



Клинико-морфологический анализ дисфункции кондуита Contegra у пациентов первого года жизни

Журавлева И.Ю., Ничай Н.Р.*, Докучаева А.А., Соинов И.А., Иванцов С.М., Кейль И.М., Омельченко А.Ю., Горбатов Ю.Н., Горбатов А.В.

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Поступила в редакцию 29 октября 2015 г. Принята к печати 10 марта 2016 г.

* Для корреспонденции: n_nichay@meshalkin.ru

Клапаносодержащий кондуит Contegra (Medtronic) с 1999 г. используют для реконструкции выводного отдела правого желудочка в хирургии врожденных пороков сердца. В литературе противоречивы и малочисленны сведения об иммунных воспалениях ксеновены. Мы представляем клинический случай выраженной клеточной иммунной реакции на ксенокондуит Contegra.

Ключевые слова Протезирование пути оттока в легочную артерию • Дисфункция кондуита • Разрастание псевдоинтимы

Клапаносодержащий кондуит Contegra (Medtronic) с 1999 г. используют для реконструкции выводного отдела правого желудочка и клапана легочной артерии в хирургии врожденных пороков сердца как альтернативу аллографтам легочной артерии [1]. В метаанализе [2] и ряде других работ [3–5] отметили, что наиболее частой причиной дисфункций кондуита, развивающихся в течение первого послеоперационного года, является стеноз дистального анастомоза, обусловленный гиперплазией псевдоинтимы. Данное осложнение развивается тем чаще, чем моложе возраст пациента и меньше диаметр кондуита [1–3, 6, 7]. Различные авторы единогласно называют в качестве основного предиктора стеноза дистального анастомоза общий артериальный ствол [1–3, 7], считая, что остальные вышеназванные факторы вторичны по отношению к этому диагнозу [1]. Патогенез стеноза дистального анастомоза объясняют, как правило, асептической воспалительной реакцией на химически обработанный ксеиноимплантат, достаточно большой по отношению к массе тела ребенка первого года жизни [8, 9]. Однако в литературе мало сведений о структурных трансформациях кондуитов, удаленных вследствие дисфункции [6, 8, 10]. В связи с этим пред-

ставляет интерес клинический случай повторной операции по поводу дисфункции кондуита Contegra с подробным морфологическим исследованием удаленного имплантата.

Мальчик 2 мес., вес 3 700 г, поступил в ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина в тяжелом состоянии с проявлениями выраженной сердечной недостаточности и диагнозом «общий артериальный ствол». По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) подтверждена анатомия общего артериального ствола, трункальный клапан трехстворчатый, недостаточность 2-й степени, регургитация на трикуспидальном клапане 2-й степени, 38% площади правого предсердия, дефект межжелудочковой перегородки 10 мм, дефект межпредсердной перегородки 6 мм. По результатам МКСТ-исследования (МСКТ) выявили тип А1-2 общего артериального ствола (по классификации Van Praagh), диаметр трункуса на уровне синусов 21 × 19 мм, от задней стенки ствола на 10 мм выше клапанного кольца общим устьем отходят легочные артерии, большой субтрункальный дефект 10 × 9 мм.

Ребенку выполнили радикальную коррекцию порока в объеме закрытия дефекта межжелудочковой перегородки заплатой из ксеноперикарда, комиссуропласти-

Для цитирования: Журавлева И.Ю., Ничай Н.Р., Докучаева А.А., Соинов И.А., Иванцов С.М., Кейль И.М., Омельченко А.Ю., Горбатов Ю.Н., Горбатов А.В. Клинико-морфологический анализ дисфункции кондуита Contegra у пациентов первого года жизни // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016. Т. 20. № 1. С. 56–61.

Citation: Zhuravleva IYu, Nichai NR, Dokuchaeva AA, Soinov IA, Ivantsov SM, Keil IM, Omelchenko AYU, Gorbatykh YuN, Gorbatykh AV. Clinical morphological analysis of Contegra dysfunction in infants. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* [Circulation Pathology and Cardiac Surgery]. 2016;20(1):56-61. (In Russ.).

