

Статья посвящена актуальной теме биотехнологических коррекций патологии клапанов сердца и заболеваний сосудов, отражает современные проблемы этого направления. Проведен анализ одного из самых богатых материалов мировой кардиохирургии по 20-летнему опыту изготовления и использования 356 биопротезов клапанов сердца и 213 биопротезов сосудов в Кемеровском кардиологическом центре СО РАМН. Изучение результатов имплантации биопротезов, консервированных по различным технологиям, позволило сделать вывод о значительном преимуществе авторской оригинальной разработки, при которой стабилизация производится эпоксисоединениями. Такая методика, наряду с улучшением прочностных характеристик биопротезов, позволила значительно снизить частоту неудовлетворительных отдаленных результатов, обусловленных кальцификацией и тромбозом. Разработанная методика обработки биопротезов позволяет расширить возрастные границы биопротезирования клапанов сердца, в том числе у детей.

Биопротезы в сердечно-сосудистой хирургии

20-летний опыт Кемеровского кардиологического центра

Л.С. Барбараш

Кемеровский кардиологический центр СО РАМН

За прошедшие 20 лет в Кемеровском кардиологическом центре было имплантировано 356 биопротезов клапанов сердца и 213 биопротезов артерий. Максимальные сроки наблюдения составляют 17–20 лет, средние — 9–10 лет.

Однако рассматривать всю группу в целом было бы неправильно, так как многолетний опыт доказывает, что течение послеоперационного периода в значительной мере зависит и от тактики ведения больного, и от модели биопротеза.

Наши взгляды на роль и место биопротезов в сердечно-сосудистой хирургии существенно трансформировались по мере накопления опыта. Исторически мы прошли три этапа.

На первом этапе — с 1978 по 1983 гг. — использовали так называемые «нестандартизованные» биопротезы клапанов сердца. Для производства их применяли преимущественно жесткие опорные каркасы и методику моделирования типа *Ionescu*. Консервацию биологического материала осуществляли в растворах глутаральдегида различных концентраций — от 0,25 до 1% [2, 3].

Течение послеоперационного периода в сроки до 19 лет прослежено у 52 больных с такими биопротезами в митральной позиции. Средние сроки наблюдения составляют 15 лет. Средний возраст пациентов этой группы — 32,3±1,2 года. Значительная

доля больных до операции относилась к IV ФК по NYHA, средний функциональный класс — 3,65.

Выживаемость больных этой группы к 15 годам составила 65%, но лишь у 20% из них не было к этому сроку специфических осложнений.

В структуре осложнений, особенно во втором и третьем пятилетии после операции, преобладающее место занимают первичные дисфункции, которые проявляются в двух клинико-морфологических формах. Наиболее частая форма связана с кальцификацией ксеногенного материала. Клинически она проявляется чистым или преобладающим стенозом.

Вторая форма проявляется, как правило, в третьем пятилетии функционирования протеза в виде недостаточности вследствие перфораций, разрывов или отрывов створок без кальцификации [2, 8, 9].

Для реконструктивной хирургии артерий на первом этапе были разработаны биопротезы из аллогенных артерий и вен, консервированные глутаральдегидом [4]. 17 больным были имплантированы аллоартериальные биопротезы, 15 — алловенозные. Все они были использованы для бедренно-проксимально-подколенных реконструкций. Результаты операций были признаны неудовлетворительными, так как к концу первого года ни один аллоартериальный биопротез не функционировал, а большинство алловенозных также были тромбированы (рис. 1).

Неудовлетворительный опыт, накопленный на первом этапе работы, заставил нас пересмотреть подходы к изготовлению и клиническому применению биопротезов клапанов сердца и кровеносных сосудов.

Известно, что кальцификация биопротезов клапанов сердца чаще развивается у молодых больных [6]. За рубежом биопротезы считаются противопоказанными пациентам моложе 60 лет [10]. Мы также отказались от имплантации биопротезов больным молодого возраста, но наша возрастная планка была поднята до 40 лет [2].

Однако наибольшие изменения в процессе эволюции наших взглядов претерпел сам биопротез [3].

Серьезные конструкторские разработки позволили создать две новые модели гибких опорных каркасов. Экспериментальные исследования показали, что применение этих моделей позволяет снизить механическую нагрузку на комиссуры и купол створки за счет осевых и радиальных перемещений стоек.

