

Рутковская Н. В.<sup>1</sup>, Каган Е. С.<sup>2</sup>, Кондюкова Н. В.<sup>1</sup>, Кузьмина О. К.<sup>1</sup>, Барбараш Л. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА КАЛЬЦИФИКАЦИИ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РЕЦИПИЕНТОВ И ИХ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ

Ключевые слова: кальцификация, биопротезы, клинический статус, приверженность к терапии.

Ссылка для цитирования: Рутковская Н. В., Каган Е. С., Кондюкова Н. В., Кузьмина О. К., Барбараш Л. С. Прогнозирование риска кальцификации биопротезов клапанов сердца на основании комплексной оценки клинических факторов реципиентов и их приверженности к терапии. Кардиология. 2018;58(10):27–33.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Разработка методики прогнозирования риска кальцификации биопротезов (БП) клапанов сердца на основании комплексной оценки влияния клинических факторов реципиентов и их приверженности к медикаментозной терапии. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование клинического статуса и приверженности к терапии 63 реципиентов с кальцификацией БП (1-я группа) и 109 – с их нормальным морфофункциональным состоянием (2-я группа). Использована методика комплексной оценки анализируемых показателей с определением для каждого из них прогностических коэффициентов, последующим вычислением интегральных показателей и построением на их основе прогностических моделей для различных интервалов функционирования БП. **Результаты.** Наиболее значимыми факторами риска кальцийассоциированных дисфункций БП при любой продолжительности наблюдения явились декомпенсация сердечной недостаточности, а также прекращение применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокаторов. В сроке функционирования БП до 4 лет негативное влияние на прогноз оказывало наличие сопутствующего мультифокального атеросклероза; от 4 до 8 лет – сахарного диабета; более 8 лет – ишемической болезни сердца. Снижению вероятности кальциевой дегенерации БП способствовало регулярное использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов в первые 4 года после имплантации и продолжительное применение статинов в последующем. **Заключение.** На основании комплексной оценки клинического статуса пациентов и приверженности к медикаментозной терапии возможно построение адекватных моделей прогнозирования риска структурных дисфункций с кальцификацией БП в различные интервалы отдаленного послеоперационного периода.

Rutkovskaya N. V.<sup>1</sup>, Kagan E. S.<sup>2</sup>, Kondyukova N. V.<sup>1</sup>, Kuzmina O. K.<sup>1</sup>, Barbarash L. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

## PREDICTION OF RISK OF CALCIFICATION OF HEART VALVE BIOPROSTHESES ON THE BASIS OF COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF RECIPIENTS CLINICAL FACTORS AND THEIR COMPLIANCE WITH THERAPY

Keywords: calcification; bioprostheses; clinical status; compliance.

For citation: Rutkovskaya N. V., Kagan E. S., Kondyukova N. V., Kuzmina O. K., Barbarash L. S.

Prediction of Risk of Calcification of Heart Valve Bioprostheses on the Basis of Comprehensive Assessment of Recipients Clinical Factors and Their Compliance With Therapy. *Kardiologiia*. 2018;58(10):27–33.

### SUMMARY

**Purpose.** The development of the prediction methods of calcification risk of heart valve bioprostheses (BP) based on comprehensive assessment of the impact of clinical factors of the recipients and their adherence to medication. **Materials and methods.** We performed a retrospective study of clinical status and adherence to drug therapy of 170 recipients of heart valve BP with (n=63) and without (n=109) calcification. We used the method of comprehensive assessment of the analyzed parameters with estimation of prognostic coefficients for each of them, followed by calculation of integral indicators and construction on their basis of prognostic models for the various intervals of BP functioning. **Results.** The most important risk factors of calcium-associated BP dysfunctions at any duration of observation were heart failure decompensation, as well as the discontinuation of ACE inhibitors and  $\beta$ -blockers. At duration of BP functioning up to four years negative effect on prognosis produced the presence of concomitant multifocal atherosclerosis, during additional 4 (from 4 to 8) years – diabetes mellitus, and afterwards (over 8 years) – coronary artery disease. Lowering of probability of BP calcium degeneration was related

to regular use of aldosterone antagonists during first 4 years after BP implantation and regular subsequent use of statins. *Conclusions.* Based on the comprehensive assessment of clinical status of patients and their compliance to medication it is possible to make adequate prediction models for assessment of the risk of structural dysfunctions due to BP calcification at various time intervals of remote postoperative period.

