

УДК 616.12-089:617.34

**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. ОДАРЕНКО¹, Н. В. РУТКОВСКАЯ¹, Н. В. РОГУЛИНА¹, А. Н. СТАСЕВ¹,
С. Г. КОКОРИН¹, Е. С. КАГАН², Л. С. БАРБАРАШ¹**

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Россия

Представлен анализ 23-летнего применения эпоксиобработанных биопротезов митрального клапана с позиций оценки отдаленных результатов их использования, а также исследования потенциального влияния метаболических факторов реципиента на темпы развития кальциевой дегенерации ксеноткани.

Ключевые слова: биопротез, дисфункция, отдаленные результаты, кальцификация, факторы реципиентов.

**ANALYSIS OF 23-YEAR EXPERIENCE EPOXY TREATED XENOAORTIC BIOPROSTHESIS IN
SURGERY MITRAL HEART DISEASE. RESEARCH FACTORS OF RECIPIENTS
BY POSITIONS OF INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF CALCIUM DEGENERATION**

**Y. N. ODARENKO¹, N. V. RUTKOVSKAYA¹, N. V. ROGULINA¹, A. N. STASEV¹,
S. G. KOKORIN¹, E. S. KAGAN², L. S. BARBARASH¹**

*¹Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

*²Federal state budgetary educational institution of higher professional education
Kemerovo state University, Kemerovo, Russia*

The analysis of 23 year-old application of epoxy treated bioprosthesis in mitral position with long-term results of their use, as well as studies of the potential impact of metabolic factors in the rate of development of the recipient calcium degeneration of bioprosthesis.

Key words: bioprosthesis, dysfunction, long-term results, calcification, factors of recipients.

Введение

Своевременная и адекватная коррекция приобретенных пороков сердца позволяет вернуть к полноценному образу жизни и трудовой деятельности до 75–80 % пациентов [1, 2]. Успехи клапанной хирургии стали возможными благодаря созданию и постоянному совершенствованию механических и биологических протезов (БП). Однако, несмотря на более чем полувековой опыт использования данных имплантируемых устройств, существует ряд спорных моментов, связанных с выбором типа протеза в различных клинических ситуациях [3].

Несмотря на известные преимущества БП, их широкое клиническое применение лимитировано ограниченной долговечностью ксеногенной

ткани и, как следствие, развитием структурных дисфункций, большинство из которых обусловлено кальциевой дегенерацией [4–5]. Современные подходы к решению проблемы продления сроков службы БП реализуются в нескольких направлениях, включающих улучшение их конструктивных характеристик, оптимизацию методов предимплантационной обработки и исследование факторов, оказывающих потенциальное воздействие на темпы развития кальцификации биоматериала [3]. Однако, несмотря на прилагаемые усилия, значительного прогресса в данной области до сих пор не достигнуто.

На основании гипотезы о решающем влиянии на структурную стабильность имплантируемых биологических клапанов особенностей консерви-

рующего агента в клинике НИИ КПССЗ в 80-х гг. прошлого столетия был внедрен альтернативный способ обработки ксеногенного материала диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ) [6]. Накопленный к настоящему времени опыт позволяет провести анализ применения эпоксиобработанных БП с позиций оценки отдаленных результатов их использования, а также исследовать потенциальное влияние метаболических факторов реципиента на темпы развития кальциевой дегенерации ксеноткани.

Материал и методы

Исследование выполнено методом сплошной выборки и имеет ретро- и проспективное направление.

В период с октября 1991 г. по декабрь 2009 г. в митральную позицию ксеноаортальные эпоксиобработанные клапаны сердца имплантированы 368 больным (63 % женщин (n=232), 37 % мужчин (n=136). До 2003 г. использовались БП «Кем-Кор», позже в клиническую практику внедрена модель «ПериКор», отличительной особенностью которой является полное отсутствие синтетического материала. Необходимо отметить достаточно молодой возраст оперированных пациентов – 51,6±9,7 года (от 13 до 73 лет). Причиной порока в 70,6 % случаев (n=260) явился ревматический процесс, инфекционный эндокардит наблюдали у 16,8 % пациентов (n=62), атеросклеротическое поражение митрального клапана (МК), синдром изолированной соединительнотканной дисплазии, врожденная и посттравматическая патология встречались существенно реже – у 2,4 % (n=9), 9,0 % (n=33), 0,8 % (n=3) и 0,3 % (n=1) больных соответственно.

По морфологии поражения явно преобладал стеноз МК – 67,4 % (n=248), недостаточность выявлена 29,3 % пациентов (n=108), сочетание стеноза и недостаточности – у 3,3 % больных (n=12). Следует отметить, что 14,7 % пациентов (n=54) уже имели в анамнезе одну или две закрытые митральные комиссуротомии, а 1,6 % (n=6) – были оперированы по поводу дисфункций ранее имплантированных клапанов (тромбоз механического протеза (n=2), ранний протезный эндокардит (ПЭ) механического клапана (n=1), первичная тканевая несостоятельность БП, консервированных глутаровым альдегидом (n=3).

