

**Л.М. МИРОЛЮБОВ, М.Л. ХАВАНДЕЕВ, Б.М. МИРОЛЮБОВ**

УДК 616.12-089

Казанский государственный медицинский университет

ВНИИ скорой медицинской помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва

Развитие технологий биопротезирования в кардиохирургии

Миролубов Леонид Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии

420073, г. Казань, ул. Гвардейская, д. 35, кв. 2, тел. 8-927-416-20-70, e-mail: mirolubov@mail.ru

В статье рассмотрены современные подходы и результаты биопротезирования клапанов сердца. Показано, что результаты неуклонно улучшаются, но поиск идеального клапана продолжается. Проблема долговечной службы клапана сердца является комплексной, затрагивающей смежные специальности.

Ключевые слова: биопротезирование, клапаны сердца.

L.M. MIROLUBOV, M.L. HAVANDEEV, B.M. MIROLUBOV

Kazan State Medical University

Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky, Moscow

Development technology of bioprosthetic in cardiac surgery

The paper considers modern approaches and results of bioprosthetic heart valves. It is shown that results are improving steadily, but the search for the ideal valve continues. The problem of long-lasting service valve of the heart is a complex problem affecting the adjacent field.

Keywords: orthotics, heart valves.

В конце 40-х годов Роберт Гросс и Чарльз Хафнагел сообщили об успешном замещении сегмента аорты аортальным гомографтом при операции резекции коарктации аорты, когда диастаз оказался большим и выполнение прямого анастомоза стало невозможным. В 1951 году парижский хирург Ж. Удо опубликовал первый случай замещения гомотрансплантатом окклюзированного участка в нижней части аорты по методу Рене Лериша. В этом же году Шарль Дюбо и Майкл ДеБейки выполнили подобные операции при аневризмах аорты.

Применение гомографтов, т.е. сегментов аорты, взятой у трупа, для протезирования брюшной и грудной аорты натолкнулось на ряд трудностей: трудоемкость его получения, проблемы стерилизации, консервации и хранения. Мало того, со временем оказалось, что пересаженные сегменты подвер-

гаются биодеградации, одни участки протеза распадаются и истончаются, в других наблюдается нарастающий фиброз с отложением кальция и грубой деформацией просвета.

Проблема поиска идеального трансплантата в сердечно-сосудистой хирургии имеет ключевое значение, поскольку удаление пораженного патологическим процессом сегмента сосуда, либо клапана сердца предусматривает обязательное его замещение протезом. Научный поиск идет как по пути подбора биологического материала, так и по пути создания синтетических и механических протезов. Большие надежды возлагаются на успехи в биоинженерных решениях тканевой и клеточной трансплантации.

В настоящее время увеличивается количество пациентов пожилого возраста, требующих проведения протезирования



аортального клапана (ПАК) и характеризующихся устойчивым ростом риска таких осложнений, как тромбоэмболия и кровотечения при использовании механических протезов. При использовании биологических протезов подобных осложнений значительно меньше, поэтому их применение становится все более актуальным. Промежуточные и долгосрочные результаты современных поколений биопротезов относительно структурного разрушения и потребности в раннем проведении повторной операции обнадеживают. Все эти факторы повлияли на расширение показаний использования биопротезов аортального клапана, включая пациентов старше 60 лет. Принимая во внимание, что вопрос структурной устойчивости биологических клапанов и низкой частоты осложнений, используемых в настоящее время, стал основным фактором для выбора хирургом идеального протеза клапана для конкретного пациента. Понятие гемодинамических параметров клапанных протезов имеет большое значение и привлекает повышенное внимание.

Одним из наиболее эффективных методов коррекции порока аортального клапана является его замена протезом. Если же это своевременно не сделать то смертность при выраженном стенозе аортального клапана достигает 100% в течение 10 лет, а при недостаточности — около 40% за тот же период наблюдения (Devidson, 2001).

Первые попытки имплантации биологического протеза в нисходящую аорту у животных были предприняты еще в 50-е годы XX века. За более чем 60-летний период были опробованы и предложены различные биологические материалы для создания биопротезов клапанов сердца, а также способы обработки и консервации тканей. К ним относятся ксеноаортальные и ксеноперикардальные биопротезы, клапаны из твердой мозговой оболочки и широкой фасции бедра. Однако наибольшее распространение получили биопротезы, изготовленные из ксеноперикарда и ксеноаортальных комплексов. Оба этих клапана могут быть как каркасными (т.е. изготовленными на основе каркаса), так и бескаркасными. По данным зарубежной литературы, более чем в 30% операций на сердце используются биопротезы, а общее их количество в мире составляет 250-260 тысяч в год.