Основным фактором, ограничивающим сроки функционирования биопротезов (БП) клапанов сердца, является первичная тканевая несостоятельность с кальцификацией. Отложение минеральных депозитов в створках имплантированных протезов приводит к тяжелым нарушениям гемодинамики и необходимости выполнения реопераций, что особенно актуально для лиц молодого и среднего возраста [1–3].

Известно об участии в развитии минерализации биоматериалов двух групп факторов – имплантата и реципиента [4, 5], однако вклад каждой из них в реализацию патологического процесса до сих пор детально не изучен [6]. Представляют интерес результаты работ, отражающих обратную взаимосвязь между структурно-функциональной сохранностью БП и наличием у пациентов факторов риска (ФР) развития атеросклероза – курения, нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии (АГ), атерогенной дислипидемии [7–9]. Авторы полагают, что основу развития кальциевой дегенерации ксеноткани составляют процессы окисления липидов и хроническое неспецифическое воспаление. Кроме того, в ряде исследований продемонстрировано защитное действие лекарственных препаратов (статинов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов – АМКР) на минералорезистентность имплантированных биологических клапанов [10–12]. Однако подобные работы крайне немногочисленны и ограничены небольшим числом пациентов.

Вместе с тем возможность стратификации риска кальцийассоциированных дисфункций БП будет способствовать оптимизации сроков выполнения повторных хирургических вмешательств и, соответственно, снижению вероятности периоперационных осложнений, обусловленных исходной тяжестью состояния пациентов. В свою очередь разработка терапевтических стратегий подавления дистрофической минерализации может быть рассмотрена в качестве принципиально нового подхода к сокращению числа структурных дисфункций, являющихся следствием кальцификации биоимплантов.

Целью исследования явилась разработка методики прогнозирования риска кальцификации БП клапанов сердца на основании комплексной оценки влияния клинических факторов реципиентов и их приверженности к медикаментозной терапии.

## Материалы и методы

Исследование ограничено группой реципиентов эпоксиобработанных ксеноаортальных клапанов в митральной позиции имплантации, оперированных в клини-

ке НИИ КПССЗ в 1991–2009 гг. (n=368). По данным на июнь 2014г., 126 больным проведены повторные хирургические вмешательства по причине развития дегенеративных изменений БП. У 63 повторно оперированных имелась кальцификация ксеногенного материала, эти пациенты составили 1-ю (основную) группу. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 109 пациентов с сохраненным морфофункциональным состоянием БП согласно результатам эхокардиографии (ЭхоКГ). При формировании групп исследования применен подход подбора копи-пар по принципу соответствия гендерных (40,9% мужчин в 1-й группе и 35,4% – во 2-й,  $p>0,05$ ), возрастных характеристик (средний возраст на момент хирургической коррекции клапанного поражения составил  $46,7\pm 7,5$  года в 1-й группе и  $47,9\pm 5,9$  года – во 2-й,  $p>0,05$ ), идентичности этиологического фактора приобретенных пороков (во всех случаях диагностирована ревматическая болезнь сердца) и сроков функционирования имплантированных биологических клапанов (средняя длительность  $7,2\pm 3,3$  года в 1-й группе и  $8,1\pm 2,9$  года – во 2-й группе).

При выписке из клиники и выполнении последующих контрольных осмотров на амбулаторном этапе всем пациентам назначалась стандартная кардиотропная терапия, направленная на предотвращение прогрессирования сердечной недостаточности.

Протокол исследования одобрен объединенным локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний и МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер». Включение пациентов в группы сравнения проводилось при наличии добровольного информированного согласия.

Обозначенная продолжительность периодов послеоперационного наблюдения реципиентов БП, в течение которых у исследуемых теоретически могли развиваться различные сопутствующие заболевания, а также предполагаемая возможность радикальных изменений медикаментозного сопровождения явились обоснованием для произвольного выделения трех временных интервалов: до 4 лет, от 4 до 8 лет и более 8 лет после имплантации ксеногенных клапанов.

