

КУЗБАССКОМУ КАРДИОЦЕНТРУ – 25 ЛЕТ KUZBASS CARDIOLOGY CENTRE IS 25 YEARS OLD

УДК 616-77:616.126.3:001.89

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОТЕЗЫ КЛАПАНА СЕРДЦА. ОТ ИДЕИ ДО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ю. А. КУДРЯВЦЕВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

В настоящей работе освещены основные этапы разработки биологических протезов клапанов сердца в Кемеровском кардиологическом центре. Обоснованы новые технологии консервации и модификации биоматериала, тактические подходы к разработке дизайна каркаса и конструкции биопротезов. Представлены результаты экспериментальных исследований, воплощенные в серийное производство биопротезов клапанов сердца.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, консервация биоматериала, глутаровый альдегид, диглицидиловый эфир этиленгликоля.

BIOPROSTHETIC HEART VALVES. FROM IDEA TO CLINICAL USE

YU. A. KUDRYAVTSEVA

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

In this review we highlight the key stages in the development of the bioprosthetic heart valves in the Kemerovo Cardiology Center. We consider new technologies of the preservation and modification of biological material along with tactical approaches to the design and construction of the bioprosthetic frame. The results of the experimental studies led to a mass production of the bioprosthetic heart valves.

Key words: bioprosthetic heart valves, conservation of biological material, glutaraldehyde, ethylene glycol diglycidyl ether.

Разработка и применение биологических протезов клапанов сердца насчитывает почти полувековую историю. Развитие биопротезов прошло длительный этап – от первых пересадок нативных или жизнеспособных трансплантатов, а позднее обработанных в формалине, до использования биопротезов, выполненных из перикарда крупного рогатого скота или аортальных клапанов свиньи, обработанных глутаровым альдегидом и укрепленных на несущих каркасах [1–4]. Как метод хирургического лечения пороков клапанов сердца, биопротезирование получило свое второе рождение в 70-е гг. прошлого века благодаря разработке и усовершенствованию метода консервации биоматериала, который придает биоткани структурную стабильность, биологическую инертность, сохраняет прочностные свойства и обеспечивает стерильность биопротеза. Данная категория протезов, в отличие от механических протезов, имеет более низкий риск тромбозов, тромбоэмболических осложнений и гипокоагуляционных кровотечений, отсутствует необходимость в пожизненной антикоагулянтной терапии [5, 6]. Помимо этого, биопротезы формируют структуру потока, близкую к физиологической, а постепенное развитие

дисфункции дает возможность выполнить повторную операцию в плановом порядке [1, 2, 6].

Исследования, посвященные биологическим протезам клапанов сердца, в России начали проводить с 1966 г. Центрами разработки и организации производства биопротезов клапанов сердца стали Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (биопротез Бионикс) и Российский научный центр хирургии им. Академика Б. В. Петровского (биопротез БАКС). В 1968 г. в нашей стране были выполнены первые операции с использованием биологических протезов клапанов сердца Г. И. Цукерманом и Г. М. Соловьевым.

С 1973 г. в Кемеровском кардиохирургическом центре под руководством Л. С. Барбараша началась разработка биопротезов артерий из вены пуповины, а в последующем, и биопротезов клапанов сердца, получивших название Биопакс. В 1978 г. в Кузбассе Л. С. Барбараш имплантировал первый биопротез собственного производства в митральную позицию, а в 1982 г. на базе центра была создана специализированная лаборатория по производству биопротезов клапанов сердца и кровеносных сосудов, начат серийный выпуск изделий.

