

УДК 612.171.7-089

Новый тип гомографта. Первый опыт применения

Л.М. МИРОЛЮБОВ, Э.Р. МУЛДАШЕВ, Р.Т. НИГМАТУЛЛИН, О.Р. ШАНГИНА, Б.М. МИРОЛЮБОВ,
Д.Р. САБИРОВА, А.А. ЗАХАРОВ

Казанский государственный медицинский университет
Всероссийский институт глазной и пластической хирургии МЗ РФ, г. Уфа

Миролюбов Леонид Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
детской хирургии с курсом ПДО
420073, Казань, ул. Гвардейская, д. 35, кв. 2
тел. 8-987-297-90-62, e-mail: mirolubov@mail.ru

Представлен первый опыт хороших непосредственных и среднеотдаленных результатов имплантации 29 кадаверных протезов сосудов, содержащих и не содержащих клапаны, приготовленных по оригинальной методике «Аллоплант». Представлена гипотеза полной замены «Аллопланта» (кадаверного трансплантата) собственной тканью реципиента. Обсуждаются механизмы и условия, позволяющие такую замену.

Ключевые слова: аллоплант, кардиохирургия, врожденные пороки сердца.

A new type of homograft. First Experience

L.M. MIROLYUBOV, E.R. MULHASHEV, R.T. NIGMATULLIN, O.R. SHANGINA, B.M. MIROLYUBOV, D.R. SABIROVA, A.A. ZAKHAROV

Kazan State Medical University
Russian Center of eye and plastic surgery of the MH of RF, Ufa

The first experience of implantation of 29 cadaver vessels' prostheses with and without valves, prepared by the original method «Alloplant» is explained. The hypothesis of full replacement of «Alloplant» (postmortem graft) with the recipient's own tissue is presented. The mechanisms and conditions which allow such an operation are given.

Key words: alloplant, cardiac surgery, congenital heart diseases.

Проблема поиска пластического материала для замещения травматических или патологических дефектов в сердце и сосудах уходит корнями к самому началу появления интереса хирургов к самой теме сердечно-сосудистой хирургии. Первые убедительные доказательства возможности пересадки сегментов сосудов и сердца, по литературным данным, принадлежат Алексису Каррелю — конец 19-го и начало 20-го века, за которые он был удостоен Нобелевской премии. За прошедшее столетие были разработаны и внедрены в практику синтетические, механические, биологические протезы для пластики различных сегментов сосудистого русла и частей сердца, в том числе его клапанов. Особое место в этом ряду занимают гомографты — «запчасти» или сегменты крупных сосудов с клапанами или без них, взятые у человеческого трупа и обработанные особым образом. По другой классификации они относятся к аллотрансплантатам, в России имеют хождение оба термина. Человеческий и ксенобиологический материал для пластики сердца и сосудов имеет большое преимущество в виде хорошей адаптации к выполнению заданной функции и отсутствии необходимости приема антикоагулянтов [1-4]. Однако реакции отторжения, ранней и поздней дегенерации с деформацией и кальцина-

цией приводят к необходимости повторных операций [1, 5-8]. То же самое, но только с большей частотой тромбозов, происходит с механическими и синтетическими протезами.

Принципиальным направлением обработки и хранения человеческого и других биологических материалов для пластики сердца и сосудов является удаление клеток и клеточного материала, где сосредоточены основные антигены и оставлением коллагено-эластического комплекса с максимальным сохранением упруго-деформативных свойств. Способов хранения и стерилизации также достаточно много, от хранения в глицерин-альдегиде, в жидком азоте, до замачивания в среде с антибиотиками и антигрибковыми препаратами. Отдаленные наблюдения показывают, что большинство гомо- и ксенографтов через 7-10 лет теряют свою функцию и возникает необходимость их замены на новый. В литературе есть указания на то, что некоторые аллотрансплантаты исправно функционируют по 20 и более лет [2, 4, 9, 10].

Основная цель работы отечественных и зарубежных ученых как минимум поменять ситуацию, чтобы гомографты в подавляющем большинстве случаев исправно работали 20-30 лет, и только небольшой их процент нуждался

бы в замене через 5-7 лет. Таким образом, поиски идеального трансплантата продолжаются.

В 70–75-х годах группа авторов под руководством профессора Мулдашева Э.Р. разработала оригинальный способ обработки трупных тканей, который был назван «Аллоплант», для применения их в офтальмохирургии, что явилось продолжением развития идей великого хирурга офтальмолога Филатова.