Для оценки влияния клинического статуса пациентов на процесс кальцификации ксеноклапанов были отобраны следующие патологические состояния: АГ (27,3% случаев в 1-й группе и 41,7% – во 2-й,  $p>0,05$ ), сахарный диабет (СД) 2-го типа (4,5% и 4,2% случаев в 1-й и во 2-й группах соответственно,  $p>0,05$ ), ишемическая болезнь сердца – ИБС (9,1% случаев в 1-й группе и 12,5% – во 2-й,  $p>0,05$ ), мультифокальный атеросклероз (3,1% случаев

в 1-й группе и 2,7% – во 2-й,  $p > 0,05$ ), а также хроническая сердечная недостаточность – ХСН с определением функционального класса (ФК) по классификации NYHA. Критериями отбора явились достаточная представленность перечисленных заболеваний в анализируемых когортах пациентов и их системный характер. При оценке приверженности к терапии фиксировали регулярность использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), АМКР,  $\beta$ -адреноблокаторов, непрямым антикоагулянтам и статинов. Данные препараты характеризовались незначительными внутригрупповыми различиями механизмов действия и наличием плейотропных, в том числе противовоспалительных, эффектов.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакетов программ SAS 6.12, STATISTICA 6.0 и SPSS 17.

Поскольку предполагаемое воздействие оцениваемых факторов и/или их комбинаций на темпы кальциевой дегенерации ксеноклапанов могло существенно варьировать, на этапе анализа в качестве наиболее приемлемого статистического подхода использована методика комплексной оценки обозначенных показателей (внутри групп, характеризующих коморбидный статус и приверженность) с определением для каждого из них прогностических коэффициентов, отражающих степень индивидуального влияния на исследуемый процесс. В последующем проведено вычисление соответствующих интегральных показателей, измеренных в количественной шкале с диапазоном изменения значений  $[0;1]$ . Прогноз риска неблагоприятного исхода осуществлен при построении бинарной логистической регрессии с использованием метода пошагового включения на основе максимального правдоподобия.

Расчет прогностических коэффициентов проводили по следующему алгоритму. Для каждого фактора определено число пациентов с его наличием ( $N1$ ) и отсутствием ( $N0$ ), а также число лиц с неблагоприятным исходом, у которых имелся оцениваемый фактор ( $m1$ ), и у которых он не был выявлен ( $m0$ ). Рассчитаны величины  $x1=N1/m1$  и  $x0=N0/m0$ . Таким образом, прогностическая значимость  $j$ -го уровня  $i$ -го фактора  $w_{ij}$  представлена квадратом соответствующего значения фактора  $x1$  ( $x0$ ).

При последующем вычислении интегральных показателей реципиента БП представляли в виде точки в  $k$ -мерном

(по числу выбранных ФР) пространстве с координатами, соответствующими значениям прогностических коэффициентов исследуемых категорий. В рассмотрение вводили эталонного пациента, имеющего нулевую вероятность неблагоприятного исхода по всем представленным факторам. Затем производили оценку расстояния от места расположения реципиента до эталона – чем меньше (ближе к эталону) было его значение, тем менее вероятно развитие первичной тканевой несостоятельности с кальцификацией ксеноклапана в конкретном рассматриваемом случае.

Таким образом, для расчета интегрального показателя одного пациента использована формула:

$$Rkl = \sqrt{\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k (x_{ij} - x^*)^2} = \sqrt{\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k (x_{ij} - 0)^2} = \sqrt{\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k x_{ij}^2} = \sqrt{\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k w_{ij}}$$

где  $w_{ij}$  – значение прогностического коэффициента для  $i$ -го уровня  $j$ -го фактора. Диапазон изменений значений интегрального показателя  $Rkl$  заключался в пределах от 0 до 1.

Предложенный метод лег в основу расчета факторов, используемых для построения бинарной логистической регрессии, позволяющей оценивать вероятность развития кальцийассоциированных дисфункций БП с учетом двух интегральных показателей, характеризующих клинический статус ( $Rkl$ ) и приверженность реципиентов ( $Rpr$ ) к медикаментозной терапии. Во всех процедурах анализа критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05.

## Результаты

Установлено, что в сроке до 4 лет после имплантации максимальной прогностической ценностью в отношении риска минерализации ксеноаортальных протезов обладали декомпенсация ХСН (значения прогностического коэффициента 1,000 и 0,148 для IV и III ФК соответственно) и наличие у пациентов мультифокального атеросклероза (прогностический коэффициент 0,250). Кроме того, было показано значительное снижение вероятности кальцийассоциированных дисфункций при регулярном использовании АМКР (прогностический коэффициент 0,008), в то время как отказ от применения ингибиторов АПФ (прогностический коэффициент 0,191),  $\beta$ -адреноблокаторов (прогностический коэффициент 0,148) и непрямым антикоагулянтам (прогностический коэффициент 0,138) оказывал обратный эффект.

