

128. Degenerative processes in bioprosthetic mitral valves in juvenile pigs / J. L. Honge, J. A. Funder, T. B. Pedersen [et al.] // *J Cardiothorac Surg.* – 2011. – Vol. 6. – P. 72.
129. Determinants of Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration / C. Nitsche, A. A. Kammerlander, K. Knechtelsdorfer [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2020. – Vol. 13(2). – P. 345–353.
130. Determinants of hospital mortality after repeat mitral valve surgery for rheumatic mitral valve disease / S. C. Albeyoglu, U. Filizcan, M. Sargin [et al.] // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2006. – Vol. 54(4). – P. 244–249.
131. Direct Complications of Repeat Median Sternotomy in Adults / M. Elahi, R. Dhannapuneni, R. Firmin, M. Hickey // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals.* – 2005. – Vol. 13(2). – P. 135–138.
132. Dobell, A. R. Catastrophic hemorrhage during redo sternotomy / A. R. Dobell, A. K. Jain // *Ann. Thorac. Surg.* – 1984. – Vol. 37(4). – P. 273–278.
133. Durability after aortic valve replacement with the Mitroflow versus the Perimount pericardial bioprosthesis: a single-centre experience in 2393 patients / P. H. Nielsen, V. Hjortdal, I. S. Modrau [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2016. – Vol. 49(6). – P. 1705–1710.
134. Durability of pericardial versus porcine aortic valves / G. Gao, Y. Wu, G. L. Grunkemeier [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44(2). – P. 384–388.
135. Early outcomes and hemodynamics after implantation of the Trifecta aortic bioprosthesis / H. Seo, Y. Tsutsumi, O. Monta [et al.] // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – Vol. 62(7). – P. 422–427.
136. Early Structural Valve Degeneration of Trifecta Bioprosthesis / S. Fukuhara, S. Shiomi, B. Yang [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2020. – Vol. 109(3). – P. 720–727.
137. Effect of ethanol and ether in the prevention of calcification of bioprostheses / M. Shen, A. Kara-Mostefa, L. Chen [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2001. – Vol. 71(5). – P. S413-416.
138. El Oakley, R. Choice of prosthetic heart valve in today's practice / R. El Oakley, P. Kleine, D. S. Bach // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117(2). – P. 253–256.

139. Eleid, M. F. Mitral Valve-in-Valve/Ring and Other Percutaneous Treatments of Surgical Failures / M. F. Eleid // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 60(3). – P. 415–421.
140. Endocarditis risk with bioprosthetic and mechanical valves: systematic review and meta-analysis / M. Anantha-Narayanan, Y. N. V. Reddy, V. Sundaram [et al.] // *Heart*. – 2020. – Vol. 106(18). – P. 1413–1419.
141. Estrogen and cardiovascular disease / F. Gersh, J. H. O’Keefe, A. Elagizi [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2024. – Vol. 84. – P. 60–67.
142. Evolução Tardia das Próteses Biológicas e Mecânicas em Posição Aórtica / L. V. R. Bruscky, C. Gun, A. I. D. O. Ramos, A. L. Moraes // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2021. – Vol. 117(1). – P. 28–36.
143. Extracorporeal circulation by peripheral cannulation before redo sternotomy: indications and results / N. Luciani, A. Anselmi, R. De Geest [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2008. – Vol. 136(3). – P. 572–577.
144. Fifteen-year results with the Hancock II valve: A multicenter experience / G. Rizzoli, S. Mirone, P. Ius [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2006. – Vol. 132(3). – P. 602–609.
145. Fishbein, G. A. Transcatheter aortic valve implantation: status and challenges / G. A. Fishbein, F. J. Schoen, M. C. Fishbein // *Cardiovascular Pathology*. – 2014. – Vol. 23(2). – P. 65–70.
146. Fluid mechanics of artificial heart valves / L. P. Dasi, H. A. Simon, P. Sucosky, A. P. Yoganathan // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2009. – Vol. 36(2). – P. 225–237.
147. Geha, A. S. Replacement of degenerated mitral and aortic bioprostheses without explantation / A. S. Geha, M. G. Massad, N. J. Snow // *Ann. Thorac. Surg*. – 2001. – Vol. 72(5). – P. 1509–1514.
148. Gender differences in illness behavior after cardiac surgery / M. Modica, M. Ferratini, R. Spezzaferri [et al.] // *J Cardiopulm Rehabil Prev*. – 2014. – Vol. 34(2). – P. 123–129.
149. Gender differences in mitral valve surgery / J. Seeburger, S. Eifert, B. Pfannmüller [et al.] // *Thorac Cardiovasc Surg*. – 2013. – Vol. 61(1). – P. 42–46.