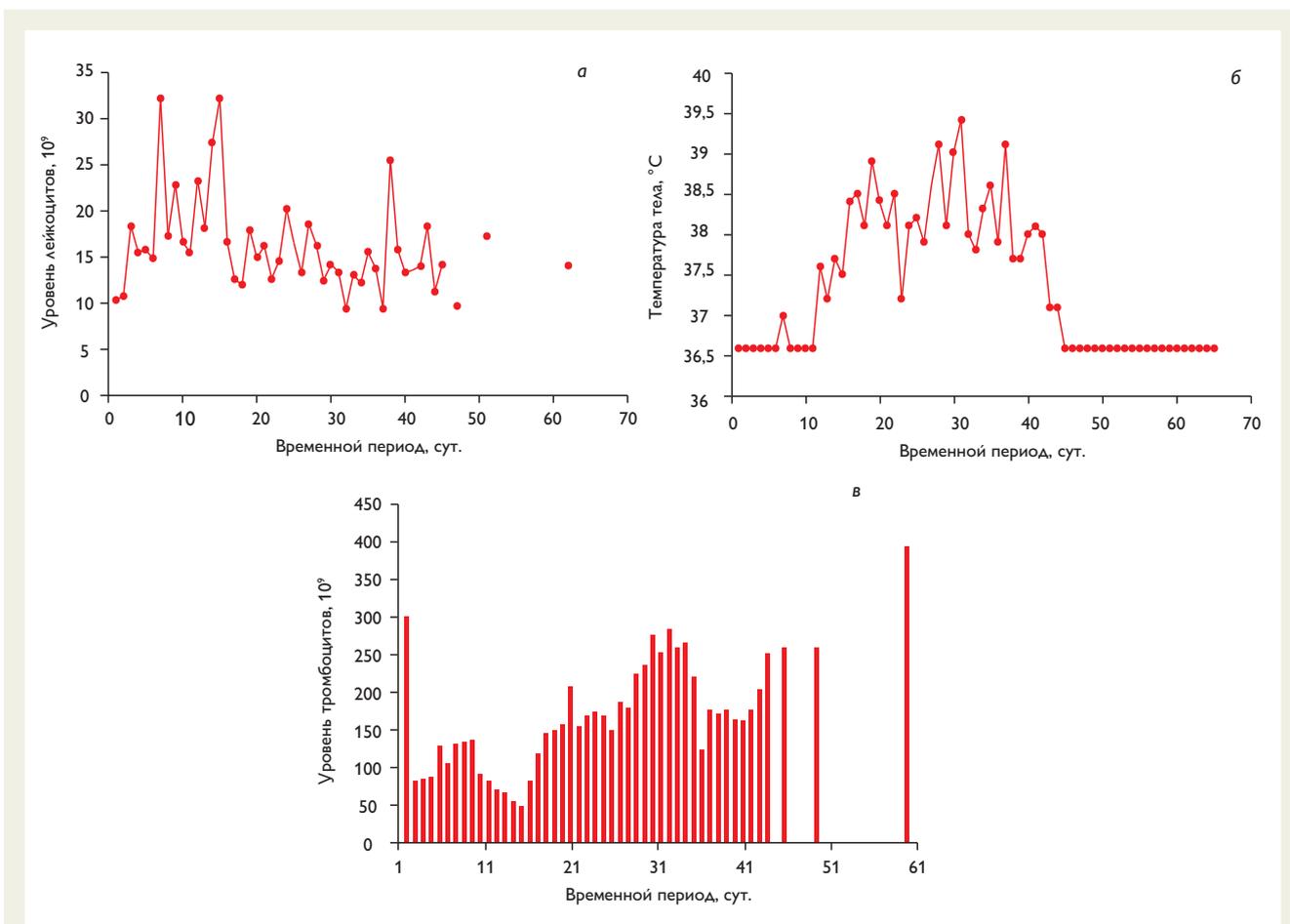


Рис. 1. Динамика температурной кривой и показателей общего анализа крови: а – уровень лейкоцитов в послеоперационном периоде (10^9); б – температура тела ($^{\circ}\text{C}$); в – уровень тромбоцитов в послеоперационном периоде (10^9)