**Таблица 1.** Результаты бинарной логистической регрессии на основе комплексной оценки клинических факторов и приверженности к терапии (с учетом прогностических коэффициентов) в сроке до 4 лет от имплантации БП

Показатель	Коэффициент регрессии $\beta$	Стандартная ошибка	Статистика Wald	p	Exp (B)
Комплексная оценка группы клинических факторов (Rkl)	21,002	7,812	7,228	0,007	1,321E9
Комплексная оценка использования препаратов (Rpr)	13,890	5,726	5,883	0,015	1077001
Константа	-11,293	2,748	16,891	0,0001	0,000

Здесь и в табл. 2: БП – биопротез.

Результаты бинарной логистической регрессии на основе комплексной оценки клинических факторов и приверженности к терапии в обозначенном периоде наблюдения приведены в табл. 1.

Вероятность развития кальциевой дегенерации БП вычислена по формуле:

$$P(Y=1/Rkl, Rpr) = \frac{1}{1 + e^{-(-11,297+21,002 \cdot Rkl+13,89 \cdot Rpr)}}$$

где Rkl и Rpr – интегральные показатели, характеризующие комплексную оценку клинических ФР и приверженности реципиентов к рекомендованной терапии соответственно. Характеристиками качества представленной модели явились величина площади под ROC-кривой, составившая 0,837 (см. рисунок 1, А), а также высокие чувствительность (81%) и специфичность (80%).

По прошествии 4–8 лет от выполнения хирургических вмешательств наибольшая значимость для прогноза кальцификации ксеногенных клапанов сердца помимо IV (прогностический коэффициент 1,000) и III (прогностический коэффициент 0,367) ФК ХСН определена для СД 2-го типа (прогностический коэффициент 0,327). При оценке показателей приверженности риск минерализации имплантированного биоматериала был наименьшим в случаях продолжительного применения статинов (прогностический коэффициент 0,023) и значительно возрастал при прекращении использования β-адреноблокаторов (прогностический коэффициент 0,295) и ингибиторов АПФ (прогностический коэффициент 0,228).

В рассматриваемом интервале функционирования построена аналогичная модель бинарной логистической регрессии (табл. 2).

Формула расчета вероятности неблагоприятного исхода при средней продолжительности послеоперационного наблюдения выглядит следующим образом:

$$P(Y=1/Rkl, Rpr) = \frac{1}{1 + e^{-(-12,61+25,05 \cdot Rkl+8,36 \cdot Rpr)}}$$

В данном случае площадь под ROC-кривой составила 0,865 (см. рисунок 1, Б), при удовлетворительных показателях чувствительности (80%) и специфичности (71%) модели.

Через 8 лет и более после протезирования закономерное высокое прогностическое влияние в отношении развития кальциевой дегенерации ксеноткани также отмечено для ХСН (прогностический коэффициент 1,000 при IV и 0,518 при III ФК) и, кроме того, имелось при подтвержденной ИБС (прогностический коэффициент 0,360). В случаях несоблюдения реципиентами рекомендованного протокола терапии вероятность кальцийассоциированных дисфункций БП была сопоставимой для всех анализируемых групп лекарственных препаратов. Однако