Изолированная коррекция МК была выполнена в 65,5 % случаев (n=241), у 7,3 % пациентов (n=27) протезирование МК сочеталось с протезированием трикуспидального (ТК), у 0,3 % (n=1) – аортального. Коррекция трехклапанного порока

имела место в 1,6 % случаев (n=6). Необходимо отметить, что во всех позициях применялись только биологические протезы. Сопутствующая пластика ТК при его функциональной недостаточности выполнена 17,7 % больным (n=65). У 6 % пациентов (n=22) с наличием стенозирующего атеросклеротического поражения коронарного русла протезирование МК сочеталось с аортокоронарным шунтированием. Хирургические вмешательства проводили по стандартной методике митрального протезирования в условиях искусственного кровообращения.

Наблюдаемая группа больных явилась достаточно сложной по степени тяжести нарушений гемодинамики. Постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий (ФП) отмечена у 65,2 % больных (n=240), легочная гипертензия II–III степени диагностирована у 41,6 % лиц (n=53), тромбоз ЛП выявлен у 9,2 % пациентов (n=34). Длительность заболевания и наличие осложнений явились причиной декомпенсации хронической сердечной недостаточности, средний функциональный класс которой составил 3,4±0,4 (по классификации NYHA).

В отдаленном послеоперационном периоде пациентам выполняли регулярные контрольные осмотры, включающие динамическую оценку клинического статуса, проведение эхокардиографии (ЭХОКГ) для определения морфофункционального состояния имплантированных устройств на протяжении всего срока наблюдения, а также и исследование метаболического профиля реципиентов БП. С целью оценки минерального гомеостаза (n=52) и особенностей противовоспалительного статуса (n=22) были сформированы подгруппы из числа лиц с кальций-ассоциированными дисфункциями (n=63). Группу сравнения представили реципиенты (n=109) с сохранным морфофункциональным состоянием БП согласно результатам ЭХОКГ.

Материалом для лабораторных исследований служила сыворотка или плазма крови. Забор крови осуществляли при проведении контрольных обследований или за 5–7 дней до предполагаемого хирургического вмешательства по поводу дисфункций БП на основании письменного согласия пациентов. Для определения содержания кальция, фосфора и щелочной фосфатазы использовали коммерческий набор (BioSys, Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрации паратиреоидного гормона (DSL, США), кальцитонина (Biomerica, США), витамина D (IDS OSTEIA, США), остеокальцина (IDS, США), костного изофермента щелочной

фосфатазы (Quidel corp., США), остеопротегерина (Biomerica, США), остеопонтина (Enzo, США), интерлейкинов – 1 β , 4, 6, 8, 10, 12p40 и фактора некроза опухолей-альфа (Bioscience, США).

Оценку минеральной плотности костной ткани проводили методом двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре «Excell XR-46» (Norland, США) по минеральной плотности кости (г/см³) и показателю Т-критерия, представляющему собой количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции.

Клинические, лабораторные и инструментальные данные регистрировали в электронные таблицы Microsoft Excel 7.0. Статистический анализ выполняли с использованием пакетов SAS 6.12, STATISTICA 6.0 и SPSS 17. Для оценки выживаемости и отсутствия нелетальных событий использован метод Каплана – Майера. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, рассчитывали медиану (Me) с указанием межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Средние выборочные значения количественных признаков при нормальном распределении приводили в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – ошибка среднего. Для выявления различий в средних значениях показателей применяли непараметрические критерии Манна – Уитни и Крускала – Уоллиса. Оценку связи между качественными признаками выполняли с помощью таблиц сопряженности и критерия Пирсона хи-квадрат (χ^2). 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 p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Мониторинг результатов клинического применения ксеноаортальных БП выполнен на основе специализированной базы данных в рамках функционирования информационной медицинской системы НИИ КПССЗ.

Госпитальная летальность составила 6,8 % ($n=25$). В ее структуре преобладали острая сердечная (48 %, $n=12$) и полиорганная (16 %, $n=4$) недостаточность, в 8 % случаев ($n=2$) причиной развития смертельного исхода явился септический процесс, остальные осложнения представлены единичными случаями и были характерны для операций на открытом сердце.

Выписано на амбулаторный этап наблюдения 343 реципиента БП, из них 37,9 % ($n=130$) в последующем выполнены повторные хирургические вмешательства по причине развития дегенеративных изменений имплантированных клапанов. Полнота наблюдения составила 97,6 %, средние сроки наблюдения – $8,0 \pm 4,4$ года, объем наблюдения – 2 892 пациенто-лет. Отдаленная смертность, в том числе при выполнении реопераций, составила 30,6 % ($n=105$) от общего числа выписанных. В 46,7 % случаев ($n=49$) летальные исходы были обусловлены кардиальными причинами (из них в 16,2 % ($n=17$) – клапанными), в 13,3 % ($n=14$) – некардиальными. У 40,0 % больных ($n=42$) причины летальных исходов остались неустановленными. Актуарный показатель выживаемости представлен на рисунке 1. По этому показателю эпоксиобработанные протезы не уступают своим зарубежным аналогам. Так, по данным К. G. Ayegnon с соавт., анализировавшим 25-летний опыт применения биопротезов Carpentier-Edwards PERIMOUNT, выживаемость пациентов к конечной точке составила 22,2 %, а по данным К. Kirali с соавт., выживаемость реципиентов этой же модели БП к 15 годам была 47,1 % [7, 8]. У реципиентов БП BioCor, по данным М. A. Marchand с соавт., выживаемость к этому же сроку наблюдения составила 67,8 % [9].