150. Gender differences in outcomes following isolated coronary artery bypass grafting: long-term results / F. Nicolini, A. Vezzani, D. Fortuna [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 11(1). – P. 144.
151. German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery / A. Beckmann, A.-K. Funkat, J. Lewandowski [et al.] // *Thorac cardiovasc Surg*. – 2017. – Vol. 65(07). – P. 505–518.
152. Glaser, N. Late Survival After Aortic Valve Replacement With the Perimount Versus the Mosaic Bioprosthesis / N. Glaser, A. Franco-Cereceda, U. Sartipy // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 97(4). – P. 1314–1320.
153. Heart valve replacement with reinforced aortic heterografts. Technique and results / M. I. Ionescu, G. H. Wooller, W. Whitaker [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1968. – Vol. 56(3). – P. 333–350.
154. Hemodynamic comparison of second- and third-generation stented bioprostheses in aortic valve replacement / W. R. Jamieson, M. T. Janusz, J. MacNab, C. Henderson // *Ann. Thorac. Surg*. – 2001. – Vol. 71(5 Suppl). – P. S282-284.
155. Hemodynamic performance of the Medtronic Mosaic and Perimount Magna aortic bioprostheses: five-year results of a prospectively randomized study / M. J. Dalmau, J. M. Gonzalez-Santos, J. A. Blazquez [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2011. – Vol. 39(6). – P. 844–852.
156. Hemodynamically significant prosthesis-patient mismatch can be predicted and is associated with early prosthetic valve dysfunction in aortic bioprosthesis / R. Ronderos, M. T. Politi, M. C. Mahia [et al.] // *Echocardiography*. – 2021. – Vol. 38(6). – P. 814–824.
157. Hoffmann, G. Durability of bioprosthetic cardiac valves / G. Hoffmann, G. Lutter, J. Cremer // *Dtsch Arztebl Int*. – 2008. – Vol. 105(8). – P. 143–148.
158. Hwang, H.-Y. Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Survival after Mitral Valve Replacement: A Meta-analysis / H.-Y. Hwang, S.-H. Sohn, M.-J. Jang // *Thorac Cardiovasc Surg*. – 2019. – Vol. 67(7). – P. 538–545.

159. Iatrogenic circumflex coronary lesion in mitral valve surgery: case report and review of the literature / A. M. Grande, A. Fiore, M. Massetti, M. Viganò // *Tex Heart Inst J.* – 2008. – Vol. 35(2). – P. 179–183.
160. Identifying patients at particular risk of injury during repeat sternotomy: analysis of 2555 cardiac reoperations / C. B. Park, R. M. Suri, H. M. Burkhart [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2010. – Vol. 140(5). – P. 1028–1035.
161. Impact of Prosthesis-Patient Mismatch After Mitral Valve Replacement: A Propensity Score Analysis / H. Tsubota, G. Sakaguchi, R. Arakaki, A. Marui // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2021. – Vol. 33(2). – P. 347–353.
162. Impact of prosthesis-patient mismatch on late outcomes after bioprosthetic mitral valve replacement for mitral regurgitation / Y. Kitada, M. Arakawa, H. Okamura [et al.] // *J Artif Organs.* – 2022. – Vol. 25(2). – P. 132–139.
163. Impact of tricuspid regurgitation after redo valvular surgery on survival in patients with previous mitral valve replacement / N. Fukunaga, Y. Okada, Y. Konishi [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2014. – Vol. 148(5). – P. 1983–1988.
164. Impact of valve size, predicted effective and indexed effective orifice area after aortic valve replacement / S. Luthra, P. G. Malvindi, C. Olevano [et al.] // *J Card Surg.* – 2021. – Vol. 36(3). – P. 961–968.
165. 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.
166. Incidence and outcome of re-entry injury in redo cardiac surgery: benefits of preoperative planning / U. Imran Hamid, R. Digney, L. Soo [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2015. – Vol. 47(5). – P. 819–823.
167. Increased cellular expression of matrix proteins that regulate mineralization is associated with calcification of native human and porcine xenograft bioprosthetic heart valves / S. S. Srivatsa, P. J. Harrity, P. B. Maercklein [et al.] // *J Clin Invest.* – 1997. – Vol. 99(5). – P. 996–1009.