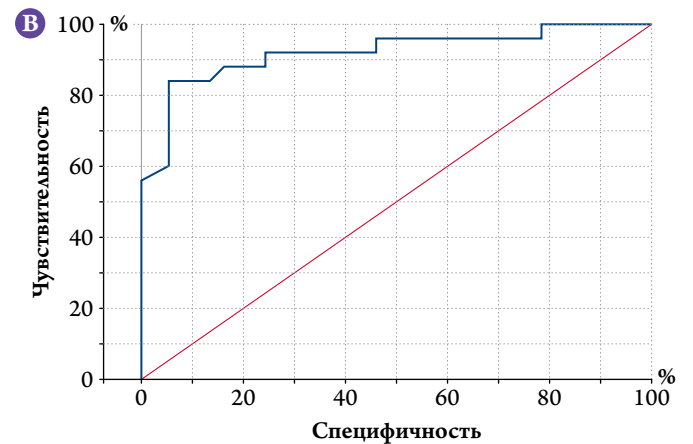
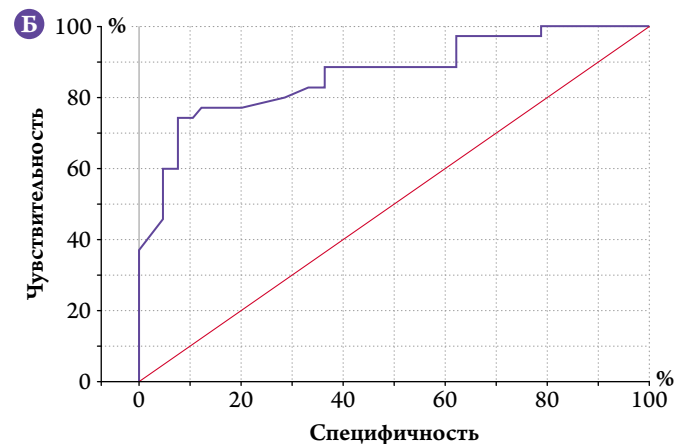
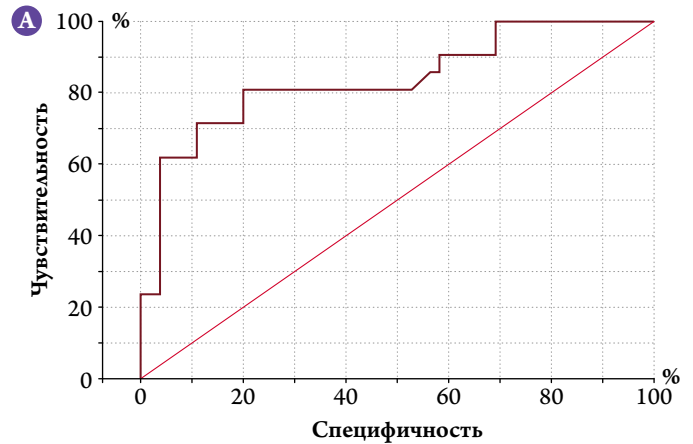


Рис. 1. ROC-кривые, полученные при комплексной оценке клинических факторов риска и приверженности к терапии через прогностические коэффициенты при сроке функционирования биопротезов до 4 лет (А), от 4 до 8 лет (Б) и более 8 лет (В). ФР – факторы риска.; БП – биопротез.

у лиц, регулярно получающих статины, в представленном временном интервале определен наименьший риск минерализации имплантированных клапанов (прогностический коэффициент 0,016).

Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 3. Установлено, что чем ближе к значениям эталона приверженность реципиентов к лечению и показатели,

**Таблица 2.** Результаты бинарной логистической регрессии на основе комплексной оценки клинических факторов и приверженности к терапии в сроке от 4 до 8 лет после имплантации БП

Показатель	Коэффициент регрессии $\beta$	Стандартная ошибка	Статистика Wald	p	Exp (B)
Комплексная оценка группы клинических факторов (Rkl)	25,053	5,576	20,184	0,0001	7,595E10
Комплексная оценка использования препаратов (Rpr)	8,359	4,06	4,24	0,039	4268,42
Константа	-12,605	2,568	24,086	0,0001	0,000

**Таблица 3.** Результаты бинарной логистической регрессии на основе комплексной оценки клинических факторов и приверженности к терапии при сроке более 8 лет после имплантации БП

Показатель	Коэффициент регрессии $\beta$	Стандартная ошибка	Статистика Wald	p	Exp (B)
Комплексная оценка группы клинических факторов (Rkl)	32,255	7,488	18,554	0,0001	1,019E14
Комплексная оценка использования препаратов (Rpr)	15,597	8,223	3,598	0,058	5937695
Константа	-22,940	6,142	13,952	0,0001	0,000

**Таблица 4.** Качественная оценка вероятности кальциевой дегенерации БП на основании исследования коморбидного фона реципиентов и их приверженности к терапии в различные периоды функционирования БП

