

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАПАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА

Хван Д. С., Чернявский А. М., Сирота Д. А., Альсов С. А., Ляшенко М. М.

У больных с синдромом Марфана осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы — основная причина смертности и заболеваемости. Операция Bentall DeBono долгое время являлась золотым стандартом в лечении данной патологии.

Цель. Показать очевидные преимущества клапаносохраняющих операций аортального клапана (АоК) при синдромах дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы. Был выполнен одноцентровой ретроспективный анализ результатов клапаносохраняющих операций на корне аорты. В исследование были включены все пациенты с синдромом Марфана, которым выполнялась клапаносохраняющая операция на АоК в период с 2007 по 2015 гг. В качестве клапаносохраняющей операции считалась операция David, операция реимплантации корня аорты в протез и супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты.

Результаты. Девятилетняя свобода от аортальной недостаточности более 2 ст. в отдаленном периоде составила 64%. Причиной развития аортальной недостаточности послужили прогрессирующие дегенеративные изменения АоК. Случаев кровотечений и эндокардита зарегистрировано не было. Ожидаемая девятилетняя кумулятивная выживаемость составила 63%.

Заключение. Клапаносохраняющие операции применимы у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани. Однако целесообразность применения клапаносохраняющих операций у пациентов с синдромом Марфана остается под вопросом. Учитывая имеющиеся данные, необходимы исследования с большим количеством пациентов и отдаленным наблюдением.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 12–15

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-12-15>

Ключевые слова: аорта, аортальная недостаточность, клапаносохраняющие операции, синдром Марфана.

Центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Хван Д. С.* — м.н.с., врач, сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра, Сирота Д. А. — к.м.н., с.н.с., врач, сердечно-сосудистый хирург, зав. отделением хирургии аорты и коронарных артерий, Альсов С. А. — с.н.с., д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий, Ляшенко М. М. — м.н.с., врач, сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): d_hvan@meshalkin.ru

АоК — аортальный клапан, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 31.10.2016

Рецензия получена 02.11.2016

Принята к публикации 09.11.2016

LONG-TERM RESULTS OF THE VALVE-SAVING SURGERY IN MARFAN SYNDROME PATIENTS

Khvan D. S., Chernyavskiy A. M., Sirota D. A., Alsov S. A., Lyashenko M. M.

The main causes of mortality and morbidity in Marfan syndrome patients are cardiovascular complications. The Bentall DeBono operation for long time has been a gold standard treatment for this pathology.

Aim. To present the obvious benefits of valve-saving surgery stimulating for saving of aorta valve (AoV) in dysplasia of connective tissue.

Material and methods. A single-center retrospective analysis was done, of the results of valve-saving operations on the aorta root. All Marfan syndrome patients were included, who had undergone valve-saving operation on AoV in 2007–2015 y. As the valve-saving operation the David method was used, operation of reimplanting of aorta root into prosthesis and supracoronary prosthesing of ascending aorta.

Results. Nine-year freedom from aortic regurgitation more 2 grade in long-term follow-up was 64%. As the a causes for development of aortic valve insufficiency were progressing degenerations of AoV. There were no cases of bleedings and endocarditis. Expected cumulative survival was 63%.

Conclusion. Valve-saving operations are applicable in patients with the syndrome of connective tissue dysplasia. However, the worth of valve-saving operations in Marfan syndrome is questionable. Taken the known data, the studies demanded, with more number of patients and longer follow-up.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 12–15

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-12-15>

Key words: aorta, aortic regurgitation, valve-saving surgery, Marfan syndrome.

Center for Surgery of Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

У больных с синдромом Марфана осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы — основная причина смертности и заболеваемости. В частности, важную роль играет расширение корня и других сегментов грудной аорты [1]. При отсутствии лечения данные осложнения могут привести к жизнеугрожающим состояниям, включая аортальную недостаточность, застойную сердечную недостаточность и разрыв аорты. Основная причина заболевания аорты включает нарушение синтеза, секреции и депониро-

вания белка фибриллина-1 в результате различных генных мутаций *FBNI*. Корень аорты в наибольшей степени склонен к дилатации и расслоению.