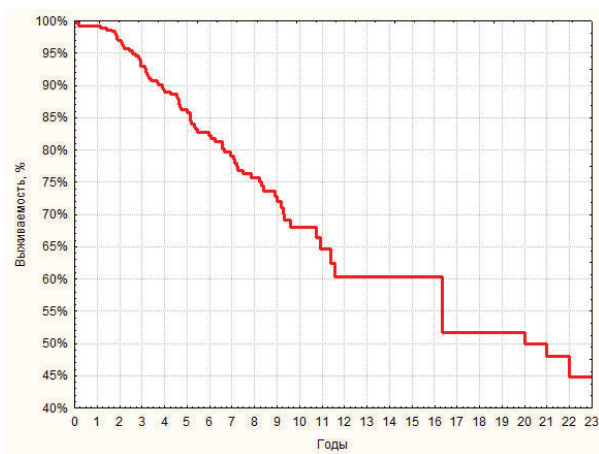


Рис. 1. Актуарный показатель выживаемости реципиентов эпоксиобработанных БП в митральной позиции

При анализе нелетальных протезообусловленных осложнений отдаленного послеоперационного периода у 12 больных были зарегистрированы клинически значимые кровотечения на фоне бесконтрольного приема непрямых антикоагулянтов. Линеаризованный показатель геморрагических событий соответствовал значению 0,4 % пациенто-лет, актуарный – 96,7 %. Тромбоэмболи-

ческие эпизоды выявлены в 42 случаях, при этом линеаризованный показатель эмболий был равен 1,4 % на пациента в год, а актуарный на конец исследования достиг 88,6 % (рис. 2).

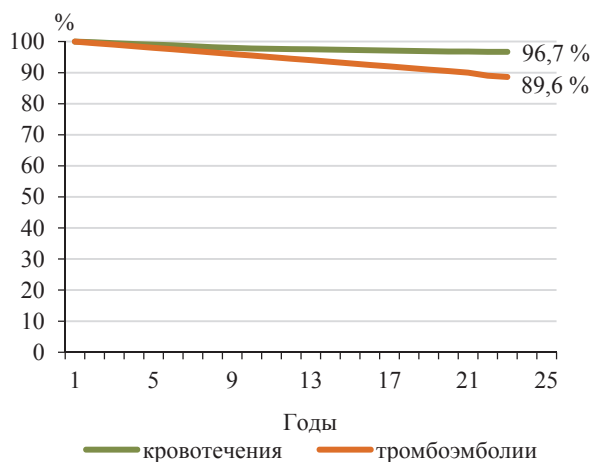


Рис. 2. Актуарные показатели нелетальных протезообусловленных осложнений у реципиентов БП в отдаленном периоде

По данным на 1 июня 2014 года 130 больным проведены повторные хирургические вмешательства по причине развития дегенеративных изменений БП. Линеаризованный показатель повторных хирургических вмешательств по причине развития структурных дисфункций БП ($n=130$) составил 4,7 % на пациента в год, актуарный показатель отсутствия реопераций – 62,1 % (рис. 3). Этот показатель у реципиентов БП Carpentier-Edwards PERIMOUNT к 15 годам составил 68,8 %, а у реципиентов BioCor – 76,8 % [8, 9]. При этом следует отметить, что средний возраст этих пациентов был старше 60 лет. Морфологическая идентификация дисфункций методами световой и электронной микроскопии выполнена в 126 случаях (96,9 %). Согласно результатам исследований, у половины реоперированных ($n=63$) имела место первичная тканевая несостоятельность (ПТН) с кальцификацией ксеногенного материала, у 15,1 % ($n=19$) – дегенерация БП без признаков кальциноза, у 27 % ($n=34$) – ПЭ. В остальных случаях (не вошедших в настоящий анализ) верифицировано сочетание признаков кальциноза и инфицирования биоматериала. Актуарные показатели отсутствия дисфункций, ассоциированных с инфицированием ксеногенного материала и ПТН, составили 87,8 и 72,7 % соответственно. Структура протезообусловленных дисфункций приведена на рисунке 4.

Учитывая преобладание в структуре дисфункций БП ПТН, обусловленной кальцификацией, в клинике НИИ КПССЗ большое внимание уделяется изучению потенциального влияния метабо-

лических факторов реципиента на минералорезистентность ксеногенного материала имплантированных клапанов.

