

УДК 616.126.42-089.28

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ В СТРУКТУРЕ ДИСФУНКЦИЙ БИОПРОТЕЗОВ «КЕМКОР» И «ПЕРИКОР»

Л.С. Барбараш, А.М. Караськов*, И.И. Семенов*, И.Ю. Журавлева, Ю.Н. Одаренко,
Д.А. Астапов*, А.В. Нохрин, В.В. Борисов

УРАМН «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН», Кемерово

* Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина

cpsc@nriicp.ru

Ключевые слова: биопротез клапана сердца, дисфункция протеза, инфекционный эндокардит, протезный эндокардит.

Первый эпоксиобработанный биопротез модели, получившей впоследствии название «КемКор», был имплантирован в 1991 г. В 2002 г. в серийное производство была запущена «полностью биологическая» модель «ПериКор». Сейчас в России уже более 2 000 пациентов, оперированных с использованием биопротезов «КемКор» и «ПериКор». Российский опыт уникален, так как более нигде в мире эпоксиобработанные ксеноклапаны еще не дошли до клиники. В связи с этим представляется актуальным детальный анализ клинических результатов использования нового поколения биопротезов.

Цель настоящего исследования – определение роли инфекционного эндокардита (ИЭ) в общей структуре неудовлетворительных клинических результатов операций с использованием протезов «КемКор» и «ПериКор». В работе представлен опыт двух кардиохирургических клиник Сибирского федерального округа – УРАМН «НИИ КПССЗ СО РАМН» и ФГУ «НИИ-ИПК Росмедтехнологий».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для мониторинга результатов клинического использования биопротезов «КемКор» и «ПериКор» в 2006 г. была разработана специализированная база данных на платформе программы MS Access. Регистрация пациента в базе данных начинается с первичного обращения. В базу заносятся персональные данные пациента, основной и сопутствующие диагнозы, другая клиническая информация, показатели эхокардиографического исследования сердца (ЭхоКГ) в до- и послеоперационном периоде, идентификационные данные об имплантированном биопротезе (диаметр, серийный номер), осложнения госпитального периода. Динамическое наблюдение за состоянием больного и функцией биопротеза в отдаленном послеоперационном периоде отражено в разделе «контрольное обследование». База данных позволяет также регистрировать информацию о дисфункциях биопротезов с указанием причины, срока развития, а также макроскопического описания, полученного интраоперационно. В базе данных реализованы различные варианты сортировки, в зависимости от поставленных задач, а также статистические функции.

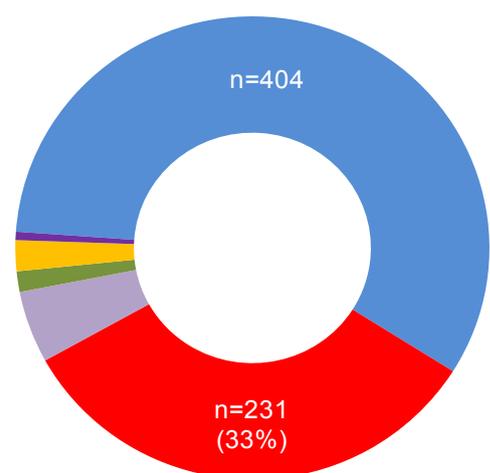
С 1991 г. до 31 декабря 2005 г. в клиниках УРАМН «НИИ КПССЗ СО РАМН» и ФГУ «НИИИПК Росмедтехнологий» оперировано 737 пациентов. В настоящий анализ включено 699 больных, возраст которых на момент первичной операции превышал 14 лет. Этим пациентам имплантировано 757 биопротезов «КемКор» и «ПериКор»: 535 – в митральную и 222 – в трикуспидальную позиции.