168. Initial Experience With a Percutaneous Approach to Redo Mitral Valve Surgery: Management and Procedural Success / C. Mukherjee, D. Holzhey, M. Mende [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2015. – Vol. 29(4). – P. 889–897.
169. Is the degeneration of aortic valve bioprostheses similar to that of native aortic valves? Insights into valvular pathology / D. Skowasch, M. Steinmetz, G. Nickenig, G. Bauriedel // *Expert Rev Med Devices*. – 2006. – Vol. 3(4). – P. 453–462.
170. Iung, B. Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease / B. Iung, A. Vahanian // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 30(9). – P. 962–970.
171. Jamieson, W. R. E. Reoperation for Bioprosthetic Mitral Structural Failure: Risk Assessment / W. R. E. Jamieson // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108(90101). – P. 98II–102.
172. Kim, K. M. Role of glutaraldehyde in calcification of porcine aortic valve fibroblasts / K. M. Kim, G. A. Herrera, H. D. Battarbee // *Am J Pathol*. – 1999. – Vol. 154(3). – P. 843–852.
173. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves / M. Ruel, A. Kulik, F. D. Rubens [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2004. – Vol. 25(3). – P. 364–370.
174. Law, A. Surgical referral in symptomatic mitral regurgitation: greater compliance with guidelines is needed† / A. Law, K.-L. Chan // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28(11). – P. 1281–1282.
175. Left ventricular rupture postmitral valve replacement: surviving a catastrophe / S. Bisoyi, J. Mohanty, R. Mohapatra, D. Nayak // *Ann Card Anaesth*. – 2015. – Vol. 18(1). – P. 87–90.
176. Li, K. Y. C. Bioprosthetic Heart Valves: Upgrading a 50-Year Old Technology / K. Y. C. Li // *Front Cardiovasc Med*. – 2019. – Vol. 6. – P. 47.
177. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves / R. Shetty, P. Pibarot, A. Audet [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest*. – 2009. – Vol. 39(6). – P. 471–480.

178. Long-Term Outcomes of Bioprosthetic Valves in the Mitral Position: A Pooled Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Individual Patient Data / M. Koulouroudias, M. Di Mauro, G. Chiariello [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2024. – Vol. 221. – P. 64–73.
179. Long-term outcomes of isolated mechanical versus bioprosthetic mitral valve replacement in different age groups of propensity-matched patients / S. Rokui, B. Gottschalk, D. Peng [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2024. – Vol. 66(1). – P. ezae245.
180. Long-term results of the Mitroflow aortic pericardial bioprosthesis in over 800 patients: limited durability and mechanisms of dysfunction† / F. Ius, J. Schulz, M. Roumieh [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2017. – Vol. 52(2). – P. 264–271.
181. Looking Back to Look Forward: What to Expect in a Redo Surgery for a Bioprosthesis Replacement / I. Giambuzzi, G. Bonalumi, G. Ballan [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11(23). – P. 7104.
182. Mazine, A. Early failure of aortic bioprostheses: what are the mechanisms? / A. Mazine, S. Verma, B. Yanagawa // *Curr Opin Cardiol.* – 2019. – Vol. 34(2). – P. 173–177.
183. MDCT prior to median re-sternotomy in cardiovascular surgery: our experiences, infrequent findings and the crucial role of radiological report / T. Valente, G. Bocchini, G. Rossi [et al.] // *BJR.* – 2019. – Vol. 92(1101). – P. 20170980.
184. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement / A. B. Goldstone, P. Chiu, M. Baiocchi [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2017. – Vol. 377(19). – P. 1847–1857.
185. Mechanical or biological heart valve for dialysis-dependent patients? A meta-analysis / K.-Y. Chi, M.-H. Chiang, Y.-N. Kang [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2022. – Vol. 163(6). – P. 2057-2071.e12.
186. Mechanical prosthetic heart valves: Quality of anticoagulation and thromboembolic risk. The observational multicenter PLECTRUM study / D. Poli, E. Antonucci, V. Pengo [et al.] // *International Journal of Cardiology.* – 2018. – Vol. 267. – P. 68–73.

187. Mechanical versus bioprosthetic mitral valve replacement in patients <65 years old / T. Kaneko, S. Aranki, Q. Javed [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – Vol. 147(1). – P. 117–126.
188. Mechanical vs Biologic Valves: Our Modern Day Conundrum / T. M. Sundt, H. V. Schaff, E. G. Soltesz [et al.] // Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2016. – Vol. 28(2). – P. 404–417.
189. Mechanisms of the in vivo inhibition of calcification of bioprosthetic porcine aortic valve cusps and aortic wall with triglycidylamine/mercapto bisphosphonate / H. S. Rapoport, J. M. Connolly, J. Fulmer [et al.] // Biomaterials. – 2007. – Vol. 28(4). – P. 690–699.
190. Meta-analysis of transfemoral TAVR versus surgical aortic valve replacement / S. Arora, S. R. Vaidya, P. D. Strassle [et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. – 2018. – Vol. 91(4). – P. 806–812.
191. Mid-term outcomes of the COMMENCE trial investigating mitral valve replacement using a bioprosthesis with a novel tissue / D. A. Heimansohn, C. Baker, E. Rodriguez [et al.] // JTCVS Open. – 2023. – Vol. 15. – P. 151–163.
192. Milburn, K. Valve-in-valve implantations: is this the new standard for degenerated bioprostheses? Review of the literature / K. Milburn, V. Bapat, M. Thomas // Clin Res Cardiol. – 2014. – Vol. 103(6). – P. 1–13.
193. Miller, J. D. Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms / J. D. Miller, R. M. Weiss, D. D. Heistad // Circ Res. – 2011. – Vol. 108(11). – P. 1392–1412.
194. Minimally invasive right lateral thoracotomy without aortic cross-clamping: an attractive alternative to repeat sternotomy for reoperative mitral valve surgery / R. Umakanthan, M. R. Petracek, M. Leacche [et al.] // J. Heart Valve Dis. – 2010. – Vol. 19(2). – P. 236–243.
195. Mini-thoracotomy in redo mitral valve surgery: safety and efficacy of a standardized procedure / F. Prestipino, R. D'Ascoli, Á. Nagy [et al.] // J Thorac Dis. – 2021. – Vol. 13(9). – P. 5363–5372.