Большое внимание уделяли также оптимизации технологии консервации биопротеза. Было установлено, что обработка в потоке 0,625% раствора глутаральдегида обеспечивает максимальное насыщение ткани консервантом и, соответственно, наиболее эффективную сшивку коллагена.

Сочетанное использование симметричного опорного каркаса и консервации в потоке приводит к значительному улучшению гидродинамических характеристик биопротеза. В этом случае эффективная гидравлическая площадь приближается к анатомической за счет синхронной работы и повышения пластичности створчатого аппарата.

Это поколение биопротезов начали применять с 1984 г. Отдаленные результаты прослежены до 13 лет у 113 больных, составивших вторую группу. Средний возраст больных — 40,2±0,9 лет. Средний функциональный класс по NYHA — 3,66.

Выживаемость больных в этой группе к 10 годам составила 95% (рис. 2). Столь высокий показатель объясняется своевременностью выполнения повторных операций и более низкой по сравнению с первой группой частотой развития специфических осложнений — 79% к 10-му году после операции. Показатель отсутствия первичных дисфункций также был существенно выше, чем в первой группе, и составил 85% к 10-му году.

Однако эти результаты также нельзя признать удовлетворительными — в основном в связи с необходимостью возрастных ограничений для имплантации биопротезов. Сегодня весь мир признает, что первичные дисфункции — главный лимитирующий фактор в применении биопротезов [7, 11]. Однако все видят выход лишь в неуклонном подъеме возрастной планки. Мы же избрали другой путь — путь совершенствования биопротезов.

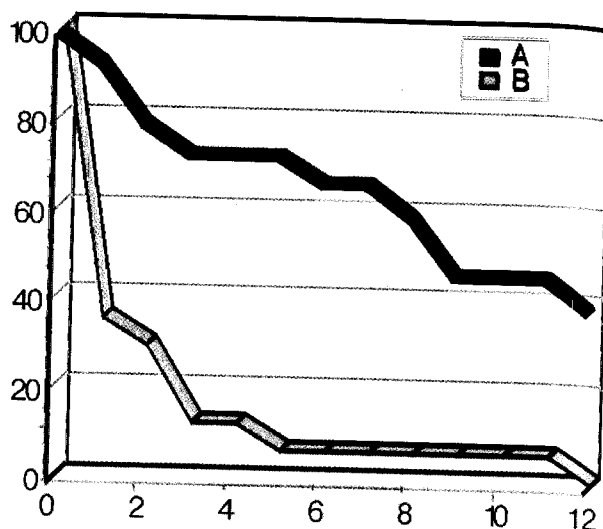


Рис. 1. Актуальное отсутствие тромбозов биопротезов из аллогенных артерий (А) и аллогенных вен (В) в сроки до 12 месяцев после операции ($p=0,001$)

На основании результатов экспериментальных исследований была разработана и внедрена оригинальная технология стадийной модификации биопротезов [3].

В основе этой технологии лежит первоначальная консервация глутаровым альдегидом, вследствие чего происходит образование поперечных связей в коллагене и денатурация протеогликанов (рис. 3). Затем с помощью протеолитического фермента папаина удаляют протеогликаны, а на освободившиеся реакционные группы коллагена иммобилизуют дифосфонат, профилактирующий кристаллизацию

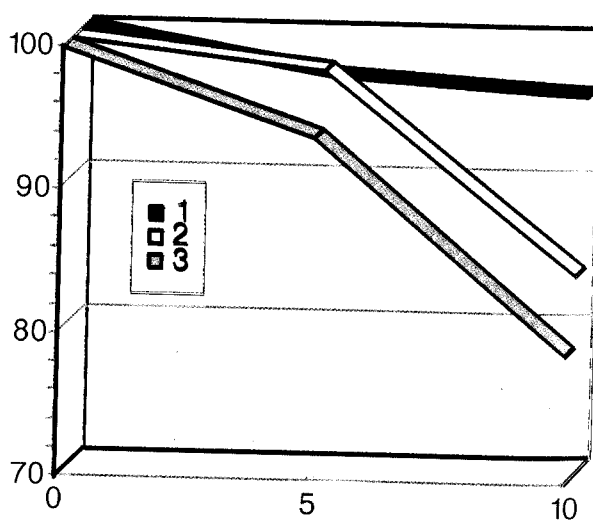


Рис. 2. Актуальные показатели выживаемости больных (1), отсутствия специфических осложнений (3) и первичных дисфункций (2) после биопротезирования митрального клапана в сроки до 10 лет (вторая группа)