Среди этиологических причин порока ИЭ стоял по частоте на втором месте после ревматизма (n=231) (рис. 1). В этой группе преобладал первичный эндокардит – 106 (45,9%), вторичный составил 39% (n=90); протезный эндокардит (ПЭ) наблюдали у 35 (15,1%) пациентов (рис. 1). У 42 пациентов с ИЭ (18,2%) четко выявлена взаимосвязь ИЭ с внутривенным употреблением наркотиков (таблица). Средний возраст больных ИЭ, не страдавших наркозависимостью, составил $43,8 \pm 1,0$ года, средний возраст инъекционных наркоманов $25,3 \pm 1,1$ года.

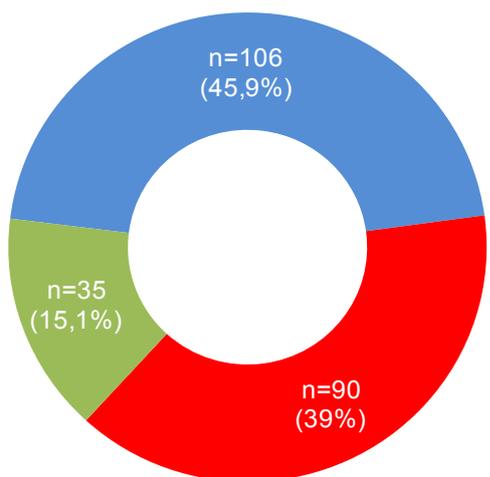
Данные об отдаленных результатах получены путем амбулаторного контрольного обследования пациентов, на основании ретроспективного изучения историй болезни при госпитализациях по поводу дисфункций, а также при помощи анкетирования больных, не подвергавшихся регулярным контрольным обследованиям. Статистический анализ базы данных выполнен по состоянию на 31 декабря 2008 г. Для проведения статистического анализа производили сортировку данных в базе MS Access путем задания операторов логического отбора. Выгрузку полученных табличных данных производили в «MS Excel» с последующей конвертацией в программу «Statistica 6.0». Для сравнительного анализа использовали ранее опубликованные результаты, полученные в клинике «НИИТиО» (Москва), также имеющей многолетний опыт использования биопротезов «КемКор» и «ПериКор» (316 операций) и участвовавшей в создании и мониторинге базы данных [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего из стационаров двух клиник было выписано 625 пациентов, из них 422 оперированных по поводу пороков неинфекционной этиологии и 204 – по поводу ИЭ. Полнота наблюдения составила 72%, средние сроки $5,2 \pm 0,5$ года.



■ ревматизм ■ ИЭ
 ■ ВПС ■ ИБС
 ■ СТД ■ прочие



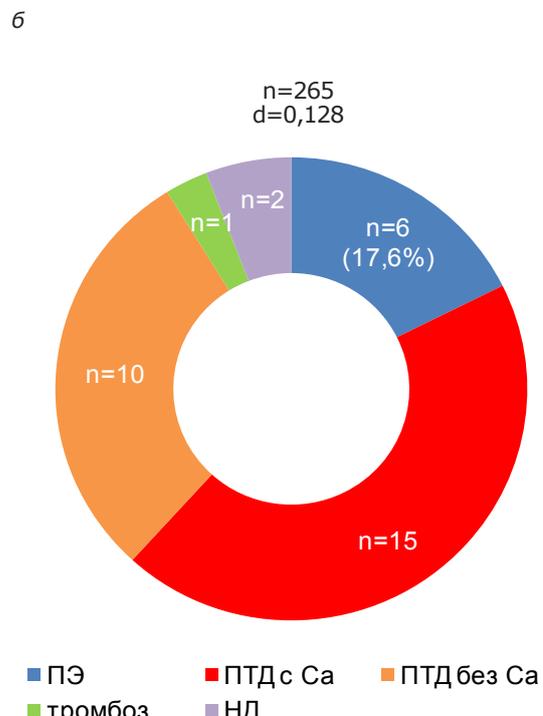
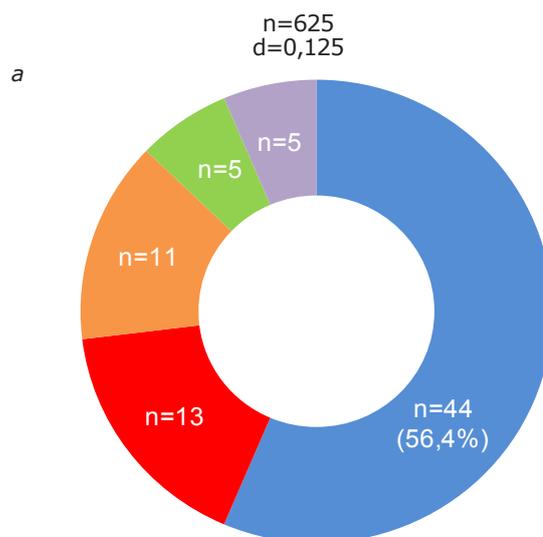
Эндокардит:

■ первичный ■ вторичный ■ протезный

Рис. 1. Структура причин пороков в группе больных, оперированных в клиниках Кемеровского кардиологического центра и НИИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина.

На момент статистического анализа достоверно известно о 44 случаях дисфункций биопротезов «КемКор» и «ПериКор», связанных с поздним ПЭ. При сравнительном анализе структуры дисфункций биопротезов «КемКор» и «ПериКор» было отмечено, что в клиниках СФО ПЭ лидирует в структуре дисфункций, составляя 56,4% (рис. 2), что значительно превышает общероссийские показатели – 33,4% [2]. В то же время в клинике «НИИТиО» ПЭ занимает лишь 17,6% в структуре дисфункций [1].

По данным мировой литературы, известно, что в странах Европы и США риск ПЭ, вне зависимости от



■ ПЭ ■ ПТД с Са ■ ПТД без Са
 ■ тромбоз ■ НД

Рис. 2. Структура причин дисфункций биопротезов КемКор и ПериКор у больных, оперированных в: а – клиниках Кемеровского кардиологического центра и НИИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина, б – клинике НИИТиО (Москва). n – кол-во выписанных больных, d – условный показатель, рассчитанный по формуле: $d = \frac{\text{общее количество отдаленных дисфункций}}{\text{кол-во выписанных больных}}$. ПЭ – протезный эндокардит, ПТД с Са – первичная тканевая дегенерация с кальцификацией, ПТД без Са – первичная тканевая дегенерация без кальцификации, НД – неструктурные дисфункции.

типа протеза, составляет 2–5%, а для больных, оперированных на фоне активного ИЭ, может возрастать до 18–20% [7, 9, 11]. Согласно нашим данным, в целом по группе частота этого осложнения составляет 7%, значительно превышая как стандартные показатели, так и показатели НИИТиО – 2,5% [1]. В то же

Сравнительная характеристика групп пациентов с пороками различной этиологии, страдающих и не страдающих наркозависимостью, по частоте развития инфекционного эндокардита

Показатели	ИЭ нативного клапана		Пороки неинфекционной этиологии	Общая группа ненаркозависимых пациентов	Общая группа
	на фоне наркозависимости	без наркозависимости			
Кол-во оперированных пациентов	42	189	468	657	699
Возраст, годы	25,3±1,1	43,8±1,0	49,5±1,9	47,6±1,7	46,2±0,7
Госпитальная летальность, n (%)	2 (4,76)	25 (13,23)	46 (9,8)	71 (10,8)	73 (10,4)
Кол-во пациентов под наблюдением, n	40	164	422	586	625
Частота развития ПЭ, n (%)	9 (22,5)	14 (8,54)	21 (4,98)	35 (5,97)	44 (7,04)
Средние сроки развития ПЭ, мес.	28,8±6,1	31,0±2,7	32,0±1,8	31,6±3,1	31,1±1,0

время для больных, оперированных по поводу эндокардита, она далека от «верхней границы» – 11,27%.