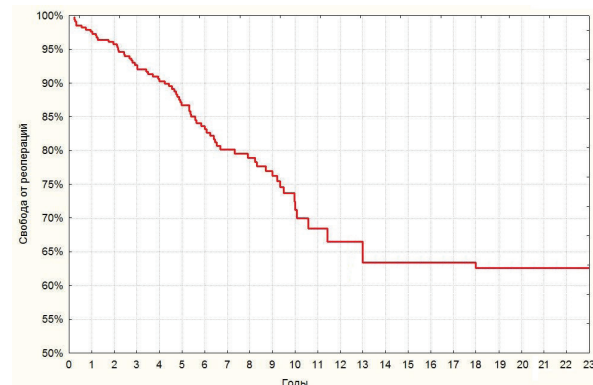


Рис. 3. Актуарный показатель свободы от реопераций

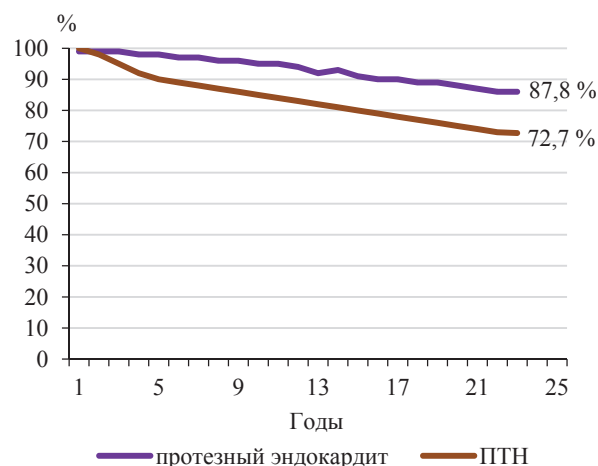


Рис. 4. Актуарные показатели протезообусловленных дисфункций

В серии предыдущих работ отмечено, что в идентичные сроки наблюдения у больных с кальций-ассоциированными дисфункциями в сравнении с сопоставимой группой реципиентов нормально функционирующих БП имеет место статистически значимое снижение концентраций костного изофермента ЩФ (17,1 [12,2; 21,4] против 22,3 [15,5; 30,5] Е/л, $p=0,01$) на фоне умеренного гиповитаминоза D (34,0 [21,0; 49,4] пмоль/л у реоперированных больных и 40,0 [27,2; 54,0] – у пациентов с сохранной функцией БП, $p>0,05$), дефицита ОПГ (82,5 [44,2; 115,4] против 113,5 [65,7; 191,3] пг/мл, $p>0,05$), остеопонтина (4,5 [3,3; 7,7] нг/мл и 5,2 [4,1; 7,2] нг/мл соответственно, $p>0,05$) и тенденции к гипофасфатемии (0,8 [0,7; 1,3] против 0,9 [0,8; 1,1] ммоль/л, ($p>0,05$)) [7]. Кроме того, выявлено, что развитие кальциевой дегенерации ксеноткани по аналогии с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки сопровождается достоверным уменьшением уровня IL-8

(9,74 [9,19; 10,09] против 13,17 [9,72; 23,1] пг/мл, $p=0,045$) при общем повышении активности провоспалительных маркеров сыворотки [8, 9]. Полученные результаты с одной стороны могут свидетельствовать об универсальности процесса патологической кальцификации, с другой – позволяют отнести к числу вероятных предикторов структурных дисфункций БП особенности метаболического статуса реципиентов, определяемые активностью процессов костной резорбции и системного воспалительного ответа. Одним из подтверждений данного предположения является обнаружение статистически значимых взаимосвязей между концентрациями основных показателей минерального гомеостаза и маркеров воспаления в сыворотке крови исследуемых. Выявлены статистически значимые обратные ассоциации уровня кальция с содержанием IL-12p40 ($r=-0,28$, $p<0,05$) и IL-10 ($r=-0,29$, $p<0,05$), а также фосфора с IL-10 ($r=-0,25$, $p<0,05$), в то время как связь IL-10 и кальцитонина имела положительное направление ($r=0,32$, $p<0,05$). Кроме того, отмечены прямые корреляции между концентрациями ПТГ и провоспалительных цитокинов – IL-6 ($r=0,21$, $p<0,05$) и IL-12p40 ($r=0,24$, $p<0,05$), а также ЩФ и IL-12p40 ($r=0,43$, $p<0,05$).

При оценке показателей остеоденситометрии, в свою очередь, определена средняя по силе отрицательная взаимосвязь концентраций остеопонтинна с минеральной плотностью шейки бедренной кости ($r=-0,34$, $p<0,05$) и тел поясничных позвонков ($r=-0,36$, $p<0,05$). Сывороточный уровень ЩФ также продемонстрировал обратную ассоциацию с минеральной плотностью бедра ($r=-0,31$, $p<0,05$), в то время как концентрации ее костного изофермента отрицательно коррелировали со всеми количественными и расчетными показателями остеоденситометрии – плотностью ($r=-0,45$, $p<0,05$) и T-score ($r=-0,35$, $p<0,05$) шейки бедра, а также плотностью ($r=-0,44$, $p<0,05$) и T-score ($r=-0,43$, $p<0,05$) поясничного отдела позвоночника.