В настоящее время используются 2 вида каркасных биопротезов: 1. ксеноаортальные биопротезы; 2. ксеноперикардальные биопротезы. Были созданы серии биопротезов, являющиеся альтернативой механическим искусственным клапанам сердца (Дземешкевич С.Л., 1984; Малиновский Н.Н. и соавт., 1988; Цукерман Г.И., 1998; Carpentier A.F. et al., 1968; 1971; Angeli W.W., Angeli J.D., 1977; Бокерия Л.А. и соавт. 2009) [22, 23].

Одним из первых ксеноаортальных биопротезов, получивших широкое распространение, был биопротез Hancock-standart, выпуск которого начался в 1969 году. Разработкой первых ксеноперикардальных биопротезов и внедрением их в клинику занимался М. Jonescu и соавт. в 1971 году [11]. Серийный выпуск клапанов М. Jonescu начался в 1976 году. На момент своего появления, данные клапаны характеризовались преимущественными параметрами по сравнению со свиными клапанами относительно параметров гемодинамики, однако имели признаки ограниченного срока службы при выполнении испытаний на выносливость, и данная проблема в дальнейшем была подтверждена клиническими испытаниями [12, 13].

В России операции с использованием биопротезов отечественного производства начали выполняться в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева в 1965-1968 гг. (Бокерия Л.А. и соавт., 2009), их авторами стали В.И. Бураковский и В.А. Бухарин. Первый ксеноперикардальный биопротез клапана в аортальную позицию имплантирован в 1977 году профессором Г.И. Цукерманом. В 1984 году Г.И. Цукерман

и соавт. за работу над проблемой биопротезирования были удостоены Государственной премии. В настоящее время разработкой новых биопротезов в России занимаются три крупные лаборатории: в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, в Российском научном центре хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН, а также в Кемеровском кардиологическом центре.

Среди каркасных биопротезов, представленных в России и широко используемых во всем мире, представлены такие, как: Carpentier-Edwards (CE-SAV), Carpentier-Edwards PERIMOUNT (CE-P), Medtronic Mosaik (MM); бескаркасных — Edwards Prima Plus, StJude Medical Toronto SPV, Medtronic Freestyle, Sorin Freedom и др.

Имплантация свиного ксеноаортального клапана CE-SAV впервые была проведена в Университете Британской Колумбии в 1981 г., а имплантация ксеноперикардального CE-Perimount стала проводиться в Университете Франсуа Рабле в 1984 г. Основные публикации относительно данных двух видов протезов были получены из этих двух центров.

Прекрасные гемодинамические параметры, устойчивость к инфекции, отсутствие тромбогенности и риска геморрагических инсультов, по мнению многих авторов, делают каркасные биопротезы реальной альтернативой современным механическим протезам.

В настоящее время в мировой клинической практике отчетливо прослеживается тенденция к более широкому применению биологических заменителей клапанов сердца. В 2002 году впервые мировые продажи биологических клапанов превысили продажи механических клапанов на 100 млн \$ (при общей сумме в 800 млн \$). Использование биопротезов для протезирования аортального клапана за прошедшие 5 лет значительно увеличилось, при этом были усовершенствованы как каркасные, так и бескаркасные биопротезы. Тенденция отхода от механических клапанов основывалась на ожидании увеличенного срока службы и оптимизации гемодинамических параметров современных биопротезов.

Важными характеристиками биопротеза являются увеличенный срок службы и гемодинамическая способность предупреждать губительную несовместимость «пациент-протез». Несовместимость «пациент-протез» (НПП) возникает при условии, когда используемый для протезирования аортального клапана протез слишком мал по отношению к размерам тела пациента. Впервые несовместимость «пациент-протез» (НПП) была описана Rashimtoola в 1978 г. [1].

Данное понятие все еще остается предметом спора в нашей современной сердечной хирургии. С одной стороны, несколько исследований выявили благоприятные результаты, несмотря на возникновение НПП после протезирования аортального клапана с использованием протезов третьего поколения. С другой стороны, другие исследования обнаружили, что такая несовместимость является устойчивым и независимым прогностическим фактором краткосрочной и поздней смертности у пациентов, подвергнутых операции протезирования аортального клапана, при этом влияние такого фактора распространялось как на его степень тяжести, так и на функцию левого желудочка. R.G. Fuster и соавт. в 2004 г. в своем исследовании установили, что для пациентов с тяжелой степенью гипертрофии желудочка крайне важно избегать несовместимости «пациент-протез» в целях предотвращения существенного увеличения смертности, а также для улучшения индекса регрессии массы желудочка. Несовместимость может быть допустимой у пациентов с небольшой степенью гипертрофии [2].