Прогностическая вероятность кальцификации биопротеза, %	Пациенты без кальцификации биопротеза, попавшие в данный интервал	Пациенты с кальцификацией биопротеза, попавшие в данный интервал	Качественная характеристика интервала
<b>До 4 лет</b>			
0–0,1	36,4%	9,5%	Низкий риск
0,1–0,4	54,5%	28,6%	Средний риск
0,4–1	9,1%	61,1%	Высокий риск
<b>От 4 до 8 лет</b>			
0–0,2	65,2%	17,2%	Низкий риск
0,2–0,6	27,2%	200%	Средний риск
0,6–1	7,6%	62,8%	Высокий риск
<b>Более 8 лет</b>			
0–0,4	83,8%	120%	Низкий риск
0,4–0,6	10,8%	40%	Средний риск
0,6–0,1	5,4%	840%	Высокий риск

характеризующие клинический статус, тем ниже вероятность развития кальцификации БП.

При продолжительном периоде функционирования ксеноклапанов прогностическая модель имеет вид:

$$P(Y=1/Rkl, Rpr) = \frac{1}{1 + e^{-(22,94 + 32,26 \cdot Rkl + 15,6 \cdot Rpr)}}$$

Площадь под ROC-кривой равна 0,921 (см. рисунок 1, В), при 84% чувствительности и 87% специфичности.

Последующий анализ позволил представить условный диапазон градаций риска кальциевой дегенерации эпоксиобработанных ксеноклапанов сердца в зависимости от спектра сопутствующих заболеваний и приверженности исследуемых пациентов в каждом из рассматриваемых временных интервалов (табл. 4).

На заключительном этапе исследования с целью тестирования построенных моделей выполнена проспективная оценка вероятности развития структурных дисфункций БП, ассоциированных с кальцинозом. Эта оценка выявила полное соответствие рассчитанных показателей фактическому состоянию имплантированных клапанов, согласно данным трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ.

### Обсуждение

На моделях атеросклероза и дегенеративного аортального стеноза показано, что патологическая минерализация биоматериалов представляет собой многофакторный активно регулируемый клеточно-опосредованный процесс [6, 13–16]. Тот факт, что кальциевой дегенерации в равной степени подвержены естественные ткани человека (артерии, нативные клапаны сердца), ксеногенные ткани (аортальные аллотрансплантаты, телячьи перикардальные протезы, аутооттрансплантаты) и синтетические материалы (полимерные протезы), позволяет сделать вывод о наличии неких универсальных ее составляющих [4, 17, 18]. При этом существует предположение, что преимущественная активация тех или иных сигнальных путей, опосредующих инициацию и прогрессирование кальцийассоциированной дегенерации биологических структур, определяется широким спектром модулирующих воздействий, к числу которых могут быть отнесены воспаление, окислительный стресс, изменения ионного и клеточного состава микросреды, а также соотношения промоторов и ингибиторов, обеспечивающих баланс между образованием и резорбцией кальциатов [16, 19].

В последнее время внимание исследователей привлекает изучение метаболических факторов реципиентов с позиций их возможного влияния на темпы прогрессирования структурных дисфункций БП. Предпосылкой явились экспериментальные и клинические работы, демонстрирующие существование патогенетических

параллелей в развитии атеросклеротического поражения сосудистой стенки и кальцификации нативных клапанов сердца [6, 16, 19, 20]. В свою очередь известная гипотеза об универсальных механизмах минерализации биологических объектов явилась основанием для рассмотрения некоторых «традиционных» ФР развития атеросклероза в качестве потенциальных предикторов развития кальциевой дегенерации БП [7–9].

В настоящее время эффективные методы профилактики кальцийассоциированных дисфункций ксеногенных клапанов сердца отсутствуют. Однако, по мнению ряда исследователей, агрессивная медикаментозная коррекция модифицируемых ФР наряду с изменением образа жизни реципиентов может способствовать увеличению сроков функционирования БП и, соответственно, расширению показаний к их имплантации [7, 9]. Существует точка зрения о необходимости раннего (сразу после хирургической коррекции порока) назначения медикаментозной терапии, направленной на устранение дислипидемии и снижение активности неспецифического воспалительного ответа. В роли потенциальных препаратов, используемых для данной цели, рассматривают статины и ингибиторы АПФ [9, 10], реализация предполагаемого положительного эффекта которых возможна за счет уменьшения сывороточной концентрации общего холестерина, снижения соотношения про- и антиатерогенных липопротеидов и подавления локального липидзависимого воспаления [9, 10].