ки трупального клапана в области задней комиссуры и шовной полукушетной аннулопластики в проекции левой створки. Пластику восходящего отдела аорты выполняли с помощью заплаты из ксеноперикарда. Устранили недостаточность на трикуспидальном клапане (шовная полукушетная аннулопластика в проекции задней створки), ушили дефект межпредсердной перегородки и сформировали путь оттока в легочную артерию клапаносодержащим ксенокондуитом Medtronic Contegra № 12. Продолжительность искусственного кровообращения (ИК) составила 124 мин.

Предимплантационное отмывание ксенокондуита проводили согласно инструкции производителя и опубликованным рекомендациям [1, 7]. Кондуит отмывали в физиологическом растворе 3 раза по 10 мин, после моделирования формы протез дополнительно промывали в физиологическом растворе для удаления остатков консерванта со свежесрезанных краев. Данная технология

позволяет минимизировать цитотоксический эффект, обусловленный остаточной концентрацией глутаральдегида в тканях [7].

Послеоперационный период протекал тяжело с явлениями выраженной сердечно-легочной недостаточности, резидуальной легочной гипертензией с эпизодами легочных кризов, гастроинтестинальной дисфункцией. В течение 23 суток ребенок находился на искусственной вентиляции легких, 30 суток – на инотропной поддержке.

Со 2-х по 14-е сутки после операции отметили нарастающие лейкоцитоза свыше $25 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 1, а) со сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов и метамиелоцитов к 7-м суткам. С 15-х по 27-е сутки определили снижение лейкоцитов до $15 \times 10^9/\text{л}$. С 11-х суток наблюдали подъем температуры тела до субфебрильных, затем (15–41-е сутки) до фебрильных значений (рис. 1, б). Несмотря на поликомпонентную антибактериальную терапию в сочетании с противогрибковыми препаратами и двумя курсами