В Кемеровском кардиологическом центре активно проводили экспериментальные исследования, направленные на разработку и клиническую апробацию собственных моделей биопротезов. В 70-е гг. в Кузбассе была создана команда ученых-медиков, конструкторов, исследователей, которые разработали оптимальные модели биопротезов клапанов сердца и оценили их клинический эффект. Были выполнены диссертационные работы по сердечно-сосудистой хирургии (Барбараш Л. С., 1985; Попов В. В., 1987; Нехорошев Б. К., 1988; Эльгудин Я. Л., 1991; Кокорин С. Г., 1997), кардиологии (Федоров Б. А., 1987; Огарков М. Ю., 1991; Бондаренко А. В., 1999), нормальной физиологии (Беловолова Т. П., 1989; Семенова Н. Н., 1992; Тарасенко Н. П., 1991; Абалмасов В. Г., 1997), экспериментальной разработке технологии консервации и антикальциевой защиты биопротезов (Журавлева И. Ю., 1989; Шапошников А. Н., 1992), патоморфологии (Шрайбер А. А., 1987; Бураго А. Ю., 1993). Работы по разработке и внедрению биопротезов клапанов сердца и сосудов, выполненные под руководством Л. С. Барбараша, И. Ю. Журавлевой, С. В. Иванова и А. С. Криковцова в 2001 г. были удостоены Премии Правительства России «За достижения в области науки и техники» по итогам 2000 г. В 2002 г. на базе лаборатории по разработке клапанов сердца и сосудов было создано закрытое акционерное общество «НеоКор».

Разработка биологических протезов клапанов сердца велась в двух направлениях: создания конструкций каркасов и совершенствования технологий консервации и модификации биологической ткани. Форма и материал каркаса как основа для создания биопротеза клапана сердца претерпели наибольшие изменения в процессе разработки. Первые модели ксеноортальных биопротезов фиксировали на жестких опорных каркасах на основе титана (рис.1). Однако, как показал опыт и результаты имплантации аналогичных моделей биопротезов, использование жесткого каркаса приводит к разрыву створок и отрыву их от комиссур вследствие высоких механических нагрузок, в связи с чем в Кемеровском кардиологическом центре был разработан гибкий полипропиленовый ассиметричный каркас. Пространственная форма и габариты каркаса были разработаны на основе изучения слепков внутренней поверхности корня свиной аорты при различных величинах запирающего давления [1]. Анализ гибкости конструктивных элементов опорного каркаса на распределение напряжений и деформаций в створках протеза привел

к созданию гибкого опорного каркаса, который демпфирует общий уровень нагрузок на створки клапана, предохраняя их от разрыва и отрыва от комиссур. Затем на смену ассиметричного каркаса была разработана симметричная конструкция с бочкообразными стойками, которая создает условия для равномерного распределения нагрузки на створки, что в целом оказывает положительное влияние на долговечность биопротеза.

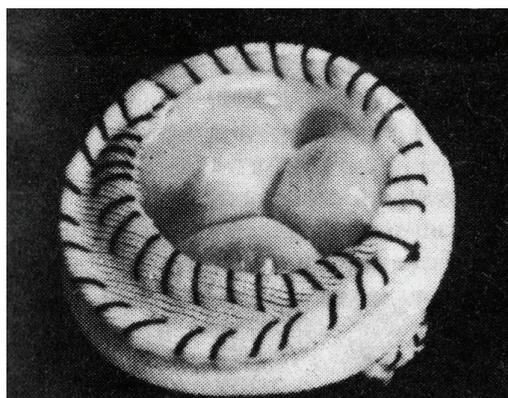


Рис. 1. Ксеноортальный биопротез, изготовленный по методу Ionescu

Следует отметить, что конструкция каркаса является не единственным фактором, обеспечивающим длительность и полноценность функционирования биопротеза. Методика моделирования створчатой части, видовая и тканевая принадлежность биологического материала, а также технология консервации оказывают значительное влияние на функциональность протеза. Была разработана оригинальная методика фиксации ортального комплекса на опорном каркасе [1]. С целью улучшения гидродинамических характеристик при изготовлении биопротеза не использовали правую коронарную створку по причине избыточной мышечной массы, которая оказывала стенозирующий эффект, и заменяли на некоронарную створку другого клапана, причем все три створки должны быть идентичны по размеру. При фиксации створок на каркасе добивались строгого сопоставления комиссуральных стержней клапана со стойками каркаса и соответствия площади соприкосновения створок (коаптации). Надежность замыкательной функции протеза обеспечивалась экспериментально доказанной оптимальной площадью смыкания створок. Разработанная методика фиксации створчатого аппарата позволила добиться надежной изоляции биологической и полимерной частей протеза от контакта с тканями пациента, дополнительно укрепить комиссуральные участки и закрыть фиксирующие швы с целью профилактики тромбообразования.