Структурная устойчивость биологических клапанов, используемых в настоящее время и его гемодинамических параметров, стала рассматриваться основным фактором для

выбора хирургом идеального протеза клапана для конкретного пациента.

Биодеградация с нарушением функции клапана, как осложнение у пациентов пожилого возраста снижается, поскольку большая часть биопротезов переживает своих пациентов [3-8]. Проспективные рандомизированные исследования показывают великолепные клинические и гемодинамические показатели по истечении 1 года после проведения ПАК как каркасных, так и бескаркасных клапанами. [9]. A. Ali и соавт. (2006) при сравнении бескаркасного свиного биопротеза Edwards Prima Plus и перикардиального каркасного биопротеза Carpentier-Edwards (C-E) Perimount показали, что сопоставимые гемодинамические показатели и регрессия массы левого желудочка могут достигаться при помощи перикардиальных каркасных биопротезов второго поколения. После операции у пациентов с нарушенной функцией желудочка бескаркасные биопротезы могут привести к улучшению показателей функции левого желудочка. Одним из предлагаемых преимуществ бескаркасных биопротезов является и то, что они продолжают изменять свою форму, будучи имплантированными в корень аорты, однако это не показывает улучшенные гемодинамические показатели бескаркасных аортальных клапанов. В 5-летний период после операции клапаны без каркаса не выявляют каких-либо преимуществ по сравнению с каркасными клапанами относительно гемодинамических параметров, регрессии массы левого желудочка и клинических результатов [9].

15-летний опыт использования клапанов CE-SAV и CE-P в Госпитале Труссо (Франция, 2006) выявил, что фактический показатель отсутствия структурного нарушения клапана (CHK) не дифференцировал популяцию пациентов, однако относительно возрастных групп ≤ 60 лет клапан CE-P имел преимущественные характеристики по сравнению с клапаном CE-SAV. Тем не менее по прошествии 15 лет оба биопротеза характеризовались великолепными и сопоставимыми показателями срока службы, особенно у пациентов старше 60 лет [14]. Документированные исследования определили, что протезы аортального клапана CE-SAV и CE-PERIMOUNT не имеют различия в функционировании, в отличие от протезов митрального клапана [15]. А в США (г. Портленд) Guangqiang Gao и соавт. в 2004 г. установили, что используемые перикардиальные клапаны CE характеризуются лучшим средним сроком службы по сравнению с традиционно используемыми свиными клапанами CE. Отсутствие CHK и необходимости в повторной операции приводит к выбору при проведении протезирования аортального клапана в пользу биопротезов у отобранных соответствующим образом пациентов. При этом 10-летний показатель выживаемости для перикардиального клапана выше, чем для свиного. Отсутствие основных нежелательных сердечных явлений для них схожи. Показатель отсутствия репротезирования, по их данным, был ниже в группе со свиным ($90 \pm 2\%$), чем в группе с перикардиальным клапаном ($97 \pm 1\%$, $p=0,04$). Причинами репротезирования свиного клапана были: дисфункция биопротеза, протезный эндокардит и парапротезная фистула [16, 17]. F. Dagenais (2005) показал, что тип биологического протеза аортального клапана для использования у пациентов 45-65 лет не влияет на показатели среднесрочной выживаемости или смертности, обусловленной клапаном. И выбор биопротеза для пациентов 45-65 лет должен основываться на предпочтении пациента/хирурга, легкости имплантации и вероятности повторной операции [18].

В практике детской кардиохирургии использование ксеноматериалов имеет широкое распространение. Отмечено, что ксеноперикардиальный клапаносодержащий конduit, поставленный на место легочного ствола, через 7 лет в 50% случаев сохраняет свою функцию, а другая половина требует замены.

Вопрос о повторной операции с использованием клапана из такого же материала является предметом изучения, несмотря на то, что логика подсказывает большую вероятность еще более агрессивного поведения организма «хозяина» по отношению к протезу (Миролюбов Л.М. и соавт., 2012).