По некоторым оценкам около 80% взрослых пациентов с синдромом Марфана имеют расширение корня аорты. До появления техники замещения корня аорты и аортального клапана (АоК) по методике Bentall DeBono в 1968г, средняя продолжительность жизни большинства пациентов с синдромом Марфана не превышала 40 лет [2]. В последующем

было предложено множество техник, в том числе клапаносохраняющие методики Feindel, Yacoub и David [3-5]. Основной целью было стремление избежать назначения антикоагулянтов, обязательных после протезирования AoK с использованием механического клапана [2, 4, 6, 7]. Однако вероятность дисфункции клапана и необходимость реоперации были неизвестны. Несмотря на многие успешные одноцентровые исследования, в среднесрочной перспективе после клапаносохраняющих операций долговечность нативного клапана остается неизвестной из-за недостаточного размера выборки. Недавно проведенный мета-анализ Benedetto U, et al. показал, что пациенты с синдромом Марфана имели значительно больший риск повторной операции после сохранения AoK, чем после операции Bentall DeBono [8]. Однако преимущества клапаносохраняющих операций настолько очевидны, что попытки сохранить AoK при синдромах дисплазии соединительной ткани продолжают вместе с развитием новых технологий [9].

Материал и методы

Был выполнен одноцентровой ретроспективный анализ результатов клапаносохраняющих операций на корне аорты. В исследование были включены все пациенты с синдромом Марфана, которым выполнялась клапаносохраняющая операция на AoK в период с 2007 по 2015 гг. Клапаносохраняющей операцией считались операция David, операция реимплантации корня аорты в протез и супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты. Отдаленными точками клинической эффективности выбраны свобода от аортальной недостаточности более 2+ ст. и выживаемость. Все дооперационные данные собирались ретроспективно, а данные по выживаемости и свободе от аортальной недостаточности — проспективно. Предоперационная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Диагностика синдрома Марфана основывалась на международных рекомендациях — Гентских критериях (Ghent nosology, 1996; 2010).

AoK оценивалась при трансторакальной или трансофосагеальной эхокардиографии (ЭхоКГ) по градациям: отсутствие аортальной недостаточности, незначительная, умеренная или выраженная. У большинства пациентов (91%) до операции аортальная недостаточность была умеренная или выраженная. У всех пациентов AoK был трехстворчатым.

Все операции выполнялись в плановом порядке, по стандартному протоколу и со стандартным обеспечением, принятым в клинике. Интраоперационные данные представлены в таблице 2. Клапаносохраняющие вмешательства выполнялись как изолированно, так и в сочетании с другими вмешательствами на сердце.

Статистическая обработка. Статистическая обработка материала проводилась на п/о MS Office Excel и Statistica 10.0.

Для составления представления о выборке были использованы методы описательной статистики. Для непрерывных данных использовалось среднее значение $\pm\delta$, категориальные и дискретные данные пред-

Таблица 1

Предоперационная характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов	n=16
Возраст, лет, (M $\pm\delta$)	36 \pm 15
Мужчин, n (%)	11 (69%)
Расслоение аорты типа А, n (%)	15 (94%)
АГ, ст.	
1	0 (0%)
2	3 (19%)
3	3 (19%)
ФК по NYHA	
I	6 (38%)
II	8 (50%)
III	2 (13%)
IV	0 (0%)
Выраженная митральная недостаточность, n (%)	3 (19%)
ЭхоКГ параметры (M $\pm\delta$)	
Диаметр кольца AoK, мм	28 \pm 3
Диаметр синусов Вальсальвы, мм	50 \pm 10
Диаметр СТГ, мм	50 \pm 14
Диаметр восходящего отдела аорты, мм	52 \pm 14
Аортальная регургитация	
Незначительная/отсутствует	5 (3%)
Умеренная	5 (41%)
Выраженная	6 (50%)
ФВ ЛЖ, %	65 \pm 7
КДО ЛЖ, мл	152 \pm 31

Сокращения: КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, СТГ — синотубулярный гребень, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс.