При этом следует учитывать, что в группу находившихся под наблюдением пациентов, оперированных на фоне ИЭ, вошли 40 (18,4%) инъекционных наркоманов с поражением трикуспидального клапана, в то время как в группе НИИТиИО было всего лишь два инъекционных наркомана, что составляет 3,4% от группы с ИЭ [1]. В нашей группе частота ПЭ среди наркоманов составила 22,5%, а фатальные осложнения передозировки наркотиков 19%, т.е. более чем у 40% этих больных неудовлетворительные результаты были обусловлены наркозависимостью. В то же время из 164 ненаркозависимых пациентов, оперированных на фоне ИЭ, ПЭ наблюдали у 14, что составило 8,6%, т.е. результаты незначительно превышали полученные в целом по группе и были ниже показателей, обычно приводимых в литературе, – 18–20% [5, 10, 11]. Показатель сопоставим с группой НИИТиИО, где ПЭ у больных, оперированных на фоне ИЭ, наблюдали в 7% случаев [1]. Однако обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов сибирских клиник с пороками неинфекционной этиологии частота ПЭ была достаточно высока – 5%, что едва укладывается в границы стандартных показателей.

Необходимо подчеркнуть, что во всех исследуемых группах сроки развития позднего ПЭ не зависят от причины порока: у оперированных как вне, так и на фоне инфекции (связанной и не связанной с наркозависимостью) сроки реоперации составляли в среднем около 30 мес. У инъекционных наркоманов ПЭ, как правило, развивался в течение одного года при продолжении или возобновлении инъекций наркотиков.

Таким образом, очевидно, что ПЭ специфичен для регионов Сибири, причем эпоксиобработанные биопротезы достаточно резистентны к инфекции при имплантации их на фоне ИЭ, однако не позволяют снизить риск инфицирования в отдаленном периоде. В чем причина данного феномена? Известно, что биологические протезы более подвержены позднему ПЭ

в сроки свыше 1 года после операции, тогда как ПЭ механических протезов развивается чаще в течение первого послеоперационного года [7]. Известно также, что поздние ПЭ являются, как правило, результатом транзиторных бактериемий, сопровождающих значительное количество медицинских манипуляций (в основном, дентальных и урогенитальных) и заболеваний, вызванных микробными агентами. Кроме того, внутривенное употребление лекарственных препаратов и тем более наркотических веществ также является значимым фактором риска [6, 8, 11].

Кроме того, известен тот факт, что больные, оперированные по поводу ИЭ, имеют более высокую вероятность развития ПЭ как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [3, 5, 11]. Ранние ПЭ связывают обычно с периоперационной контаминацией протеза вследствие недостаточных санационных мероприятий при вмешательствах на фоне активного ИЭ. Поздние ПЭ часто расценивают как новое инфицирование, и, с этой точки зрения, объяснить высокий риск поздних ПЭ, на первый взгляд, сложно [8]. Можно предполагать, однако, что у определенной категории больных имеют место дефекты иммунной системы, не диагностированные рутинными методами. В результате этих нарушений снижается резистентность к бактериальным атакам, осложняющимся генерализацией инфекции и ИЭ как нативного клапана, так и протеза. В «ННИИПК Росмедтехнологий» положительные гемокультуры составляют 60%. Следует отметить, что в анализируемой группе (44 пациента с ПЭ) 25 (57%) больным операция была выполнена по поводу ИЭ.

Показатели	Кол-во больных, n (%)
Кол-во больных с ПЭ	44
ИЭ нативного клапана, в том числе	25 (56,82)
на фоне наркозависимости	9 (20,46)
без наркозависимости	16 (36,36)
ПЭ у ненаркозависимых пациентов	35
Жители сел и районных центров	25 (71,43)

ПЭ у больных, первично оперированных по поводу порока неинфекционной этиологии,	19
в том числе сельские жители	14 (73,68)
Реоперации у больных с ПЭ	39 (88,64)
Госпитальная летальность в группе оперированных больных	5 (12,82)
Идентификация возбудителя ((+) гемокультуры)	16 (41)

Для регионов с холодным климатом, в частности для Сибири, феномен снижения иммунорезистентности известен [4]. Возможно, это одна из причин, обуславливающих повышенный риск ПЭ для жителей Сибири, по сравнению с жителями Москвы и Московской области. В пользу этого аргумента свидетельствуют результаты зарубежных мультицентровых исследований, показавших, что в странах Северной Европы ИЭ встречается в 1,8 раза чаще, чем в странах Южной Европы и Средиземноморья [11]. Известно, что наркотическая зависимость также часто осложняется различными иммунодефицитами, что приводит к повышению риска ПЭ у наркозависимых пациентов.