Протезирование аортального клапана у пациентов с узким фиброзным кольцом аортального клапана и корня аорты позволяет производить имплантацию клапана только малого размера, что часто связано с возникновением высоких трансклапанных градиентов, низкого показателя эффективной площади отверстия (ЭПО) и низкой степени регрессии массы левого желудочка. Для обеспечения удовлетворительных гемодинамических результатов, даже для пациентов с малым диаметром аортального отверстия, были представлены биопротезы Mosaic, Magna и Soprano, у которых каркас протеза не снижает площадь кровотока. У пациентов с диаметром аортального отверстия 21-23 мм протез Magna характеризуется наилучшими показателями относительно среднего градиента давления по сравнению с другими клапанами. Улучшение показателей протезов Magna может быть обусловлено обновленной конструкцией каркаса с меньшим опорным кольцом и меньшим профилем по сравнению со стандартным протезом Perimount, за исключением отсутствия разницы в значении внутреннего диаметра обоих типов протезов. Практически протез Magna, больший по размеру относительно стандартного протеза Perimount, может быть имплантирован одним и тем же пациентам.

Существенной разницы между вероятностью возникновения несовместимости «пациент-протез» для различных протезов у пациентов с диаметром аортального отверстия 18-20 мм не существует. Относительно пациентов с диаметром аортального отверстия 21-23 мм выделяется четкое превосходство протезов Magna относительно вероятности возникновения несовместимости средней и тяжелой степени при сравнении с клапанами Primount, Mosaic и Soprano [19]. У пациентов с имплантированным клапаном Mosaic размером 19 мм пиковый градиент давления на аортальном протезе выше, чем у пациентов с имплантированным клапаном CE-Perimount размером 19 мм, при этом схожие улучшения в показателях ИМЛЖ, неизменности значения ФВ ЛЖ, а также отсутствие сердечных явлений [20].

Логическим выходом при узком фиброзном кольце аорты является «расточка» кольца по Конно-Ростану и другим аналогичным методикам для постановки протеза большего диаметра.

Таким образом, анализ современной литературы показал, что современные биопротезы приводят к низкой летальности как в ранние, так и отдаленные сроки, обладают низкой частотой специфических осложнений, а также позволяют избежать пожизненного приема антикоагулянтов [22]. Биопротезы, показывая хорошие клинико-гемодинамические характеристики, являются безусловными стратегическими лидерами в проблеме поиска «идеального» протеза. Постоянная работа над увеличением срока службы протезов идет по пути усовершенствованию технологий обработки, консервации, стерилизации и хранения (глутаровым альдегидом различной концентрации, диэпоксисоединениями и др.), а также созданию новых видов биопротезов, устойчивых к дегенерации [21, 22]. Появление новых протезов малого размера (CE-Perimountbe Magna, Ease) позволяют имплантировать их при узком фиброзном кольце без выполнения расточки фиброзного кольца. Недостаточный клинический опыт использования биопротезов последнего поколения при малом корне аорты и отсутствие аналогичных исследований в нашей стране говорит о необходимости более детального изучения этого вопроса.