В настоящее время Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, расположенный в Уфе, производит в своей лаборатории биоматериалы по способу «аллоплант»: для глазной хирургии 40 наименований, для стоматологии и челюстно-лицевой хирургии 13 наименований, для общей и пластической хирургии 16, для проктологии и гинекологии — 2, для нейрохирургии — 5, для пункционного введения (мелкодисперсная форма в виде раствора) — 3 наименования (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/12012 от 30 сентября 2011 года, выдано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития).

Целью нашего исследования явилась оценка первых клинических непосредственных и среднетотдаленных результатов использования гомографтов для хирургического лечения врожденных пороков сердца с клапанами и без них, приготовленных по оригинальной технологии «Аллоплант».

После забора трупного материала обработка включала стандартные этапы: макро— и микропрепаровка, обработка химическими реагентами с целью мембранолиза и элиминации антигенных структур с сохранением коллагено-эластиновой основы, консервация в сложном растворе на основе этилового спирта и радиационную стерилизацию. Образцы сегментов аорты и легочной артерии с клапанами и без них, перед тем как применить в клинике, исследовали в течение 6 месяцев на упругость, деформативность и эластические характеристики, изменяя и подгоняя при этом интенсивность и продолжительность этапов обработки под заданные свойства.

В клинике изделия стали применяться с 2008 года и к середине 2011-го получены результаты. Аллоплант из легочного ствола с клапанами применен у 9 больных: для замены ксенокондуита после операции Росса у 4 больных, после радикальной коррекции тетрады Фалло на отдаленных сроках у 2 больных, замена ксенокондуита на аллоплант после операции Растелли у 2 больных, при операции Никайдо у 1 больного. Во всех случаях отмечена хорошая функция клапанов.

При гипоплазии дуги аорты с коарктацией аллоплант в качестве заплаты на дугу аорты применяли у 6 больных, из которых у 2 больных была повторная операция, где ранее не распознанная гипоплазия дуги была причиной «рекоарктации», 4 первичных больных в периоде новорожденности. С коарктацией аорты старше трех лет прооперировано 4 пациентов, причем двум из них поставлен трубчатый протез из аортального аллопланта, двум другим выполнен на истмопластике лоскутом аллопланта.

При простой транспозиции магистральных артерий у 4 больных использовали заплаты из аортального аллопланта для замещения дефекта легочной артерии вместо аутоперикарда. В трех случаях аллоплант использовали для пластики суженного участка легочной артерии во время радикальной операции после операции Альберта-Мюллера. В одном случае применили «моностворку» во время трансаннулярной пластики выводного тракта легочной артерии при радикальной коррекции тетрады Фалло. В качестве заплаты на перегородку сердца аортальный аллоплант применен 2 раза: для закрытия аорто-легочного окна месячному ребенку и для пластики межжелудочковой части перегородки при полной форме АВК 2-летнему пациенту.

Итого изделия «аллоплант» применены у 29 пациентов. Максимальный срок наблюдения составляет 3,5 года. Специфических осложнений, связанных с носительством заплат и протезов, а также дисфункции пересаженных клапанов нами не обнаружено.

Некоторые примеры контрольного обследования через 2-3 года после проведенных операций на различных сегментах сердца и сосудов.

Больной после радикальной коррекции тетрады Фалло в возрасте 4 месяцев осмотрен через 3 года. Во время операции узкое фиброзное кольцо легочной артерии было расширено заплатой, содержащей одну створку из аллопланта легочной артерии. На момент осмотра функция клапана хорошая, регургитация на реконструированном клапане легочной артерии 1-1,5+.

Осмотрен больной через 2,5 года после проведенного протезирования аорты по поводу коарктации тубулярного типа. Во время операции ему вшит трубчатый протез из аортального аллопланта длиной 5 сантиметров. На момент осмотра функция трансплантата хорошая, на проксимальном и дистальном анастомозах градиенты давления от 8 до 12 мм рт. ст., кровоток в брюшной аорте магистрального типа, пульсация бедренных артерий хорошая.