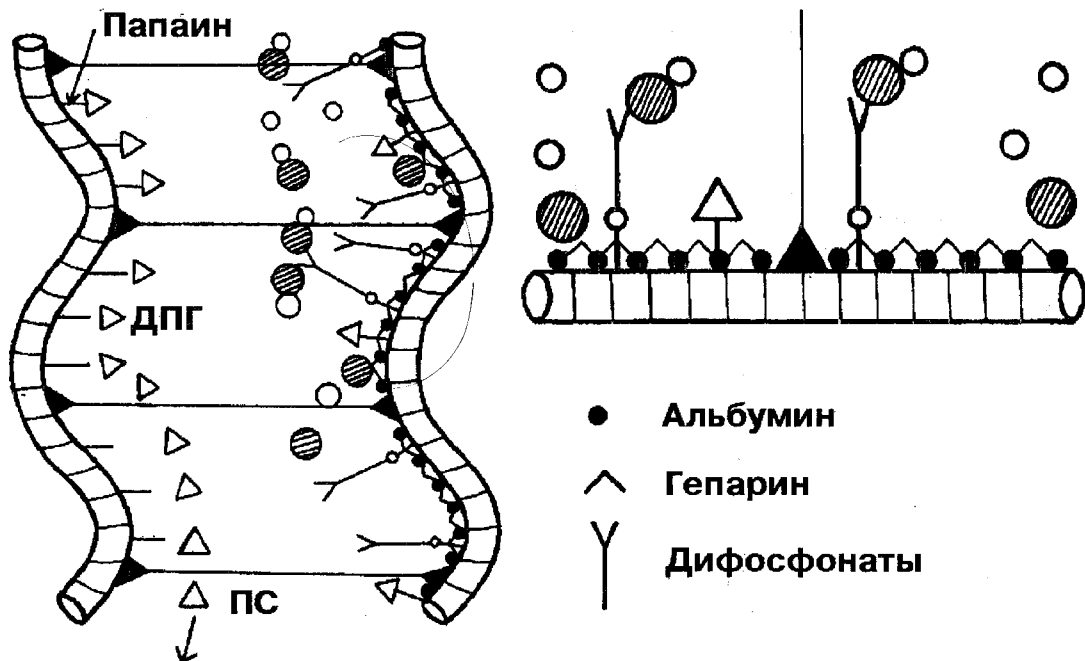


Рис. 3. Изменения в глутаральдегид-обработанной ткани в результате стадийной модификации папаином, дифосфонатами и гепарином.
 ПС - поперечная связь; ДПГ - денатурированный протеогликан

гидроксиапатита. Заключительный этап — формирование искусственного протеогликанового геля на основе альбумина и гепарина, препятствующего смешиванию ионов кальция и фосфата в парафибрилярном пространстве.

Для сосудистых протезов проблема кальцификации не столь актуальна, как проблема тромбообразования. Поэтому при обработке биопротезов из вены пупочного канатика человека исключили стадию иммобилизации дифосфонатов, тогда как в остальном технология консервации была аналогичной [4].

Биопротезы из вены пупочного канатика человека, консервированные с использованием папаина и гепарина, были имплантированы 10 больным в бедренно-проксимально-подколенную и 10 больным — в бедренно-дистально-подколенную позицию.

В целом пятилетние клинические результаты были оценены как неудовлетворительные. К концу первого года в бедренно-дистально-подколенной позиции функционировал лишь один биопротез (рис. 4). В бедренно-проксимально-подколенной оставались проходимыми 40% шунтов, однако к пятилетнему сроку и в этой позиции 80% биопротезов были тромбированы.

Значительно более хорошие результаты были получены при клинической апробации биопротезов клапанов сердца «Биопакс-1». В основе этой модели также лежит «сэндвичевая» структура, полученная при стадийной модификации биоматериала.

Биопротезы «Биопакс-1» были имплантирова-

ны в митральную позицию 18 больным, средний возраст которых составил $31,2 \pm 1,5$ лет. Максимальные сроки наблюдения составили 10 лет, средние — $7,8 \pm 0,2$ года. До сих пор в этой группе не наблюдали ни одного случая первичных дисфункций, хотя по возрастному критерию эта группа близка к первой.