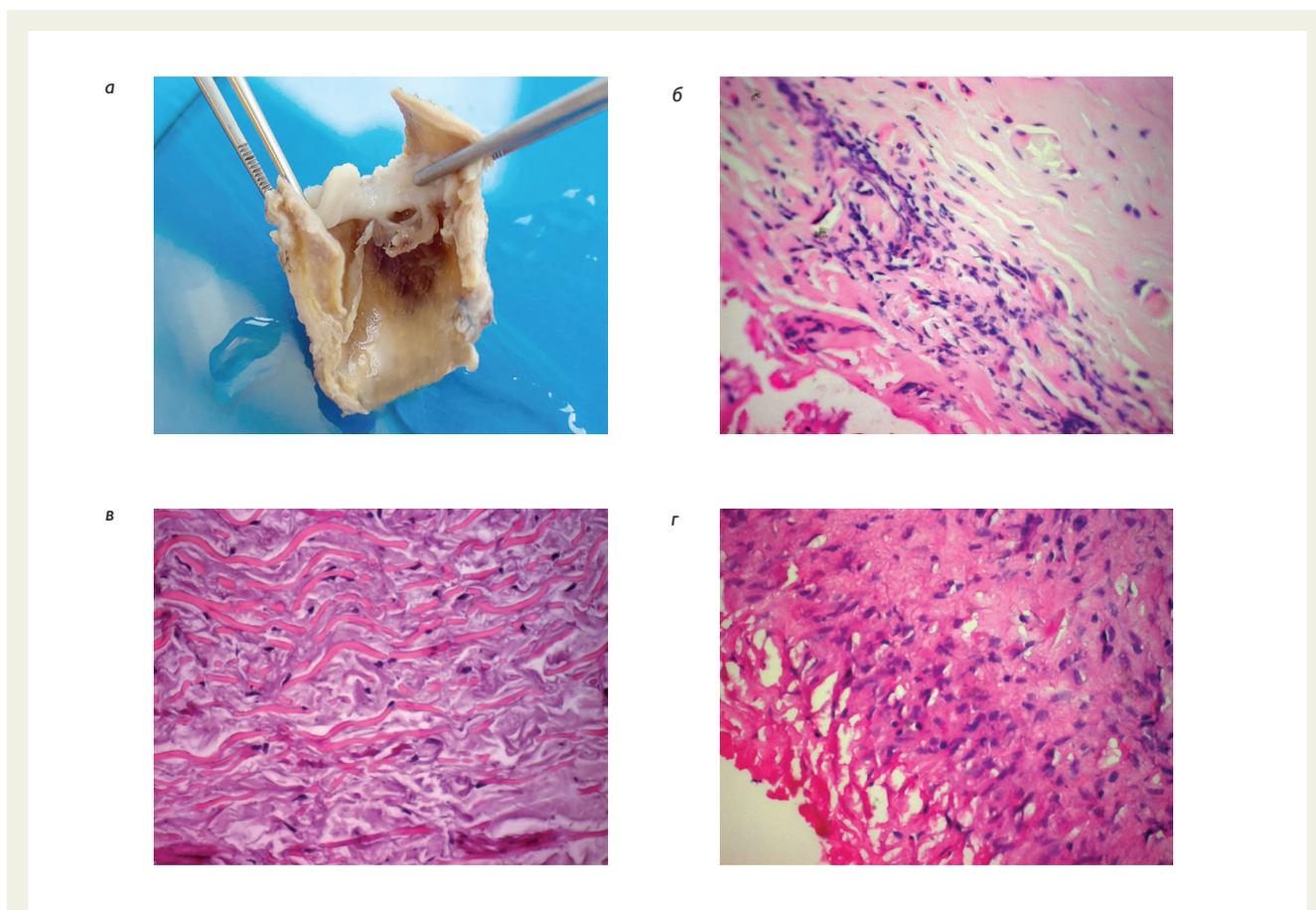


Рис. 2. Макро- и микроскопическая картина ксеновенозного кондукта Contegra: *а* – макроскопическая картина удаленного кондукта Contegra. Конduit разрезан параллельно оси. Отчетливо видна плотная псевдоинтима белого цвета в зоне дистального анастомоза с переходом на створки; *б* – стенка удаленного кондукта Contegra; интимальная и субинтимальная часть. Волокна гомогенизированы, умеренный отек, массивная клеточная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином; *в* – стенка неимплантированного кондукта Contegra. Волокна эластина окрашены в ярко-розовый цвет, коллагена – в фиолетовый. Окраска гематоксилином и эозином; *г* – гиалиноподобная соединительная ткань псевдоинтимы. На токовой поверхности фибрин. Массивная клеточная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Исходное увеличение $\times 400$

пентаглобина (таблица), сохранялась стойкая фебрильная лихорадка, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопения (рис. 1, в). Совокупность имеющихся данных свидетельствовала об активном воспалительном процессе, однако признаков инфицирования послеоперационного шва не было. Убедительные клинические и рентгенологические данные пневмонии отсутствовали. При МСКТ органов грудной, брюшной полостей и головного мозга также не обнаружили очагов инфекционного процесса. В послеоперационном периоде (2, 5, 19, 24, 26, 33, 40, 42-е сутки) гемокультуры были отрицательными, концентрация прокальцитонина нормализовалась после 12 суток.

К 43-м суткам послеоперационного периода состояние пациента стабилизировали: нормализовалась температура тела, уменьшился лейкоцитоз, количество тромбоцитов увеличилось до $2,58 \times 10^5$, ребенка перевели в соматическое отделение. На 64-е сутки пациента выписали в удовлетворительном состоянии. В течение всего послеоперационного периода, по данным ЭхоКГ, пиковый градиент давления на уровне ксенокондукта не превышал 10–15 мм рт. ст. (средний 5–6 мм рт. ст.).