Из 9 больных с пересаженными клапанами легочной артерии в одном случае через 1 год и 3 месяца вернулась в стационар одна пациентка. Ей была выполнена операция Растелли по поводу атрезии легочной артерии с одномоментным протезированием правой ветви легочной артерии. Правая ветвь заменена синтетическим протезом, а легочный ствол аллоплантом из легочной артерии. Обследование показало хорошее состояние аллопланта и выраженные стенозы в зоне анастомозов правой и левой ветви. Проведено эндоваскулярное расширение стенозов с хорошим клиническим эффектом.

Группа новорожденных детей вызывает особый интерес, поскольку за первый год жизни ребенок вырастает в 3 раза, от 3 до 10 килограмм. С этой точки зрения наблюдения за приживлением трансплантатов особенно наглядны. Заплатки из аллопланта, положенные на дугу аорты при ее гипоплазии прижились и не вызывают деформаций во всех четырех случаях. Из трех случаев применения заплаты при восстановлении легочной артерии во время артериального переключения при транспозиции магистральной артерий в одном случае обнаружен умеренный надклапанный стеноз с градиентом давления 25-30 мм рт. ст.

Обсуждение результатов

Ежегодно в мире в год выполняется около 120-150 тысяч биопротезирований клапанов сердца, и каждый хирург стремится к тому, чтобы однажды пересаженный клапан работал исправно у пациента всю оставшуюся жизнь и не стал бы причиной его смерти. Прогресс в этой области неуклонно движется в сторону создания «идеального» клапана и заплаты, которые через какое-то время после пересадки в организм реципиента превратятся в его собственную ткань.

Какие условия, на наш взгляд, необходимы для превращения чужой ткани соединительнотканного типа в собственную? Одним из условий должна быть достаточная порозность-пористость стенки пересаживаемого сегмента ткани, чтобы в эти поры свободно проникала кровь и откладывался фибрин. Затем, как известно, в фибрине появляются фибробласты, которые превращаются в фиброциты, они размножаются и распространяются по ходу нитей фибрина. Наружная часть гомографта после пересадки покрывается сгустками крови, которые организуются и постепенно превращаются в соединительную ткань. Через поры возникает связь с внутренней выстилкой, которая на ранних сроках представляет собой слой фибрина, и только потом покрывается неоинтимой. Вновь образованную

соединительную ткань постепенно пронизывают мелкие капиллярные сосуды, через которые и происходит метаболизм вновь образованной ткани. Там, где нет микрососудов, по ходу нитей фибрина и фибробластов работают законы движения тканевой жидкости для обеспечения метаболизма в рамках стандартных явлений репаративной регенерации. Ферментативная атака на «чужой» или просто мертвый коллагено-эластиновый матрикс происходит из клеток лейкоцитарного звена крови и является типовой реакцией организма на любое повреждение. Внутренняя оболочка — интима — нарастает с обеих сторон анастомозов как по ходу кровотока, так и против него.

На наш взгляд, пористость трансплантата обеспечивает связь, «сцепление» внутренней и наружной вновь образованных оболочек, которая объединяет их метаболизм. Метаболизм может быть обеспечен как микрососудами, так и направленным движением тканевой жидкости, поскольку известно, что артериальные сосуды питаются из протекающей в них крови на 2/3 толщины стенки.

Второе важное положение, которое доказано Мулдашевым Э.Р. и соавторами, состоит в том, что пересаженный кусочек аллопланта стимулирует ангиогенез, на чем основано его применение для лечения патологии сетчатки глаза.

И третье, доказанное в эксперименте и клинике свойство аллопланта, кроме стимуляции процессов регенерации, превращаться в собственную ткань реципиента через 90-100 дней, т.е. в течение 3-4 месяцев, что в свою очередь соответствует срокам нарастания интимы на внутренней поверхности сосудистых протезов, в том числе и синтетических.

Имея в основе рассуждения, приведенные выше, которые не расходятся с классическими представлениями патофизиологии и патоморфологии, мы рискуем предположить, что:

- при оптимальном соотношении плотности/пористость в трансплантате процессы нарастания собственной ткани находятся в равновесии с процессами элиминации донорской ткани за счет адекватно восстановленной микроциркуляции или же просто трофических процессов;

- при повышенной плотности ткани трансплантата адекватного восстановления микроциркуляции и трофики не происходит, замедляется или останавливается элиминация донорской ткани, что в итоге приводит к ее уплотнению, деформации и кальцинации;