Однако в эксперименте было показано, что при стадийной технологии обработки сохраняется потенциальная способность глутаральдегид-обработанной ткани к связыванию кальция [3]. Эта способность проявляется на модели ускоренной кальцификации при больших сроках имплантации. Даже насыщение имплантата огромным количеством полимерного дифосфоната не предотвращает накопления кальция, хотя и в небольших количествах.

Проведенные исследования доказали, что причиной патологической кальцификации биопротезов является сам глутаровый альдегид [5]. Химическая структура этого консерванта и в особенности образующие им связи с коллагеном имеют повышенное сродство к кальцию. Исходя из этого, мы сочли перспективной замену основного консерванта — глутаральдегида — на диэпоксид. Эпоксисоединения по своим свойствам существенно отличаются от глутаральдегида благодаря принципиальным отличиям в строении реакционных групп и соответственно связей, образуемых с коллагеном.

Диэпоксид, по данным аминокислотного анализа, превосходит глутаральдегид по суммарной плотности поперечной сшивки коллагена. Диэпоксидобработанная ткань в модельных экспериментах *in vivo* и *in vitro* демонстрирует абсолютную резистентность к кальцификации. Кроме того, диэпоксид придает имплантатам высокую тромборезистент-

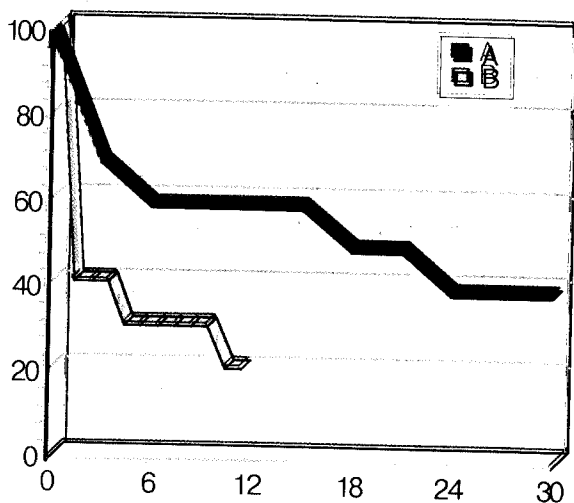


Рис. 4. Актуарное отсутствие тромбозов биопротезов из вены пупочного канатика человека в сроки до 30 месяцев после операции. А — бедренно-проксимально-подколенное; В — бедренно-дистально-подколенное шунтирование

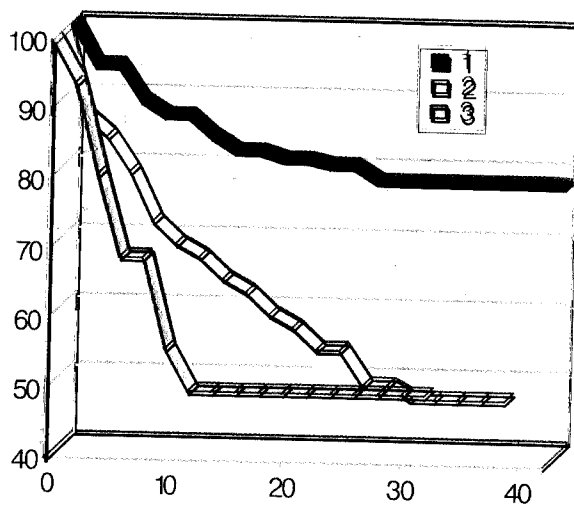


Рис. 5. Актуарное отсутствие тромбозов эпоксиобработанных биопротезов из внутренней грудной артерии КРС. 1 — бедренно-проксимально-подколенное шунтирование (n=83); 2 — бедренно-дистально-подколенное шунтирование (n=44); 3 — бедренно-берцовое шунтирование (n=19)

ность, за счет изменения целого ряда свойств поверхности. Такие протезы по пластичности не отличаются от нативного биоматериала, что благоприятно сказывается на их гидродинамических характеристиках. В то же время ткань, консервированная диэпоксидом, обладает высокой прочностью.

Комплекс проведенных исследований привел к созданию биопротеза НеоКор, в основе которого лежит консервация диэпоксидом. Первый клапан этой модели был имплантирован в 1991 г.