196. Mitral and tricuspid valve replacement with frame-mounted aortic heterografts / A. Carpentier, P. Blondeau, B. Laurens [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1968. – Vol. 56(3). – P. 388–394.
197. Mitral Paravalvular Leak: Clinical Implications, Diagnosis and Management / I. Cruz-Gonzalez, P. Antunez-Muiños, S. Lopez-Tejero, P. L. Sanchez // JCM. – 2022. – Vol. 11(5). – P. 1245.
198. Mitral valve periprosthetic leakage: Anatomical observations in 135 patients from a multicentre study / G. De Cicco, C. Russo, A. Moreo [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2006. – Vol. 30(6). – P. 887–891.
199. Mitral valve prosthesis choice in patients <70 years: A systematic review and meta-analysis of 20 219 patients / B. Yanagawa, J. Lee, M. Ouzounian [et al.] // J Card Surg. – 2020. – Vol. 35(4). – P. 818–825.
200. Mitral valve replacement with aortic heterografts in humans / M. I. Ionescu, G. H. Wooler, D. R. Smith, V. A. Grimshaw // Thorax. – 1967. – Vol. 22(4). – P. 305–313.
201. Modern practice and outcomes of reoperative cardiac surgery / B. A. Kindzelski, F. G. Bakaeen, M. Z. Tong [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2022. – Vol. 164(6). – P. 1755-1766.e16.
202. Molnár, A. Á. Cellular Senescence, Aging and Non-Aging Processes in Calcified Aortic Valve Stenosis: From Bench-Side to Bedside / A. Á. Molnár, D. Pásztor, B. Merkely // Cells. – 2022. – Vol. 11(21). – P. 3389.
203. Morales, D. Is resternotomy in cardiac surgery still a problem? / D. Morales, E. Williams, R. John // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2010. – Vol. 11(3). – P. 277–286.
204. Multivariate analysis of risk factors for hospital mortality in valvular reoperations for prosthetic valve dysfunction / C. M. de Almeida Brandão, P. M. A. Pomerantzeff, L. R. Souza [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2002. – Vol. 22(6). – P. 922–926.

205. Murzi, M. Is a minimally invasive approach for re-operative mitral valve surgery superior to standard re sternotomy? / M. Murzi, M. Solinas, M. Glauber // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2009. – Vol. 9(2). – P. 327–332.
206. Must the mitral valve always be removed during prosthetic replacement? / C. Campanella, C. F. Hider, A. J. Duncan, P. Bloomfield // *Ann Thorac Surg.* – 1990. – Vol. 49(1). – P. 167–168.
207. Network Meta-Analysis Comparing the Short- and Long-Term Outcomes of Alternative Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement / S. Ranka, S. Lahan, A. K. Chhatriwalla [et al.] // *Cardiovasc Revasc Med.* – 2022. – Vol. 40. – P. 1–10.
208. New, S. E. P. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification / S. E. P. New, E. Aikawa // *Circ Res.* – 2011. – Vol. 108(11). – P. 1381–1391.
209. Newton, S. What type of valve replacement should be used in patients with endocarditis? / S. Newton, S. Hunter // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* – 2010. – Vol. 11(6). – P. 784–788.
210. Noorani, A. Valve-in-valve procedure: importance of the anatomy of surgical bioprostheses / A. Noorani, R. Attia, V. Bapat // *Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2014. – Vol. 2014(0). – P. mmu020–mmu020.
211. 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.] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2012. – Vol. 14(5). – P. 575–579.
212. Outcomes of Early Mitral Valve Reoperation in the Medicare Population / K. Kwedar, C. McNeely, A. Zajarias [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2017. – Vol. 104(5). – P. 1516–1521.
213. Oxyphospholipids in Cardiovascular Calcification / A. Chignon, V. Bon-Baret, M.-C. Boulanger [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2021. – Vol. 41(1). – P. 11–19.