Принимая во внимание известное предположение о стадийности развития патологической минерализации биологических структур [10], исследуемые показатели минерального гомеостаза в сравниваемых группах реципиентов дополнительно проанализировали в различные временные интервалы после имплантации БП. Достоверность различий показана при сопоставлении сывороточ-

ных концентраций кальция, остеопонтинна и ЩФ в сроке функционирования БП от 2 до 4 лет, фосфора и остеокальцина – от 4 до 6 лет, а витамина D – от 8 до 10 лет (рис. 5). Полученные результаты могут являться отражением приоритетного влияния на развитие кальциевой дегенерации БП в обозначенные сроки их функционирования в организме пациента различных показателей минерального гомеостаза или их комбинаций.

Выявленные закономерности, в свою очередь, позволили предпринять попытку стратификации риска кальций-ассоциированных дисфункций в трех произвольно выбранных временных интервалах: до 4 лет, 4–8 и более 8 лет от момента имплантации биологических клапанов. При оценке прогнозной вероятности помимо обозначенных показателей минерального гомеостаза дополнительно учитывали возрастные и гендерные характеристики реципиентов, а также срок функционирования БП [11].

Наиболее значимыми факторами, определяющими риск развития кальцификации в первые четыре года после оперативной коррекции порока, явились пол (X1) и возраст (X2) пациента, значения сывороточных концентраций ЩФ (X3), костного изофермента ЩФ (X4) и продолжительность периода функционирования ксеноклапана (X5). Выявлено, что в данном периоде наблюдения вероятность кальциевой дегенерации БП существенно преобладает у мужчин, а также при повышении содержания в сыворотке крови ЩФ и снижении ее костного изофермента. С увеличением возраста пациентов и сроков от выполнения имплантации отмечается уменьшение вероятности кальцификации. Модель оценки риска развития ранних структурных дисфункций БП, ассоциированных с кальцификацией, описана формулой (1). Чувствительность представленной модели составляет 89 %, специфичность – 71 %.

Исследование кальций-фосфорного гомеостаза реципиентов в сроки от четырех до восьми лет от момента имплантации позволило отнести к числу факторов, оказывающих преимущественное влияние на сохранность структурной и функциональной стабильности БП, значения показателей остеокальцина (X1), ПТГ (X2) и фосфора (X3). В представленном периоде времени повышение сывороточных концентраций данных анализов сопровождалось уменьшением риска развития кальцификации. Модель, оценивающая вероятность

$$P(Y = 1 / X1, X2, X3, X4, X5) = \frac{1}{1 + e^{-(11,412 + 3,701 \cdot X1 - 0,173 \cdot X2 + 0,018 \cdot X3 - 0,122 \cdot X4 - 0,852 \cdot X5)}} \quad (1)$$