Однако основной причиной поздних ПЭ, по-видимому, является низкий уровень оказания амбулаторной медицинской помощи оперированным пациентам, особенно на территориях, удаленных от крупных специализированных клиник, недостаточная информированность врачей общей лечебной сети и самих пациентов о необходимости и способах антибиотикопрофилактики ИЭ. Косвенным доказательством данного утверждения является тот факт, что из 35 пациентов с поздним ПЭ, не страдавших опиатной наркоманией, 25 (71,4%) были жителями сельской местности. В то же время удельный вес сельских жителей в структуре больных, поступающих на первичную операцию по поводу пороков сердца, составляет в наших клиниках 17–25%. Таким образом, риск ПЭ приблизительно в 8 раз выше для сельского жителя, чем для городского. В противоположность нашей группе, все больные, оперированные в НИИТи-ИО, проживали в городах, причем 90% – в Москве и Московской области, где уровень оказания специализированной кардиологической помощи наиболее высокий в России [2].

Неадекватное ведение на амбулаторном этапе приводит, с одной стороны, к утяжелению состояния пациентов, а с другой – затрудняет выбор тактики лечения ПЭ. Так, из 44 пациентов с ПЭ лишь 39 (88,6%) удалось выполнить повторную операцию, 3 были доставлены в наши клиники в терминальном состоянии, исключая возможность оперативного вмешательства, у 2 больных летальный исход ПЭ наступил в стационарах терапевтического профиля. Как правило, на амбулаторном этапе ПЭ не включают в список для дифференциальной диагностики, в связи с чем антибиотикотерапию начинают без предварительного исследования гемокультуры. В результате при поступлении пациентов в кардиохирургическую

клинику невозможно идентифицировать возбудитель и избрать адекватную антибиотикотерапию как минимум в 40% случаев. В США при эндокардитах получают лишь 5% негативных гемокультур, а в Европе – 14% [7, 11].

Несмотря на тяжесть состояния, 39 пациентов с ПЭ были оперированы повторно. Известно, что при таких операциях летальность остается высокой – 12–8%, что связано, помимо прочего, с агрессивностью инфекционного процесса [2, 3, 5, 10]. В нашей группе умерли пятеро (12,8%) больных, что сопоставимо как с отечественными, так и с зарубежными показателями летальности.

Очевидно, что на амбулаторном этапе ведения пациентов с протезами клапанов сердца специалисты некардиологического профиля уделяют недостаточно внимания не только лечению, но и, в большей мере, профилактике ПЭ. Европейские исследователи считают, что в целях эффективной профилактики поздних ПЭ 100% пациентов с протезами клапанов сердца должны пройти образовательную программу, получать при необходимости современные схемы антибиотикопрофилактики и регулярно посещать стоматолога. Однако даже европейские реалии свидетельствуют о том, что лишь 50% пациентов получают адекватную антибиотикопрофилактику и лишь 33% регулярно посещают стоматолога [11]. Аналогичных показателей для России, тем более дифференцированно для города и села, в доступной литературе обнаружить не удалось.

Таким образом, результаты использования биопротезов «КемКор» и «ПериКор» у больных с ИЭ свидетельствуют о том, что эти модели не уступают лучшим зарубежным аналогам. Следует учитывать, однако, что для России проблема инфицирования биопротеза в отдаленном послеоперационном периоде будет приобретать все большую актуальность по мере приближения к мировой тенденции широкого (до 60%) использования биопротезов. В связи с этим дальнейшее снижение риска позднего ПЭ представляется невозможным без разработки образовательных программ для пациентов и врачей общей лечебной сети, а также методических материалов по ведению больных с протезами клапанов сердца.