214. 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.
215. Patient prosthesis mismatch affects short- and long-term outcomes after aortic valve replacement / T. Walther, A. Rastan, V. Falk [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2006. – Vol. 30(1). – P. 15–19.
216. Pericardial tissue for cardiovascular application: an in-vitro evaluation of established and advanced production processes / L. Grefen, F. König, M. Grab [et al.] // *J Mater Sci Mater Med.* – 2018. – Vol. 29(11). – P. 172.
217. Peripheral vs. Central Cannulation in Cardiac Reoperations: Technical Considerations and Outcomes / E. C. Ata, K. Erkanli, M. Ö. Ulukan [et al.] // *Braz J Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 35(4). – P. 420–426.
218. Pibarot, P. Prosthetic Heart Valves Selection of the Optimal Prosthesis and Long-Term Management / P. Pibarot, J. G. Dumesnil // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119(7). – P. 1034–1048.
219. Predictors of in-hospital mortality following redo cardiac surgery: Single center experience / Y. Colkesen, I. Coskun, M. Cayli, O. Gulcan // *Interv Med Appl Sci.* – 2015. – Vol. 7(3). – P. 102–107.
220. Predictors of Outcome in Patients with Pulmonary Hypertension Undergoing Mitral and Tricuspid Valve Surgery / E. P. Kew, V. Caruso, J. Grapsa [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2023. – Vol. 59(6). – P. 1103.
221. Preoperative Arterial and Venous Cannulation in Redo Cardiac Surgery: From the Safety and Cost-effectiveness Points of View / Y. Yildiz, M. O. Ulukan, K. Erkanli [et al.] // *Braz J Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 35(6). – P. 927–933.
222. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017 / T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, U. H. Panton // *Cardiovascular Diabetology.* – 2018. – Vol. 17(1). – P. 83.

223. Prevention of Bioprosthetic Heart Valve Calcification by Ethanol Preincubation Efficacy and Mechanisms / N. Vyavahare, D. Hirsch, E. Lerner [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95(2). – P. 479–488.
224. Prosthesis-patient mismatch following aortic and mitral valves replacement - A comprehensive review / A. Joury, A. Duran, M. Stewart [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2022. – Vol. 72. – P. 84–92.
225. Prosthetic heart valve selection in women of childbearing age with acquired heart disease: a case report / L. Barbarash, N. Rutkovskaya, O. Barbarash [et al.] // *J Med Case Reports*. – 2016. – Vol. 10(1). – P. 51.
226. Prosthetic valve endocarditis: predictors of early outcome of surgical therapy. A multicentric study / N. Luciani, E. Mossuto, D. Ricci [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 52(4). – P. 768–774.
227. Pulmonary Hypertension in Mitral Regurgitation / H. Patel, M. Desai, E. M. Tuzcu [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3(4). – P. e000748.
228. Radical polymerization-crosslinking method for improving extracellular matrix stability in bioprosthetic heart valves with reduced potential for calcification and inflammatory response / G. Guo, L. Jin, W. Jin [et al.] // *Acta Biomater*. – 2018. – Vol. 82. – P. 44–55.
229. Rahimtoola, S. H. Choice of prosthetic heart valve for adult patients / S. H. Rahimtoola // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 41(6). – P. 893–904.
230. Rahimtoola, S. H. Choice of Prosthetic Heart Valve in Adults An Update / S. H. Rahimtoola // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55(22). – P. 2413–2426.
231. Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves With Echocardiography and Doppler Ultrasound / W. A. Zoghbi, J. B. Chambers, J. G. Dumesnil [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2009. – Vol. 22(9). – P. 975–1014.
232. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese

- Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging / P. Lancellotti, P. Pibarot, J. Chambers [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2016. – Vol. 17(6). – P. 589–590.
233. Redo mitral valve replacement using the valve-on-valve method / S. Miyairi, M. Koide, Y. Kunii [et al.] // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. – 2015. – Vol. 23(6). – P. 707–709.
234. Re-do mitral valve replacement using the valve-on-valve technique: a case report / Y. Tamura, T. Kawata, Y. Kameda, S. Taniguchi // *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. – 2005. – Vol. 11(2). – P. 125–127.
235. Redo mitral valve surgery following prior mitral valve repair / A. Kilic, M. R. Helmers, J. J. Han [et al.] // *J Card Surg*. – 2018. – . – P. jocs.13944.
236. Redo sternotomy for cardiac reoperations using peripheral heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits without systemic heparinization: technique and results / A. K. Singh, G. Stearns, A. Maslow [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2011. – Vol. 25(2). – P. 347–352.
237. Redo surgery risk in patients with cardiac prosthetic valve dysfunction / M. Maciejewski, K. Piestrzeniewicz, A. Bielecka-Dąbrowa [et al.] // *aoms*. – 2011. – Vol. 2. – P. 271–277.
238. Redo Valvular Surgery in Elderly Patients / M. Maganti, V. Rao, S. Armstrong [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 87(2). – P. 521–525.
239. Reintervention After Aortic Valve Replacement: Comparison of 3 Aortic Bioprostheses / K. Y. Lam, B. Koene, N. Timmermans [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 110(2). – P. 615–621.
240. Reoperation on prosthetic heart valves. An analysis of risk factors in 552 patients / D. G. Husebye, J. R. Pluth, J. M. Piehler [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1983. – Vol. 86(4). – P. 543–552.
241. Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk / G. Rizzoli, C. Guglielmi, G. Toscano [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 1999. – Vol. 16(1). – P. 74–80.