Через 9 мес. пациент повторно поступил в клинику с признаками обструкции пути оттока в легочную артерию. Возраст ребенка на момент госпитализации составил 1 год 1 мес., вес 7 400 г. По данным ЭхоКГ, градиент

с вкраплениями тучных клеток, нейтрофилов и моноцитов, что свидетельствует об иммуногенной воспалительной реакции. Клеточная инфильтрация наиболее выражена в интимальной части стенки. Соединительная ткань псевдоинтимы (рис. 2, г) имеет плотную гиалиноподобную структуру, инфильтрирована лимфоцитами. На поверхности, обращенной к кровяному руслу, видны массивные скопления фибрина и клеточного детрита, сопровождающегося лимфоцитарной инфильтрацией – очаги некроза.

Обсуждение

Формирование гиперпластического стеноза в зоне дистального анастомоза кондуита Contegra связывают, как правило, с иммунологическими реакциями на ксеноткань либо с цитотоксическими эффектами глутарового альдегида – основного консерванта биоматериала [8–10]. Трактовка результатов, полученных при гистологическом исследовании кондуитов, удаленных при реоперациях, диаметрально противоположна. Meyns В. с соавторами отрицают наличие воспалительной реакции, основываясь на сохранении структурной целостности стенки ксеновены. В то же время группа исследователей из Берна в двух работах [8, 10] представляет доказательства выраженной клеточной иммунной реакции на ксенографт в виде лимфоцитарной инфильтрации стенки кондуита и наличия в инфильтратах плазматических клеток, что в полной мере согласуется с данными, полученными в нашем исследовании. Более того, мы наблюдали выраженную лимфоцитарную инфильтрацию и в ткани псевдоинтимы, тогда как цитируемые работы свидетельствовали об отсутствии клеточных элементов в отложениях фибрина на интимальной поверхности графта. По-видимому, в нашем случае это можно расценивать как проявление более выраженной иммунной атаки на ксенографт.

Морфологические данные с клинической картиной послеоперационного периода свидетельствуют об активном асептическом воспалении, приведшем к биодеградации имплантата в течение первого года. Вероятно, в нашем наблюдении в развитии дисфункции сыграли роль оба фактора: цитотоксические эффекты глутарового альдегида – в раннем послеоперационном периоде, иммунная реакция – через 3–6 мес. [9, 11].

Различие клинического течения послеоперационного периода первичной и повторной операций, возможно, обусловили два фактора, ранее обсуждаемые в литературе. Известно, что выраженность иммунного ответа на ксеноконduit потенцирует длительное искусственное кровообращение [9]. При первичной операции длительность ИК составила 124 мин, при повторной – 54 мин. Кроме того, цитотоксические и иммунологические реакции тем сильнее выражены, чем

больше относительная площадь контакта кондуита с тканями реципиента [9]. С учетом одинакового размера ксенокондуита Contegra (12 мм) в обоих случаях при повторной операции данное соотношение уменьшилось в связи с увеличением массы тела ребенка в 2 раза.

В целом данный клинический пример отражает сложность механизмов развития дисфункции ксеновенозного кондуита в легочной позиции у пациентов педиатрической группы, а также вариабельность иммунного ответа. Полагаем, что для дальнейшего изучения патогенеза стеноза дистального анастомоза кондуита Contegra каждый случай дисфункции нуждается в тщательном клинико-морфологическом анализе.