Существуют работы, демонстрирующие замедление кальцификации БП и нативных клапанов сердца при длительном применении статинов и АМКР [10–12]. Однако также имеются результаты исследований, свидетельствующие об отсутствии влияния липидснижающей терапии на темпы прогрессирования дегенеративных изменений ксеногенных протезов [21]. Противоречивость полученных результатов, по мнению авторов, может быть связана с применением препаратов данной группы на поздних стадиях поражения, когда активность неспецифического воспаления менее выражена, чем в дебюте патологического процесса, и соответственно, отсутствуют «точки приложения» для их системных эффектов. Кроме того, в большинстве случаев применение статинов рекомендовано пациентам с множеством ФР развития сердечно-сосудистых осложнений, ряд из которых оказывает самостоятельное и независимое влияние на структурную стабильность имплантированного ксеногенного материала. Так, у лиц с сопутствующим метаболическим синдромом липидснижающая терапия не приводила к замедлению темпов прогрессирования дегенеративных изменений БП, ассоциированных с кальцификацией [7].

В настоящей работе продемонстрировано влияние исследуемых клинических факторов реципиентов и их приверженности к кардиотропной терапии на риск развития

кальцийассоциированной структурной несостоятельности ксеноортальных эпоксиобработанных клапанов сердца в обозначенных временных интервалах функционирования. При этом отмечена высокая вариабельность прогностической значимости показателей внутри анализируемых групп в различные сроки после имплантации БП. По нашему мнению, данное обстоятельство является следствием стадийности развития кальциевой дегенерации ксеногенного материала, подразумевающей существование определенных критических периодов, на протяжении которых воздействие спектра экзо- и/или эндогенных модулирующих факторов наиболее ощутимо. К числу последних могут быть отнесены как особенности коморбидного статуса пациентов, так и системные эффекты используемых лекарственных препаратов.

Например, сопутствующий мультифокальный атеросклероз значительно увеличивает риск кальцификации БП в первые 4 года после хирургической коррекции пороков, в то время как наличие СД 2-го типа и ИБС повышает вероятность данной группы протезообусловленных осложнений при интервалах функционирования, превышающих 4- и 8-летний рубеж соответственно. Стабильная прогностическая значимость ХСН III и IV ФК, по всей видимости, может являться как отражением активации провоспалительных маркеров, непосредственно влияющих на минералорезистентность ксеноткани, так и следствием нарушений внутрисердечной и системной гемодинамики в процессе формирования структурных дисфункций БП.

Кроме того, установлено, что на ранних сроках после имплантации вероятность кальциевой дегенерации биологических клапанов максимально снижается при регулярном употреблении АМКР, в то время как в более отдаленных периодах наблюдения (более 4 лет) отмечена преимущественная протективная роль статинов. В свою очередь отказ от использования ингибиторов АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов демонстрирует стабильно высокий уровень риска кальцийассоциированных дисфункций БП, не зависящий от продолжительности периода после выполнения хирургической коррекции пороков сердца. Прогностическую значимость регулярного использования непрямых антикоагулянтов, вероятно, можно связать с наличием ключевых факторов патологической минерализации мягких тканей, функциональная активность которых является витамин К-опосредованной [22, 23].

Полученные результаты свидетельствуют, что развитие кальцийассоциированных дисфункций БП можно рассматривать в рамках концепции о воспалительном генезе дистрофической минерализации элементов сердечно-сосудистой системы. Кроме того, они позволяют предполагать, что к числу ФР кальциевой дегенерации ксеногенных клапанов сердца может быть отнесена низ-

кая приверженность реципиентов к терапии лекарственными препаратами, дающими системные метаболические эффекты.

### Заключение

Таким образом, анализ отдаленных результатов использования эпоксиобработанных биопротезов для коррекции митральных пороков сердца позволяет сделать вывод, что темпы прогрессирования кальцификации ксеноткани, помимо гемодинамических воздействий и характеристик имплантируемых устройств, определяет комплекс индивидуальных факторов реципиентов, степень влияния кото-

рых существенно различается в пределах обозначенной продолжительности послеоперационного наблюдения. К их числу могут быть отнесены особенности клинического состояния, определяемые коморбидным фоном, а также приверженность пациентов к медикаментозной терапии. Дальнейшие исследования протективных влияний ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторов, статинов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов будут способствовать продлению сроков функционирования биопротезов и, соответственно, расширению показаний к их использованию, что приведет к улучшению качества жизни потенциальных реципиентов.