ЛИТЕРАТУРА

1. Rashimtoola S.H. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation* 1978;58:20-24.
2. Fuster R.G. Patient-prosthesis mismatch in aortic valve replacement: really tolerable. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 27 (2005) 441-449.
3. Poirier N.C., Pelletier L.C., Pellerin M., Carrier M. 15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998;66(Suppl):S57-61.
4. Banbury M., Cosgrove D.M. III, Lytle B.W., Smedira N.G., Sabik J.F., Saunders C.R. Long-term results of the Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: a 12-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998;66(Suppl):S73-6.
5. Corbineau H., de la Tour B., Verhoye J.P., Langanay T., Le-long B., Leguerrier A. Carpentier-Edwards supraannular porcine bioprosthesis in aortic position: 16-year experience. *Ann Thorac Surg* 2001;71(Suppl):S228-31.
6. Jamieson W.R.E., Janusz M.T., Burr L.H., Ling H., Miyagishima R.T., Germann E. Carpentier-Edwards supraannular porcine bioprosthesis: second-generation prosthesis in aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2001;71(Suppl):S224-7.
7. Cosgrove D.L., Lytle B.W., Taylor P.C. et al. The Carpentier-Edwards pericardial aortic valve. ten-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:651-62.
8. Jamieson W.R., Lemieux M.D., Sullivan J.A., Munro A.I., Me'tras J., Cartier P.C. Medtronic Intact porcine bioprosthesis experience to twelve years *Ann Thorac Surg*. 2001 May;71(5 Suppl):S278-81.
9. Ayyaz Ali. Are stentless valves superior to modern stented valves? A prospective randomized trial. *Circulation* 2006;114:I-535-I-540.
10. Petar S. Risteski. Prospective randomized evaluation of stentless vs. stented aortic biologic prosthetic valves in the elderly at five years. *Interact CardioVascThoracSurg* 2009;8:449-453.
11. Ionescu M.I., Tandon A.P., Mary D.A., Abid A. Heart valve replacement with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;73:31-42.
12. Gabbay S., Bortolotti V., Wasserman F., Factor S., Strom J., Frater R.W. Fatigue-induced failure of the Ionescu-Shiley pericardial xenograft in the mitral position: in vivo and in vitro correlation and a proposed classification. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87: 836-44.
13. Goran Dellgren, MD Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:146-54.
14. Eric Jamieson W.R. 15-Year Comparison of Supra-Annular Porcine and PERIMOUNT Aortic Bioprostheses. *Asian CardiovascThorac Ann* 2006;14:200-205.
15. Eric Jamieson W.R.. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: Clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:994-1000.
16. Guangqiang Gao. Durability of Pericardial Versus Porcine Aortic Valves. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 44, No. 2, 2004.
17. Nicola Vitale. Clinical and Hemodynamic Evaluation of Small Perimount Aortic Valves in Patients Aged 75 Years or Older. *Ann Thorac Surg* 2003;75:35-40.
18. Dagenais F. Which biologic valve should we select for the 45 to 65-year-old age group requiring aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1041-1049.
19. Florian Botzenhardt, Hemodynamic Comparison of Bioprostheses for Complete Supra-Annular Position in Patients With Small Aortic Annulus. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 45, No. 12, 2005.
20. Kazuyoshi Tanigawa. Comparison of the Effects of Aortic Valve Replacement Using 19-mm Carpentier-Edwards Perimount Bioprosthesis and 19-mm Medtronic Mosaic Bioprosthesis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* Vol. 14, No. 2 (2008).
21. Миролюбов Л.М., Мулдашев Э.Р., Нигматуллин Р.Т. и соавт. Детские болезни сердца и сосудов. — 2012. — № 1. — С. 18-24.
22. Бокерия Л.А., Каграманов И.И., Кокшенев И.В., Бритиков Д.В. Биоматериалы в сердечно-сосудистой хирургии. — Москва, 2009. — 350 с.
23. Цукерман Г.И., Скопин И.И. Приобретенные пороки сердца // Сердечно-сосудистая хирургия / под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. — М.: Медицина, 1996. — С. 385-470.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ФРАНЦУЗСКИМ УЧЕНЫМ УДАЛОСЬ ДОСТАВИТЬ КЛЕТКИ, ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ, К ПОВРЕЖДЕННЫМ ТКАНЯМ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ ПРИ ПОМОЩИ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА И МАГНИТА

Французским ученым удалось доставить клетки, восстанавливающие кровеносные сосуды, к поврежденным тканям сердечной мышцы при помощи наночастиц оксида железа и магнита, сообщает News Medical. Результаты работы группы исследователей под руководством доктора Филиппа Менаше (Philippe Menasche) опубликованы в журнале *Cell Transplantation*.

Для восстановления кровообращения в поврежденных участках сердечной мышцы Менаше и его коллеги использовали так называемые предшественники эндотелиальных клеток (endothelial progenitor cells, EPCs). Они образуются в костном мозге и способствуют ускоренному образованию новых сосудов, таким образом влияя на регенерацию тканей. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток также можно получить из пуповинной и периферической крови.

Эксперимент проводился с участием модельных крыс, перенесших инфаркт миокарда. Семи грызунам была сделана внутривенная инъекция стандартных EPCs, 24 животным — клеток, "нагруженных" наночастицами оксида железа. Клетки при этом должны были из полости желудочка попасть в аорту, затем по коронарным сосудам вернуться в сердечную мышцу и попасть в поврежденные ткани. Четырнадцати крысам, получившим инъекцию предшественников эндотелиальных клеток с наночастицами, вживили магнит под кожу в области груди. Спустя сутки после инъекции ученые извлекли сердца крыс и изучили количество предшественников эндотелиальных клеток в поврежденных тканях при помощи магнитно-резонансной томографии и полимеразной цепной реакции. В результате анализов выяснилось, что в поврежденных тканях грызунов, которым вживили магнит, предшественников эндотелиальных клеток в десять раз больше, чем у остальных крыс. Исследователи планируют и в дальнейшем изучать этот способ доставки клеток к поврежденным тканям. По их мнению, нужно проследить, как EPCs будут двигаться к сердцу по прошествии большего количества времени. Также необходимо оптимизировать их количество, чтобы избежать риска коронарного тромбоза.

Источник <http://www.medlinks.ru> / 2012