Исследование выполнено при поддержке гранта президента РФ № МК-8107.2016.7. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Holmes A.A., Co S., Human D.G., LeBlanc J.G., Campbell A.I.M. The Contegra conduit: Late outcomes in right ventricular outflow tract reconstruction // *Annals of Pediatric Cardiology*. 2012. Vol. 5 (1). P. 27–33. doi: 10.4103/0974-2069.93706.
2. Shi-MinYuan. The Contegra Valved Bovine Conduit: A Biomaterial for the Surgical Treatment of Congenital Heart Defects // *Arq. Bras. Cardiol*. 2012. Vol. 99 (6). P. 1159–1165.
3. Yong M.S., Yim D., d'Udekem Y., Brizard C.P., Robertson T., Galati J.C., Konstantinov I.E. Medium-term outcomes of bovine jugular vein graft and homograft conduits in children // *ANZ J. Surg*. 2015. Vol. 85 (5). P. 381–385. doi: 10.1111/ans.13018.
4. Urso S., Rega F., Meuris B., Gewillig M., Eyskens B., Daenen W., Heying R., Meyns B. The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract is an independent risk factor for graft replacement // *Eur. J. Cardio-thorac. Surg*. 2011. Vol. 40 (3). P. 603–609. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.081.
5. Лукьянов А.А., Караськов А.М., Горбатов Ю.Н., Наберухин Ю.Л., Омельченко А.Ю., Хапаев Т.С., Горбатов А.В., Сергеевичев Д.С. Ближайшие и отдаленные результаты операции Росса у пациентов педиатрической группы // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014. № 2. С. 5–9.
6. Meyns B., Van Garsse L., Boshoff D., Eyskens B., Mertens L., Gewillig M., Fieuwsc S., Verbeken E., Daenen W. The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract induces supra-avalvular stenosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2004. Vol. 128 (6). P. 834–840.
7. Mery C.M., Guzman-Prune F.A., DeLeon L.E., Zhang W., Terwelp M.D., Bocchini C.E., Adachi I., Heinle J.S., McKenzie D., Fraser C.D., Jr. Risk factors for development of endocarditis and reintervention in patients undergoing right ventricle to pulmonary artery valved conduit placement. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2004. Vol. 151 (2). P. 432–441.e2.
8. Gber V., Berdat P., Pavlovic M., Pfammatter J.-P., Carrel T.P. Adverse Mid-Term Outcome Following RVOT Reconstruction

- Using the Contegra Valved Bovine Jugular Vein // *Ann. Thorac. Surg.* 2005. Vol. 79 (2). P. 625–631. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.06.068.
9. Wojtalik M., Mrowczynski W., Zeromski J., Bartkowski R. Does contegra xenograft implantation evoke cellular immunity in children? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 2 (3). P. 273–278.
10. Schoenhoff F.S., Loup O., Gahl B., Banz Y., Pavlovic M., Pfammatter J.-P., Carrel T.P., Kadner A. The Contegra bovine jugular vein graft versus the Shelhigh pulmonic porcine graft for reconstruction of the right ventricular outflow tract: A comparative study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 141 (3). P. 654–661. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.06.068.
11. Boudjemline Y, Beyler C, Bonnet D, Sidi D. Surprising outcome similarities between Contegra bovine jugular vein conduit and Shelhigh No-React porcine pulmonary valve conduit: role of immunological reaction. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003. Vol. 24 (5). P. 850–851. doi:10.1016/S1010-7940(03)00509-8.

Clinical morphological analysis of Contegra dysfunction in infants

Zhuravleva I.Yu., Nichai N.R.*, Dokuchaeva A.A., Soinov I.A., Ivantsov S.M., Keil I.M., Omelchenko A.Yu., Gorbatykh Yu.N., Gorbatykh A.V.

Academician Ye. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, 15 Rechkunovskaya St., 630055 Novosibirsk, Russian Federation

* Corresponding author. n_nichay@meshalkin.ru

The Contegra valve-containing conduit (Medtronic) has been used for reconstruction of right ventricle outflow pathway in congenital heart disease surgery since 1999. The literature on immune inflammation of a xenovain is scarce and controversial. We present a clinical case of a pronounced cellular immune response to the Contegra device.

Keywords: reconstruction; right ventricle outflow; conduit dysfunction; pseudointimal hyperplasia

Received 29 October 2015. **Accepted** 10 March 2016.

Copyright: © 2016 Zhuravleva et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The research was funded by a grant from the President of the Russian Federation, No. MK-8107.2016.7.

Competing interests: The authors declare no competing interests.