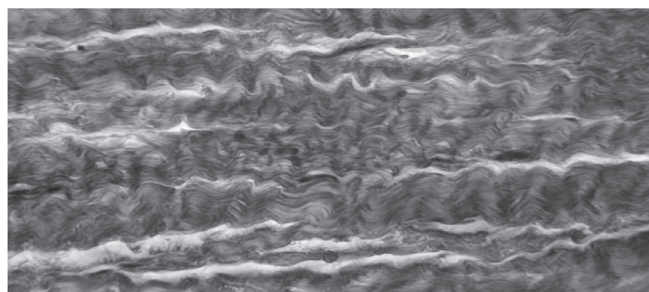
- при повышенной пористости и пониженной плотности донорской ткани возможно ускоренное ее рассасывание, и если не разрывы в раннем послеоперационном периоде, то аневризмы в среднеотдаленном периоде — достаточно уверенно прогнозируемое явление. Аналогией может послужить различная скорость растворения в воде столовой салфетки, газетной бумаги, тетрадного листа и листа из глянцевого журнала.

В заключение следует отметить, что мы получили хорошие непосредственные и среднеотдаленные результаты имплантации аллопланта. В случаях уже имеющих двух стенозов использована полидиоксаноновая нить, стенозы располагаются в области шовной полосы анастомозов, поэтому вывод о реакции именно на аллоплант не исключается, но не очевиден.

Отдаленные результаты применения аллопланта будут убедительно показаны через 10 лет, и, несмотря на первый положительный опыт применения, в дальнейшем могут появиться осложнения у его носителей и возможно им потребуются повторные операции. Что касается теоретического обобщения взглядов на процессы вокруг пересаженного сосуда или кондуита, то практически все этапы приживления изучены и описаны. Мы же связываем звенья процесса с полноценностью восстановления микроангиогенеза и тканевой трофики через поры трансплантата оптимального размера.

Рисунок 1.

Коллагеново-эластический остов аллотрансплантата легочного ствола. Извилистые пучки коллагеновых волокон (большой резерв деформации ткани). Окраска по Ван-Гизону. Об. 40, Ок. 20



ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Свободов А.А., Костава В.Т. Протезирование трехстворчатого клапана у детей бескаркасными гомо- и ксенографтами: история и перспективы метода // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2007. — № 5. — С. 51-54.
2. Скопин И.И., Мироненко В.А., Алиев Ш.М., Терехин В.Н. Повторные операции при дисфункциях биологических протезов клапанов сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2006. — № 5. — С. 20-24.
3. Бокерия Л.А., Шатахян М.П., Шаталов К.В., Горбачевский С.В., Ким А.И. и др. Результаты имплантации экстракардиальных, ксеноперикардальных, трехстворчатых кондуитов малого диаметра (≤ 15 мм) у пациентов с врожденными пороками сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2009. — № 2. — С. 5-10.
4. Westaby S., Horton M., Jin X. Y. et al. Survival advantage of stentless aortic bioprostheses // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 70. — P. 785-791.
5. Бокерия Л.А., Шатахян М.П., Шаталов К.В., Ким А.И. и др. Реконструкция путей оттока правого желудочка ксеноперикардальными кондуитами с трехстворчатым клапаном у пациентов с атрезией легочной артерии и дефектом межжелудочковой перегородки // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2009. — № 3. — С. 7-15.
6. Шатахян М.П., Мигранян В.Л., Баласанян Г.О. и др. Реконструкция выводного отдела правого желудочка юникомплексными кондуитами из телачьего перикарда (анализ ближайших результатов имплантации) // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2007. — № 3. — С. 23-26.
7. Dittich S., Alexi-Meskishvili V.V., Yankah A.C. et al. Comparison of porcine xenografts and homografts for pulmonary valve replacement in children // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 70. — P. 717-722.
8. Kaya A., Schepens M.A., Morshuis W. J. et al. Valve-Related Events After Aortic Root Replacement With Cryopreserved Aortic Homografts // Ann. Thorac. Surg. — 2005. — Vol. 79. — P. 1491-1495.
9. Алякин Б.Г., Подзолков В.П., Пурсанов М.Г. и др. Стентирование кондуитов при обструкции выводного тракта правого желудочка // Детские болезни сердца и сосудов. — 2006. — № 5. — С. 28-33.
10. Бокерия Л.А., Каграманов И.И., Кохшенев И.В. Новые биологические материалы и методы лечения в кардиохирургии. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002.