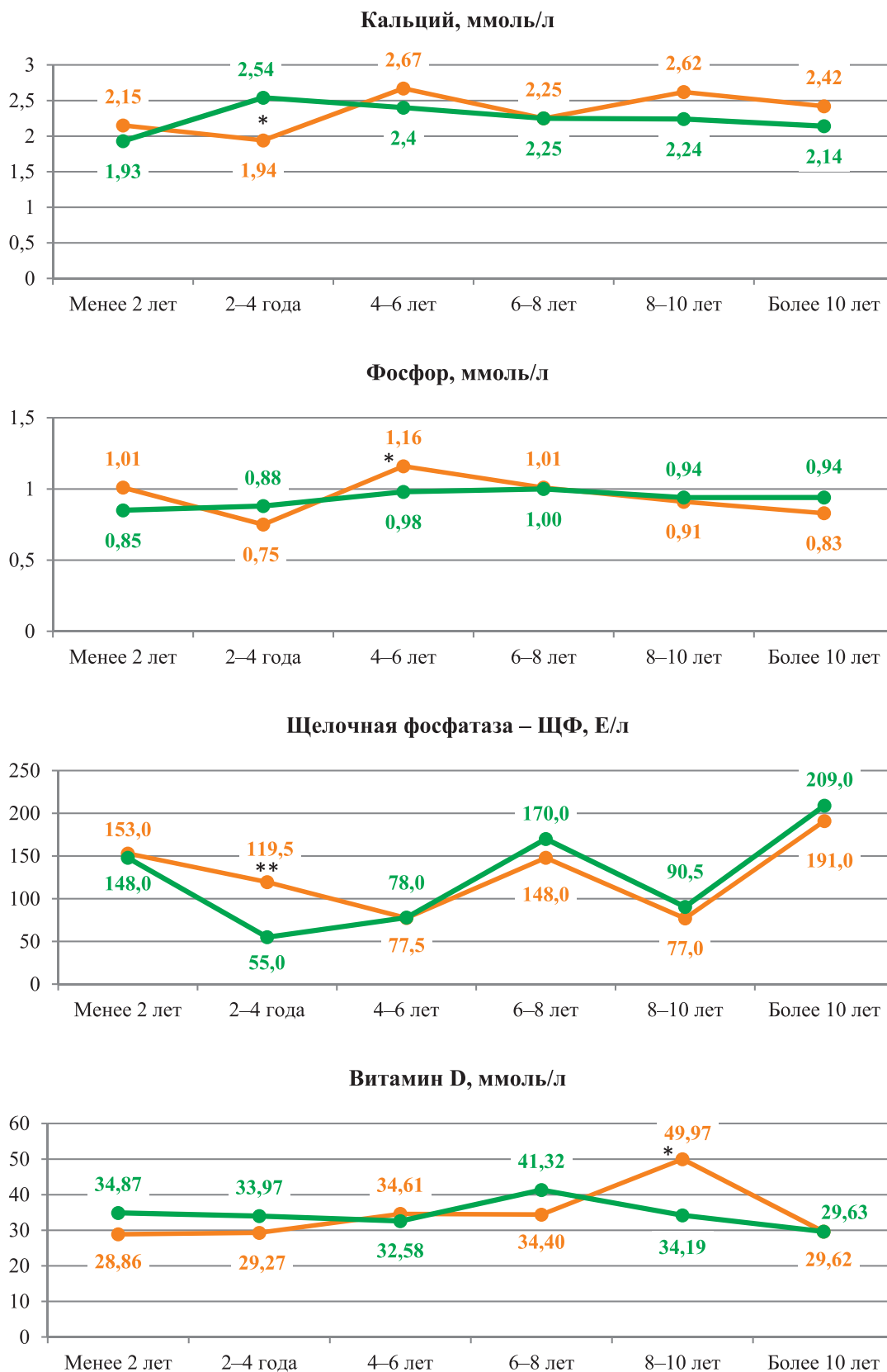


Рис. 5. Динамика показателей минерального гомеостаза у реципиентов ксеноаортальных эпоксиобработанных БП в различные временные периоды наблюдения.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,005$ (окончание см. на стр. 23)