### Information about the author:

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Rutkovskaya Natalya V. – MD, PhD.

E-mail: wenys@mail.ru

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Oakley R., Kleine P., Bach D.S. Choice of Prosthetic Heart Valve in Today's Practice. *Circulation* 2008;117 (2):253–256. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.736819.
- Pibarot P., Dumesnil J. Prosthetic Heart Valves: Selection of the Optimal Prosthesis and Long-Term Management. *Circulation* 2009;119 (7):1034–1048. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.
- Tillquist M., Maddox T. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. *Patient Preference Adherence* 2011;5:91–99. DOI: 10.2147/PPA.S16420.
- Barbarash O.L., Rutkovskaya N.V., Hryachkova O.N. et al. Impact of recipient-related factors on structural dysfunction rates of xenoaorticbioprosthetic heart valve. *Patient Preference and Adherence* 2015;9:389–399. DOI: 10.2147/PPA.S76001.
- Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thoracic Surgery* 2005;79:1072–1080.
- New S.E.P., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circulation Research* 2011;108:1381–1391. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.
- Briand M., Pibarot P., Despres J.P. et al. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation* 2006;114:1512–1517.
- Lorusso R., Gelsomino S., Luca F. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with faster degeneration of bioprosthetic valve: results from a propensity score-matched italian multicenter study. *Circulation* 2012;125:604–614. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025064. Epub 2011 Dec 27.
- Mahjoub Y., Mathieu P., Senechal M. et al. ApoB/ApoA ratio is associated with increased risk bioprosthetic valve degeneration. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;61:752–761. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.033.
- Antonii-Canterin F., Zuppiroli A., Baldessin F. et al. Is there a role of statins in the prevention of aortic biological prostheses degeneration. *Cardiovascular Ultrasound* 2006;4:26.
- Gkizas S., Koumoundourou D., Sirinian X. et al. Aldosterone receptor blockade inhibits degenerative processes in the early stage of calcific aortic stenosis. *Eur J Pharmacol* 2010;235:311–316. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.05.048.
- Holme I., Boman K., Brudi P. et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis trial. *Am J Cardiol* 2010;105:1802–1808. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.363.
- Aronow W.S. Osteoporosis, osteopenia, and atherosclerotic vascular disease. *Arch Med Scie* 2011;7:21–26. DOI: 10.5114/aoms.2011.20599.
- Miller J.D., Weiss R.M., Heistad D.D. Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms. *Circ Res* 2011;108:1392–1412. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234138.
- Wylie-Sears J., Aikawa E., Levine R.A. et al. Mitral valve endothelial cells with osteogenic differentiation potential. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2011;31:598–607. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.216184.
- Ruiz J.L., Hutcheson J.D., Aikawa E. Cardiovascular calcification: Current controversies and novel concepts. *Cardiovasc Pathol* 2015;24 (4):207–212. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.03.002.
- Kuan Y.H., Dasi L.P., Yoganathan A.P. Recent advances in polymeric heart valves research. *Int J Biomat Res Eng (IJBRE)* 2011;1 (1):1–17.
- Min B.J., Kim Y.J., Choi J.W. et al. Histologic Characteristics and Mechanical Properties of Bovine Pericardium Treated with Decellularization and  $\alpha$ -Galactosidase: A Comparative Study. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;45:368–379. DOI: 10.5090/kjtcs.2012.45.6.368.
- Evrard S., Delanaye P., Kamel S. et al. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clinica Chimica Acta* 2015;438:401–414. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.034.
- Cote C., Pibarot P., Despres J.P. et al. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and fibrocalcific remodeling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart* 2008;94:1175–1180.
- Gilmanov D., Bevilacqua S., Mazzone A., Glauber M. Do statins slow the process of calcification of aortic tissue valves? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11 (3):297–301. DOI: 10.1510/icvts.2009.230920.
- Schurgers L.J., Spronk H.M., Soute B.A. et al. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007;109:2823–2831.
- Schurgers L.J., Uitto J., Reutelingsperger C.P. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol Med* 2013;19:217–226. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.12.008.

Поступила 14.09.17 (Received 14.09.17)