242. Reoperations for Valve Surgery: Perioperative Mortality and Determinants of Risk for 1,000 Patients, 1958–1984 / B. W. Lytle, D. M. Cosgrove, P. C. Taylor [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1986. – Vol. 42(6). – P. 632–643.
243. Reoperative Mitral Surgery Versus Transcatheter Mitral Valve Replacement: A Systematic Review / A. Sengupta, F. Yazdchi, S. L. Alexis [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2021. – Vol. 10(6). – P. e019854.
244. Reoperative mitral valve surgery in the UK: 20-year trends and early outcomes / L. J. Rogers, T. Dong, R. Kota [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2025. – . – P. 133602.
245. Reoperative mitral valve surgery via sternotomy or right thoracotomy: A propensity-matched analysis / N. C. Patel, J. M. Hemli, K. Seetharam [et al.] // *J Card Surg*. – 2019. – . – P. jocs.14170.
246. Reoperative surgery for degenerated aortic bioprostheses: predictors for emergency surgery and reoperative mortality / P. R. Vogt, H. Brunner-LaRocca, P. Sidler [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2000. – Vol. 17(2). – P. 134–139.
247. Reoperative Surgical Aortic Valve Replacement Versus Transcatheter Valve-in-Valve Replacement for Degenerated Bioprosthetic Aortic Valves / J. I. Ejiofor, M. Yammine, M. T. Harloff [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 102(5). – P. 1452–1458.
248. Repeat heart valve surgery: Risk factors for operative mortality / J. M. Jones, H. O’Kane, D. J. Gladstone [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2001. – Vol. 122(5). – P. 913–918.
249. Repeat sternotomy: no longer a risk factor in mitral valve surgical procedures / M. Ghoreishi, M. Dawood, G. Hobbs [et al.] // *Ann. Thorac. Surg*. – 2013. – Vol. 96(4). – P. 1358–1365.
250. Retention of bioprosthetic valve annulus in mitral prosthetic replacement / H. Paterson, A. Jacob, C. Campanella [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 1993. – Vol. 7(10). – P. 511–513.
251. Retrograde arterial perfusion, not incision location, significantly increases the risk of stroke in reoperative mitral valve procedures / G. A. Crooke, C. F. Schwartz, G.

- H. Ribakove [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2010. – Vol. 89(3). – P. 723–729; discussion 729–730.
252. Risk of reoperation for mitral bioprosthesis dysfunction / N. Jaussaud, V. Gariboldi, D. Grisoli [et al.] // *J Heart Valve Dis.* – 2012. – Vol. 21(1). – P. 56–60.
 253. Routine presternotomy extracorporeal circulation for redo surgery / T. Yamamoto, S. Saito, A. Matsuura [et al.] // *Nagoya J Med Sci.* – 2019. – Vol. 81(4). – P. 549–555.
 254. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery / J. Nissinen, F. Biancari, J.-O. Wistbacka [et al.] // *Perfusion.* – 2009. – Vol. 24(5). – P. 297–305.
 255. Saleh, H. Z. Using the reciprocating saw for resternotomy / H. Z. Saleh // *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2013. – Vol. 21(2). – P. 547–549.
 256. Santana, O. Minimally Invasive Mitral Valve Replacement Using the Valve-in-valve Technique / O. Santana, F. A. Tarrazzi, J. Lamelas // *Innovations (Phila.)*. – 2009. – Vol. 4(4). – P. 221–224.
 257. Schoen, F. J. Cardiac Valve Prostheses: Pathological and Bioengineering Considerations / F. J. Schoen // *J Cardiac Surgery.* – 1987. – Vol. 2(1). – P. 65–108.
 258. Schoen, F. J. Calcification of Tissue Heart Valve Substitutes: Progress Toward Understanding and Prevention / F. J. Schoen, R. J. Levy // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2005. – Vol. 79(3). – P. 1072–1080.
 259. Second and third cardiac valve reoperations: factors influencing death and long-term survival / M. E. Toker, E. Eren, M. Guler [et al.] // *Tex Heart Inst J.* – 2009. – Vol. 36(6). – P. 557–562.
 260. Seldinger, S. I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique / S. I. Seldinger // *Acta radiol.* – 1953. – Vol. 39(5). – P. 368–376.
 261. Sex Differences in Long-Term Survival After Major Cardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study / A. Johnston, T. G. Mesana, D. S. Lee [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8(17). – P. e013260.