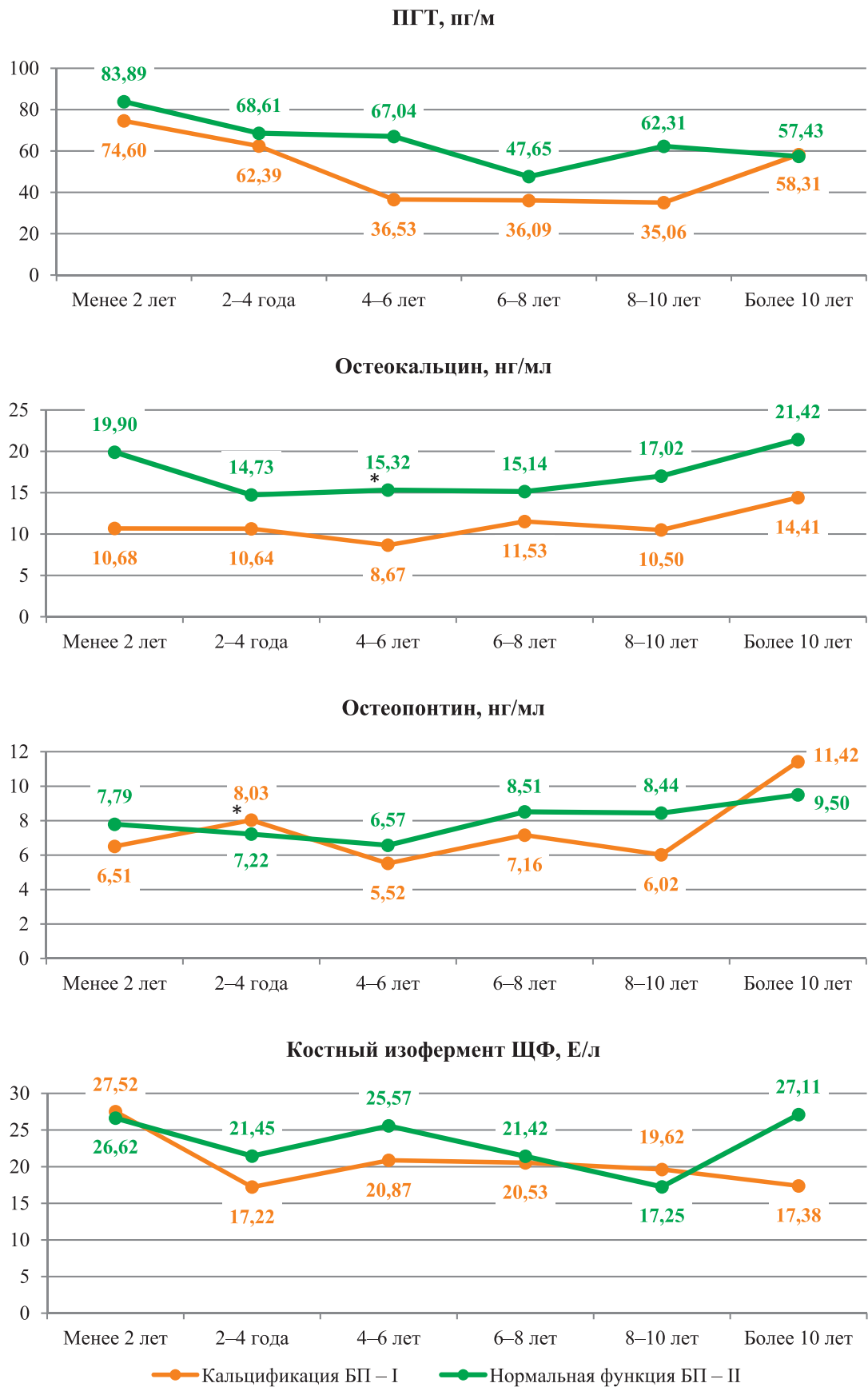


Рис. 5. Окончание (начало см. на стр. 22)

$$P(Y = 1 / X1, X2, X3) = \frac{1}{1 + e^{-(7,9 - 0,106 \cdot X1 - 0,024 \cdot X2 - 5,606 \cdot X3)}} \quad (2)$$

$$P(Y = 1 / X1, X2, X3) = \frac{1}{1 + e^{-(12,936 + 7,031 \cdot X1 + 2,685 \cdot X2 - 0,06 \cdot X3)}} \quad (3)$$

кальциевой дегенерации при средних сроках функционирования ксеноклапанов, описана формулой (2). Ее чувствительность и специфичность составляют 93 и 80 % соответственно.

По прошествии 8 и более лет после протезирования основными факторами риска кальцификации явились содержание в сыворотке крови пациентов фосфора (X1), рассчитанная величина кальций-фосфорного отношения (X2) и уровень костного изофермента ЩФ (X3). Увеличение концентраций фосфора и значений показателя, характеризующего соотношение кальция и фосфора, оказывает прямое влияние на риск кальций-ассоциированных дисфункций имплантированных клапанов, а повышение костного изофермента ЩФ – обратное. Модель оценки риска кальцификации при продолжительном периоде функционирования БП описана формулой (3) и характеризуется удовлетворительными показателями чувствительности (71 %) и специфичности (84 %). Последующий анализ позволил выделить условные интервалы качественной оценки риска дегенеративных изменений БП для каждого временного периода исследований минерального гомеостаза.

Следует отметить, что предложенный способ прогнозирования достаточно просто реализуется на практике. С целью тестирования эффективности построенных моделей проведена проспективная оценка вероятности развития кальцификации ксенопротезов в зависимости от особенностей метаболического статуса реципиентов. При низких и средних значениях риска морфофункциональное состояние имплантированных клапанов по данным ЭХОКГ оставалось удовлетворительным, в то время как у лиц с рассчитанным высоким и очень высоким риском в подавляющем большинстве случаев выявляли структурные изменения створчатого аппарата БП и нарушения внутрисердечной гемодинамики, свидетельствующие о необходимости проведения (в обозримом будущем) повторных хирургических вмешательств. Для данных пациентов были разработаны специальные алгоритмы амбулаторного наблюдения, позволяющие определить наиболее предпочтительные сроки выполнения репротезирования.

Заключение

Таким образом, оценивая непосредственные и отдаленные результаты применения ксеноортальных эпоксиобработанных клапанов для коррекции митральных пороков, можно заключить, что данные модели БП не уступают зарубежным аналогам, консервированным глутаровым альдегидом, даже при использовании у категории пациентов более молодого возраста [3, 7–9, 12]. Кроме того, полученные результаты лабораторных тестов позволяют сделать вывод, что темпы прогрессирования кальций-ассоциированных дисфункций помимо характеристик имплантируемых устройств определяют индивидуальные особенности минерального обмена пациентов в пределах обозначенной продолжительности периодов послеоперационного наблюдения.

Дальнейшие работы в направлении изучения факторов реципиента, включающие исследования иммунологического статуса и определение генетической детерминанты развития патологической минерализации, позволят существенно улучшить возможности прогнозирования риска кальциевой дегенерации БП и будут способствовать оптимизации выбора типа имплантируемого клапана для различных категорий пациентов в различных клинических ситуациях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Караськов А. М., Назаров В. М., Железнев С. И. и др. Дисфункции искусственных клапанов сердца. Новосибирск: Академическое издательство Гео; 2008.
2. Karas'kov A. M., Nazarov V. M., Zheleznev S. I. i dr. Disfunkcii iskusstvennyh klapanov serdca. Novosibirsk: Akademicheskoe izdatel'stvo Geo; 2008. [In Russ].
3. Шихвердиев Н. Н., Хубулава Г. Г., Марченко С. П. Диагностика и лечение осложнений у больных с искусственными клапанами сердца. М.: Фолиант; 2006.
4. Shihverdiev N. N., Hubulava G. G., Marchenko S. P. Diagnostika i lechenie oslozhnenij u bol'nyh s iskusstvennymi klapanami serdca. Moscow: Foliant; 2006. [In Russ].
5. Рутковская Н. В., Стасев А. Н., Одаренко Ю. Н. Биопротезирование клапанов сердца: реалии, проблемы, пути решения. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 6: 70–77.
6. Rutkovskaya N. V., Stasev A. N., Odarenko Ju. N. Bioprotezirovanie klapanov serdca: realii, problemy, puti resheniya.

Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2013; 6: 70–77. [In Russ].

4. Pibarot P., Dumesnil J. Prosthetic Heart Valves: Selection of the Optimal Prosthesis and Long-Term Management. *Circulation*. 2009; 119 (7): 1034–1048.

5. Tillquist M., Maddox T. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence*. 2011; 5: 91–99.

6. Барбараи Л. С., Журавлева И. Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 1: 4–11.

Barbarash L. S., Zhuravleva I. Ju. Jevoljuciya bioprotezov klapanov serdca: dostizheniya i problemy dvuh desyatiletiy. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevaniy*. 2012; 1: 4–11. [In Russ].

7. Ayegnon K. G., Aupart M., Bourguignon T., Mirza A., May M-A., Marchand M. A 25-year experience with Carpentier-Edwards Perimount in the mitral position. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann*. 2011; 19 (1): 14–19.

8. Kirali K., Guler M., Tuncer A., Daglar B., Ipek G., Isik O. et al. Fifteen-year clinical experience with the Biocor porcine bioprostheses in the mitral position. *Ann. Thorac. Surg*. 2001; 71 (3): 811–815.

9. Marchand M. A., Aupart M. R., Norton R., Goldsmith I. R. A., Pelletier L. C., Pellerin M. et al. Fifteen-year experience with the mitral Carpentier-Edwards PERIMOUNT pericardial bioprosthesis. *Ann. Thorac. Surg*. 2001; 71 (90050): 236–239.

10. Рутковская Н. В., Хрячкова О. Н., Кузьмина О. К., Одаренко Ю. Н., Барбараи Л. С. Оценка состояния кальций-фосфорного обмена у реципиентов биопротезов клапанов сердца. Доктор.ру. Кардиология Ревматология. 2014; 7 (95): 15–18.

Rutkovskaja N. V., Hryachkova O. N., Kuz'mina O. K., Odarenko Ju. N., Barbarash L. S. Ocenka sostoyaniya kal'ciy-fosfornogo obmena u recipientov bioprotezov klapanov

serdca. *Doktor. ru. Kardiologiya Revmatologiya*. 2014; 7 (95): 15–18. [In Russ].

11. Рутковская Н. В., Хрячкова О. Н., Головкин А. С., Понасенко А. В., Стасев А. Н., Кузьмина О. К. и др. Оценка состояния кальций-фосфорного гомеостаза и провоспалительного статуса реципиентов с кальциевой дегенерацией биопротезов клапанов сердца. Российский кардиологический журнал. 2015; 7 (123): 98–103.

Rutkovskaja N. V., Hryachkova O. N., Golovkin A. S., Ponosenko A. V., Stasev A. N., Kuz'mina O. K. i dr. Ocenka sostoyaniya kal'ciy-fosfornogo gomeostaza i provospalitel'nogo statusa recipientov s kal'cievoy degeneraciey bioprotezov klapanov serdca. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2015; 7 (123): 98–103. [In Russ].

12. Barbarash O. L., Rutkovskaya N. V., Hryachkova O. N., Gruzdeva O. V., Uchasova E. G., Ponosenko A. V. et al. Impact of recipient-related factors on structural dysfunction rates of xenoaortic bioprothetic heart valve. *Patient Preference and Adherence*. 2015; 9: 389–399.

13. Sophie E. P., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ. Res*. 2011; 108: 1381–1391.

14. Рутковская Н. В., Груздева О. В., Хрячкова О. Н., Барбараи О. Л., Барбараи Л. С. Способ прогнозирования риска кальцификации биологических протезов клапанов сердца, заявка на изобретение № 2015123503 от 17.06.15 г.

Rutkovskaya N. V., Gruzdeva O. V., Hryachkova O. N., Barbarash O. L., Barbarash L. S. Sposob prognozirovaniya riska kal'cifikacii biologicheskikh protezov klapanov serdca, zayavka na izobretenie № 2015123503 ot 17.06.15 g. [In Russ].

15. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O. et al. ACC/AHA 2014 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63 (22): 57–185.

Статья поступила 06.11.2015

Для корреспонденции:

Стасев Александр Николаевич

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-45-76

E-mail: stasan@kemcardio.ru

For correspondence:

Stasev Alexander

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-45-76

E-mail: stasan@kemcardio.ru