ВЫВОДЫ

1. Эпоксипроцессированные биопротезы «КемКор» и «ПериКор» демонстрируют низкий риск ПЭ (8,5%) при имплантации на фоне ИЭ, генез которого не связан с внутривенным употреблением наркотиков. Тем не менее поздний ПЭ лидирует в структуре дисфункций биопротезов, составляя 57%. Риск данного осложнения для всей группы ненаркозависимых пациентов составляет 6%.
2. Проблема позднего ПЭ биологических протезов клапанов сердца «КемКор» и «ПериКор» наиболее актуальна для регионов Сибири, по сравнению с цен-

тральными районами России, вследствие низкого качества амбулаторной помощи пациентам, территориально удаленным от крупных специализированных центров.

3. Дальнейшее улучшение отдаленных результатов протезирования клапанов сердца в Сибири невозможно без разработки программ профилактики протезного эндокардита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. // Тезисы 4-го Всероссийского съезда трансплантологов, посвященного памяти академика В.И. Шумакова, 9–10 ноября 2008. М., 2008. С. 47.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2007. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М., 2008. 144 с.
3. Желтовский Ю.В. Оптимизация хирургического лечения и профилактика рецидива у больных с инфекционным эндокардитом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 53 с.
4. Материалы 13-го Международного конгресса по приполярной медицине (Книга 2) // Бюл. СО РАМН. 2006. Прилож. 240 с.
5. Скопин И.И., Мироненко В.А., Алиев Ш.М. и др. // Хирургия. Журнал им. Н.Н. Пирогова. 2006. № 8.
6. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. V. 48. P. 1–148.
7. Bruschi J.L. // <http://emedicine.medscape.com/article/216650-overview>.
8. Kardon M.E. // <http://emedicine.medscape.com/article/780702-overview>.
9. Manesh B., Angelini G., Caputo M. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2005. V. 80. P. 1151–1158.

10. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. et al. // Arch. Intern. Med. 2009. V. 169, № 5. P. 463–473.

11. Tornos P., Lung B., Permanyer-Miralda G. et al. // Heart. 2005. V. 91. P. 571–575.

INFECTIVE ENDOCARDITIS AS A CAUSE OF «KEMCOR» AND «PERICOR» BIOPROSTHESES DYSFUNCTIONS

L.S. Barbarash, A.M. Karaskov, I.I. Semenov,
I.J. Zhuravleva, V.E. Zhelezchikov, J.N. Odarenko,
D.A. Astapov, A.V. Nohrin, V.V. Borisov

We studied long-term results of «KemCor» and «PeriCor» epoxy-treated bioprostheses implantation in 699 patients. Follow-up completeness was 72%, mean follow-up period 5.2±0.5 years. We found late prosthetic valve infective endocarditis (LPV IE) in 44 cases in 31.1±1.0 months of follow-up, and it formed 57% of all prosthetic dysfunction in the group. Overall LPV IE risk in the group was 7.04%; in parenteral drug abusers (n=40) it was as high as 22.5%, in «clear» valve disease 4.98%. LPV IE was more often seen in patients operated in active infective endocarditis (57%), and in villagers (71.4%). Reoperation rate was 88.6% (39 patients) with operative mortality rate 12.8%. In 5 cases the redo procedure was impossible. Conclusions. Implantation of epoxy-treated «PeriCor» and «KemCor» bioprostheses shows low (8.5%) rate of prosthetic endocarditis in patients with infective endocarditis who are not parenteral drug abusers. In Siberian regions, late prosthetic valve endocarditis is a pressing problem therefore LPV IE prevention programs development is a necessity.

Key words: heart valve bioprosthesis, valve prosthesis dysfunction, infective endocarditis.