262. Sezai, A. Selection of Prosthetic Valve and Evidence—Need for the Development of Japan's Own Guidelines / A. Sezai, M. Shiono // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 21(4). – P. 305–313.
263. Short- and mid-term outcomes after redo surgical valve replacement / P. Sadeghi, A. Hosseinsabet, R. Mohseni-Badalabadi [et al.] // *Eur J Med Res*. – 2025. – Vol. 30. – P. 305.
264. Short- and mid-term outcomes after redo surgical valve replacement / P. Sadeghi, A. Hosseinsabet, R. Mohseni-Badalabadi [et al.] // *Eur J Med Res*. – 2025. – Vol. 30. – P. 305.
265. Short-term results of repeat valve replacement: a predictive factor analysis / S. Beurtheret, V. Gariboldi, H. Feier [et al.] // *J Heart Valve Dis*. – 2010. – Vol. 19(3). – P. 326–332.
266. Simionescu, D. T. Prevention of calcification in bioprosthetic heart valves: challenges and perspectives / D. T. Simionescu // *Expert Opin Biol Ther*. – 2004. – Vol. 4(12). – P. 1971–1985.
267. Sivakumar, K. Transcatheter closure of paravalvular mitral prosthetic leak with resultant hemolysis / K. Sivakumar, J. Shahani // *Int J Cardiol*. – 2007. – Vol. 115(1). – P. e39-40.
268. Standardized Definitions for Bioprosthetic Valve Dysfunction Following Aortic or Mitral Valve Replacement / P. Pibarot, H. C. Herrmann, C. Wu [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 80(5). – P. 545–561.
269. Superimposition of a Mechanical Valve on an Impacted Aortic Bioprosthesis / H. Raffa, K. Al-Ibrahim, A. A. Sorefan, L. Narayanan // *Tex Heart Inst J*. – 1991. – Vol. 18(3). – P. 199–201.
270. Surgical Complexity and Outcome of Patients Undergoing Re-do Aortic Valve Surgery / R. Greco, M. Muretti, J. Djordjevic [et al.] // *Open Heart*. – 2020. – Vol. 7(1). – P. e001209.
271. Surgical factors and complications affecting hospital outcome in redo mitral surgery: insights from a multicentre experience / F. Onorati, A. Perrotti, D. Reichart [et al.]

- // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2016. – Vol. 49(5). – P. e127–e133.
272. Surgical treatment of paravalvular leak: Long-term results in a single-center experience (up to 14 years) / M. Taramasso, F. Maisano, P. Denti [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2015. – Vol. 149(5). – P. 1270–1275.
 273. Suture obliteration of the circumflex coronary artery in three patients undergoing mitral valve operation. Role of left dominant or codominant coronary artery / R. Virmani, P. K. Chun, J. Parker, H. A. McAllister // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1982. – Vol. 84(5). – P. 773–778.
 274. Takkenberg, J. J. M. Biological valves: is durability really the bottle neck? / J. J. M. Takkenberg // Heart. – 2010. – Vol. 96(21). – P. 1691–1692.
 275. The decreasing risk of reoperative aortic valve replacement: Implications for valve choice and transcatheter therapy / R. Mahboubi, M. Kakavand, E. G. Soltesz [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2023. – Vol. 166(4). – P. 1043-1053.e7.
 276. The impact of prosthesis–patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years / S. J. Head, M. M. Mokhles, R. L. J. Osnabrugge [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33(12). – P. 1518–1529.
 277. The Mosaic bioprosthesis in the aortic position: 17 years' results / B. Gansera, A. Hapfelmeier, K. Brandl [et al.] // The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. – 2014. – Vol. 62(1). – P. 26–34.
 278. The prognosis of infective endocarditis treated with biological valves versus mechanical valves: A meta-analysis / E. Tao, L. Wan, W. Wang [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12(4). – P. e0174519.
 279. The St Jude Medical Trifecta aortic pericardial valve: Results from a global, multicenter, prospective clinical study / J. E. Bavaria, N. D. Desai, A. Cheung [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – Vol. 147(2). – P. 590–597.