Всего за последние 7 лет имплантирован 51 биопротез НеоКор, в том числе 32 — в митральную позицию. До настоящего времени не выявлено ни одного случая первичных дисфункций, все биопротезы структурно стабильны и гемодинамически адекватны. Более того, по гемодинамическим показателям эпоксиобработанные биопротезы выгодно отличаются от консервированных глутаральдегидом [1]. Из осложнений в этой группе наблюдали одну нефатальную тромбоэмболию в сосуды головного мозга, связанную с отказом больного от антикоагулянтов в раннем послеоперационном периоде, и два случая инфекционного эндокардита (один из них — эндокардит наркомана).

Хорошие клинические результаты были получены и при имплантации эпоксиобработанных сосудистых биопротезов из внутренней грудной артерии крупного рогатого скота. Для повышения тром-

борезистентности на внутреннюю поверхность этих сосудов дополнительно иммобилизован гепарин [4]. Такие протезы применяют в клинике Кемеровского кардиологического центра в течение четырех лет.

Наибольшее количество ксеногенных артерий (146) было использовано для реконструкции инфраингвинальных артерий. Актуарная проходимость бедренно-проксимально-подколенных шунтов к четырем годам составляет 80%, бедренно-дистально-подколенных и бедренно-берцовых — 50% (рис. 5).

После тщательного анализа полученных результатов мы полностью отказались от глутарового альдегида в практике производства биопротезов.

Конечно, делать окончательные выводы еще рано, но мы считаем, что сегодня эпоксисоединения являются оптимальными консервантами. Они помогли нам решить проблему кальцификации биопротезов клапанов сердца и существенно снизить тромбогенность сосудистых заменителей.

На пути дальнейшего совершенствования биопротезов остается нерешенным ряд проблем, например инфекционное поражение биопротезов и протезирование элементов сердечно-сосудистой системы на фоне инфекционных процессов. Решению этой проблемы посвящены основные исследования, проводимые в настоящее время в Кемеровском кардиологическом центре [12].

Литература

1. Абалмасов В.Г. Клинико-ультразвуковое исследование ксенобиопротезов аортального клапана сердца в митральной позиции: Дисс. ... д-ра мед. наук. Кемерово, 1997.
2. Барбараиш Л.С. Экспериментально-клиническое обоснование применения новых моделей ксенобиопротезов в хирургии митрального порока сердца: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1985.
3. Барбараиш Л.С., Барбараиш Н.А., Журавлева И.Ю. Биопротезы клапанов сердца: проблемы и перспективы. Кемерово, 1994. 400 с.
4. Барбараиш Л.С., Криковцов А.С., Журавлева И.Ю. Биологические протезы артерий. Кемерово, 1996. 216 с.
5. Журавлева И.Ю. Патогенетическое обоснование и разработка новых способов консервации ксенобиопротезов клапанов сердца: Дисс. ... д-ра мед. наук. Кемерово, 1995.
6. Jamieson W.R.E., Rosado L.J., Munro A.I., et al. Carpentier-Edwards Standard Porcine Bioprosthesis: Primary Tissue Failure (structural valve deterioration) by Age Groups // *Ann. Thorac. Surg.* 1988. V.46. P.155–162.
7. Kobayashi Y., Eishi K., Nagata S., et al. Choice of Replacement Valve in the Elderly // *J. Heart Valve Dis.* 1997. V.6.N 4. P.404–409.
8. Matsuzaki K., Koishizawa T., Hiramatsu Y. Findings of the Carpentier-Edwards Porcine Bioprosthesis in the Mitral Position with PTF in the 16th Post-Operative Year // *Kyobu Geka (Jap.)*. 1997. V.50. N 11. P.950–953.
9. Milano A., Bortolotti U., Mazzucco A., et al. Performance of the Hancock Porcine Bioprosthesis Following Aortic Valve Replacement: Considerations Based on a 15-year Experience // *Ann. Thorac. Surg.* 1988. V.46. P.216–222.
10. Nakano K., Eishi K., Kobayashi J., et al. Valvular Surgery in the Patients More Than 70 Years Old // *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi (Jap.)*. 1996. V.44. N 4. P.453–458.
11. Valente M., Minarini M., Thiene G., et al. The Pathology of Hancock Standard Porcine Valve Prosthesis: a 20-year Span of Experience // *J. Card. Surg.* 1990. V.5. N 4. P.328–335.
12. Zhouravliova I., Kudryavtseva Yu., Borisov V. New Heart Valve Bioprosthesis with High Thromborasistance and Antibacterial Activity // 11th Annual Meeting of the EACTS (Abstract book). Copenhagen, 1997. P.78.