Таблица 2

Интраоперационные данные

Параметр	n=16
Методика сохранения клапана	
David	7
Florida Sleeve	2
DeBakey	7
Сопутствующие вмешательства	
Вмешательство на дуге, n (%)	7 (44%)
Пластика митрального клапана, n (%)	3 (19%)
Радиочастотная абляция, n (%)	1 (6%)
Время:	
Искусственное кровообращение, мин (M $\pm\delta$)	196 \pm 56
Окклюзия аорты, мин (M $\pm\delta$)	138 \pm 40
Циркуляторный арест, мин (M $\pm\delta$) n=7	46 \pm 18
Кровопотеря, ml (M $\pm\delta$)	354 \pm 189

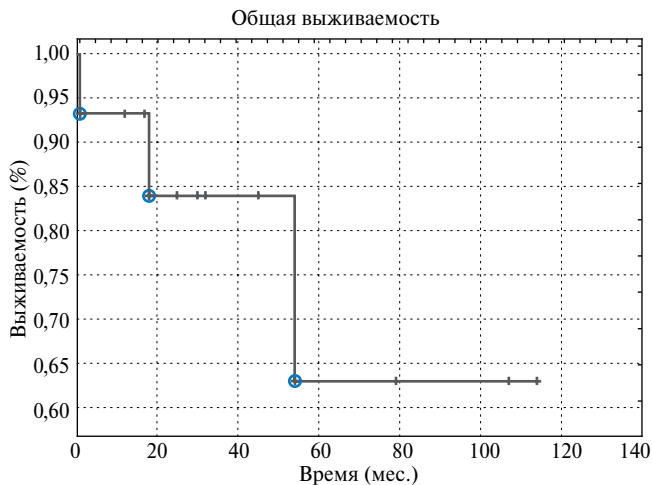


Рис. 1. 9-летняя кумулятивная выживаемость пациентов с синдромом Марфана после клапаносохраняющих операций.

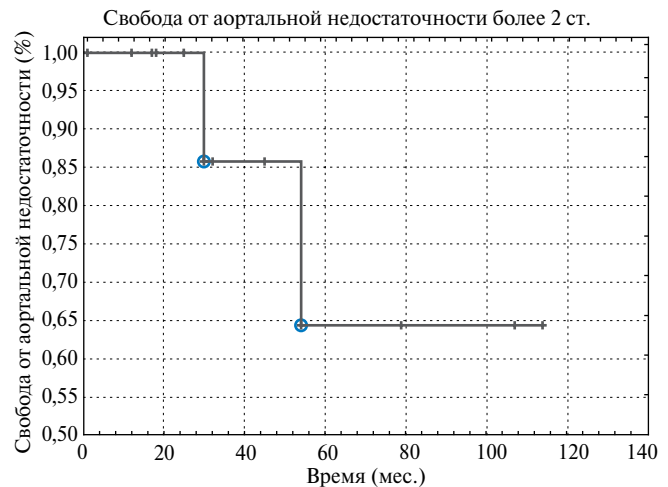


Рис. 2. Свобода от аортальной недостаточности более 2 степени у пациентов с синдромом Марфана после клапаносохраняющих операций.

ставлены в виде процентов. Достоверность различий между сравниваемыми группами (p) для непрерывных данных в зависимых группах рассчитывалась с использованием непараметрических критериев Уилкоксона, для категориальных данных с помощью таблиц сопряжения с применением двустороннего точного теста Фишера. Уровень значимости между сравниваемыми группами считался достоверным при $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Кривые выживаемости построены на основании метода Каплан-Майер. Недостаточное количество неблагоприятных событий в отдаленном послеоперационном периоде не позволило выполнить регрессионный анализ предикторов развития аортальной недостаточности и летального исхода в отдаленном периоде наблюдения.