280. Thiene, G. Anticalcification strategies to increase bioprosthetic valve durability / G. Thiene, M. Valente // *J. Heart Valve Dis.* – 2011. – Vol. 20(1). – P. 37–44.
281. Thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with prosthetic heart valves at third level care center. What have we learned? / F. F. Sánchez-Medina, O. Valenzuela-Antelo, L. C. Valenzuela-Molina [et al.] // *GMM.* – 2023. – Vol. 159(3). – P. 210–218.
282. 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.
283. Tomita, K. The threadwire saw: a new device for cutting bone / K. Tomita, N. Kawahara // *J Bone Joint Surg Am.* – 1996. – Vol. 78(12). – P. 1915–1917.
284. Towards Global Benchmarking: the 4th European Association for Cardiothoracic Surgery Adult Cardiac Surgery Database Report. / B. Bridgewater, J. Gummert, R. Kinsman, P. Walton. – Henley-on-Thames: Dendrite Clinical Systems Ltd, 2010. – 240 p.
285. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): Valve design and evolution / J. P. Fanning, D. G. Platts, D. L. Walters, J. F. Fraser // *International Journal of Cardiology.* – 2013. – Vol. 168(3). – P. 1822–1831.
286. Transcatheter Aortic Valve Implantation Within Degenerated Aortic Surgical Bioprostheses / J. G. Webb, M. J. Mack, J. M. White [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2017. – Vol. 69(18). – P. 2253–2262.
287. Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Implantation for Patients With Degenerative Surgical Bioprosthetic Valves / D. Dvir, M. Barbanti, J. Tan, J. G. Webb // *Current Problems in Cardiology.* – 2014. – Vol. 39(1). – P. 7–27.
288. 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. B. Ribeiro [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143(2). – P. 104–116.
289. Transcatheter Mitral Valve Replacement for Degenerated Bioprosthetic Valves and Failed Annuloplasty Rings / S.-H. Yoon, B. K. Whisenant, S. Bleiziffer [et al.] //

- Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70(9). – P. 1121–1131.
290. Transcatheter or Surgical Replacement for Failed Bioprosthetic Aortic Valves / J. H. Tran, S. Itagaki, Q. Zeng [et al.] // JAMA Cardiol. – 2024. – Vol. 9(7). – P. 631–639.
 291. Transcatheter valve-in-valve implantation versus redo surgical aortic valve replacement in patients with failed aortic bioprostheses / M. Silaschi, O. Wendler, M. Seiffert [et al.] // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2017. – Vol. 24(1). – P. 63–70.
 292. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients / C. R. Smith, M. B. Leon, M. J. Mack [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364(23). – P. 2187–2198.
 293. Treatment of Obstructive Thrombosed Prosthetic Heart Valve / G. Huang, H. V. Schaff, T. M. Sundt, S. H. Rahimtoola // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62(19). – P. 1731–1736.
 294. Trzeciak, P. Major Hemorrhagic and Thromboembolic Complications in Patients with Mechanical Heart Valves Receiving Oral Anticoagulant Therapy / P. Trzeciak, M. Zembala, L. Poloński // The Heart Surgery Forum. – 2010. – Vol. 13(2). – P. E80–E85.
 295. Twenty-year results of the Hancock II bioprosthesis / M. A. Borger, J. Ivanov, S. Armstrong [et al.] // J. Heart Valve Dis. – 2006. – Vol. 15(1). – P. 49–55; discussion 55–56.
 296. Ultrasound guidance for arterial (other than femoral) catheterisation in adults / R. L. Flumignan, V. F. Trevisani, R. D. Lopes [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2021. – Vol. 10(10). – P. CD013585.
 297. Ultrasound guidance versus landmark method for peripheral venous cannulation in adults / M. Tada, N. Yamada, T. Matsumoto [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2022. – Vol. 12(12). – P. CD013434.

298. Valve-in-valve replacement of primary tissue valve failure of bovine pericardial valve minor / M. Tateishi, M. Koide, Y. Kunii [et al.] // *Kyobu Geka*. – 2006. – Vol. 59(1). – P. 61–64.
299. Valve-in-valve transcatheter mitral valve replacement versus redo-surgical mitral valve replacement for degenerated bioprosthetic mitral valves: A systematic review and meta-analysis / M. M. Nasir, S. Amir, A. Shahid [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2024. – Vol. 415.
300. Valve-on-valve technique for replacement of degenerated tricuspid bioprosthetic valve without explantation / H. Midorikawa, K. Satou, T. Ogawa, S. Hoshino // *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2006. – Vol. 54(2). – P. 81–84.
301. 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.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol. 148(5). – P. 2004-2011.e1.
302. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount aortic valve in patients aged 50–65 years / T. Bourguignon, P. Lhommet, R. El Khoury [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2016. – Vol. 49(5). – P. 1462–1468.
303. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age / M. Ruel, V. Chan, P. Bédard [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116(11 Suppl). – P. I294-300.
304. Vesely, I. Transcatheter valves: a brave New World / I. Vesely // *J Heart Valve Dis*. – 2010. – Vol. 19(5). – P. 543–558.
305. WHO “Life expectancy and Healthy life expectancy” [Электронный ресурс]. – URL: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.688> (14.08.2025).