Хирургическая техника. В качестве стандартного хирургического доступа использовалась срединная стернотомия. Искусственное кровообращение выполнялось по схеме: правое предсердие-восходящий отдел аорты. В случае вмешательства на дуге аорты, правое предсердие-правая подключичная артерия с антеградной перфузией головного мозга в условиях умеренной гипотермии 25°C во время циркуляторного ареста. Дренажное левых отделов сердца осуществлялось через правую верхнюю легочную вену. После начала искусственного кровообращения выполнялась окклюзия аорты. Восходящий отдел аорты пересекался на 1 сантиметр выше синотубулярного гребня. Стандартным раствором для селективной антеградной кардиopleгии в устья коронарных артерий был “Кустодиол” (20 мл/кг).

После ревизии и визуальной оценки корня аорты и Аок принималось решение о возможности клапаносохраняющей операции. Сохранение клапана выполнялось методом реимплантации корня аорты

в протез — модифицированная методика “Florida Sleeve” [10, 11], либо по методике T. David — реимплантация Аок в модификации David I [11, 12]. Основным отличием реимплантации корня аорты в протез от оригинальной методики “Florida Sleeve” является отсутствие необходимости в выделении корня аорты под коронарными артериями и восстановлении целостности протеза под ними. Пластика створок в нашем исследовании не выполнялась ни в одном случае. Последним этапом выполнялся дистальный анастомоз между синотубулярным гребнем и протезом восходящего отдела аорты либо непосредственно с восходящим отделом аорты. Операция заканчивалась по стандартному протоколу, используемому в клинике.

Контроль эффективности хирургической коррекции аортальной недостаточности и функции Аок выполнялся всем пациентам с помощью интраоперационной чреспищеводной ЭхоКГ. Ни одного случая конверсии на протезирование Аок не было.

Результаты

Общая 30-дневная госпитальная летальность составила 6,3% — один летальный случай. 52-летнему мужчине была выполнена операция David. В раннем послеоперационном периоде у пациента развилась острая сердечно-сосудистая недостаточность, потребовавшая установки баллона для внутриаортальной баллонной контрпульсации, а в последующем ЭКМО. По данным коронароангиографии патологии коронарного русла не выявлено. Пациент умер на 37 сутки после операции на фоне прогрессирующей сердечно-сосудистой и полиорганной недостаточности. На аутопсии диагностирован периоперационный инфаркт миокарда.

В отдаленном периоде наблюдения зарегистрировано два летальных случая. Поздняя летальность

составила 12,5% через 18 и 54 месяца после операции. Причиной смерти в обоих случаях явилось острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Во-втором случае причиной смерти явилась прогрессирующая сердечная недостаточность в результате аортальной недостаточности и постинфарктной кардиомиопатии.

На основании полученных результатов при динамическом наблюдении построена кривая выживаемости. Ожидаемая девятилетняя кумулятивная выживаемость составила 63% (рис. 1).

Одним из важнейших критериев эффективности клапаносохраняющей операции в отдаленном периоде является свобода от аортальной недостаточности более 2+ ст. Динамическое наблюдение за пациентами и контрольные обследования позволяют контролировать изменения, возникающие на АоК, и оценивать их степень. Всем пациентам с аортальной недостаточностью более 2+ степени выполнялось протезирование АоК. Протезирование АоК потребовалось одному пациенту через 19 месяцев и один пациент не дожил до трансплантации сердца. У пациента, подвергшегося реоперации, при визуальном осмотре отмечалось утолщение и пролабирование створок АоК. При гистологическом исследовании удаленных створок отмечались явления фиброза, склероза круглоклеточной инфильтрации и миксоматозной дегенерации тканей створок. Девятилетняя свобода от аортальной недостаточности более 2 ст. в отдаленном периоде составила 64% (рис. 2). Случаев кровотечений и эндокардита зарегистрировано не было.

Обсуждение

Данное исследование является обобщенным опытом ННИИПК за 8 лет, оценивающим результаты

клапаносохраняющих операций у пациентов с синдромом Марфана. Поскольку это исследование началось в 2007г, за последние годы были разработаны новые методы сохранения АоК. Была внедрена в практику методика реимплантации корня аорты в протез (Florida Sleeve), которая демонстрирует многообещающие результаты [13].

Вывод недавнего мета-анализа Benedetto U, et al. на основании 11 ретроспективных исследований по сравнению клапаноассоциированных осложнений (т.е. в сочетании с повторным вмешательством, тромбоэмболических событий и эндокардита) и других осложнений после протезирования АоК или клапаносохраняющих операций с синдромом Марфана обнаружили, что нет разницы в результатах. Пациенты с протезированием имели большую частоту тромбоза и тромбоэмболических осложнений. Однако частота реопераций была выше у пациентов после клапаносохраняющих операций [8]. Распространенность структурных и неструктурных повреждений клапана в исследовании Coselli и Benedetto ставит под сомнение долговечность нативного АоК у пациентов с синдромом Марфана [8, 9].

Заключение

Наши данные также демонстрируют свободу от аортальной недостаточности более 2 степени на уровне 64% в течение 9 лет. Однако выживаемость соответствует уровню, опубликованному Birks для данной группы пациентов 64-94% в течение 10 лет [7]. Связано ли это с клапаносохраняющей методикой, с течением заболевания или естественной смертью, остается вопросом. Учитывая имеющиеся данные, необходимы исследования с большим количеством пациентов и отдаленным наблюдением.

Литература

- Isselbacher EM, Lino Cardenas CL, Lindsay ME. Hereditary Influence in Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Circulation*. 2016 Jun 14; 133(24): 2516-28.
- Treasure T, Takkenberg JJ, Pepper J. Republished review: Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Postgrad Med J*. 2016; 92(1084): 112-7.
- de Kerchove L, El Khoury G. Anatomy and pathophysiology of the ventriculo-aortic junction: implication in aortic valve repair surgery. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013; 2(1): 57-64.
- David TE. Aortic valve sparing operations: outcomes at 20 years. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013; 2(1): 24-9.
- Schäfers HJ, Aicher D. Root remodeling for aortic root dilatation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013; 2(1): 113-6.
- Pepper J, Golesworthy T, Utley M, et al. Manufacturing and placing a bespoke support for the Marfan aortic root: description of the method and technical results and status at one year for the first ten patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010; 10: 360-5.
- Birks EJ, Webb C, Child A, et al. Early and long-term results of a valve-sparing operation for Marfan syndrome. *Circulation*. 1999; 100(2): 29-35.
- Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJ, et al. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011; 97: 955-8.
- Coselli JS, Volguina IV, LeMaire SA, et al. Early and 1-year outcomes of aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: a prospective, multicenter, comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147(6): 1758-66.
- Hess PJ Jr, Harman PK, Klodell CT, et al. Early outcomes using the Florida sleeve repair for correction of aortic insufficiency due to root aneurysms. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87(4): 1161-8.
- Chernyavskiy AM, Al'sov SA, Khvan DS, et al. Surgical technique of aortic root reimplantation. *The Journal Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 5: 41-7.
- Chernyavskiy AM, Al'sov SA, Sirota DA, et al. Aortic valve reimplantation technique with a prosthesis with artificial sinuses of Valsalva. *Kardiologiya i serdechno sosudistaya hirurgiya*. 2012; 3: 41-3. Russian (А.М. Чернявский, С.А. Альсов, Д.А. Сирота, Д.С. Хван. Хирургическая техника экстравальвулярного протезирования восходящего отдела аорты с использованием протеза с искусственными синусами Вальсальвы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 3: 41-3).
- Chernyavskiy AM, Khvan DS, Sirota DA, et al. Aortic root reimplantation procedure: a new milestone in aortic valve-sparing operations. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015; 19(4): 38-47.