Консервация биоматериала с того момента, как Алан Карпантье предложил использовать глутаровый альдегид [2], была относительно однотипна, различия коснулись в основном концентрации раствора, условий фиксации биоткани при нулевом давлении или под давлением и предимплантационной обработки, например ферментативной обработке с целью снижения остаточной антигенности биоматериала [1, 2]. Полученный нами клинический опыт применения биопротезов позволил выявить ряд проблем, таких как кальцификация биопротезов в отдаленном послеоперационном периоде, тромбогенность биоматериала, обработанного глутаровым альдегидом. На решение этих проблем были направлены научные исследования по изучению причин данных осложнений и разработка мер профилактики кальцификации и тромбообразования.

Для снижения риска кальцификации глутаральдегид-обработанных биопротезов была разработана технология иммобилизации аминодифосфонатов – 3-амино-1-оксипропилиден-дифосфоновой кислоты (АОПДФК) и запущена в производство новая серия биопротезов «БИОПАКС1» [1]. Технология производства новой модели биопротеза включала в себя несколько стадий: консервацию биоматериала 0,625 %-ным раствором глутарового альдегида, протеолитическую обработку папаином, четырехстадийную иммобилизацию АОПДФК и ионно-ковалентную иммобилизацию гепарина [1, 7]. Эти и последующие исследования были проведены под руководством профессора И. Ю. Журавлевой, которая возглавила научно-производственный отдел биотехнологий, объединивший в себе лабораторию по производству биопротезов и научно-исследовательскую экспериментальную лабораторию.

Несмотря на использованную технологию антикальциевой защиты, результаты клинического применения биопротезов, консервированных глутаровым альдегидом, в полной мере не удовлетворяли хирургов. Высокий кальций-связывающий потенциал биоматериалу придавала сама консервация глутаровым альдегидом, а именно формирование химических связей по типу оснований Шиффа [8]. В связи с этим был разработан новый способ консервации биоматериала на основе эпоксисоединений [9, 10].

О перспективности применения консервантов класса эпоксисоединений впервые заявили С. Nojiri et al. (1987), Е. Imamura et al. (1989), Т. Okoshi et al. (1990) [11–13]. Начиная с 1987 г. и на протяжении 90-х гг. большое количество работ было посвящено изучению свойств эпоксиобработанного

биоматериала в зависимости от использованного эпоксиконсерванта (моно-, би- и полиэпоксиды) и режимов обработки (рН, температура и концентрация раствора) [9, 11–16]. Было показано, что консервация биоматериала эпоксисоединениями, помимо обеспечения высокой плотности сшивки коллагена, снижает иммуногенность, улучшает упругодеформативные свойства биоматериала и позволяет решить основную проблему – придать биоткани резистентность к кальцификации [13].

Из большого разнообразия представителей класса эпоксисоединений экспериментально был выбран диглициловый эфир этиленгликоля (ДЭЭ), который доказал свою эффективность в ряде исследований [7, 9]. По длине углеводородной цепи ДЭЭ сопоставим с глутаральдегидом, но поперечная сшивка коллагена происходит за счет двух эпоксидных, а не двух альдегидных групп. За счет эпоксигрупп, с одной стороны, происходит химическая сшивка коллагеновых волокон, а с другой – при раскрытии эпоксигрупп осуществляется ковалентная иммобилизация биологически активных веществ на поверхности биоматериала.

Методом аминокислотного анализа было установлено, что суммарная плотность поперечной сшивки выше при использовании ДЭЭ, так как он реагирует с пятью аминокислотами – лизином (Lys), оксализином (OHLys), метионином (Met), тирозином (Tyr) и гистидином (His), тогда как глутаральдегид – только с лизином и гидроксализином (рис. 2). Это проявляется большей прочностью эпоксиобработанного материала при физико-механических испытаниях. Кроме того, гидрофильность молекулы консерванта и образуемых им связей придает биопротезам высокую эластичность; по консистенции они близки к нативным тканям. Это, в свою очередь, обеспечивает оптимизацию функциональных характеристик биопротеза.

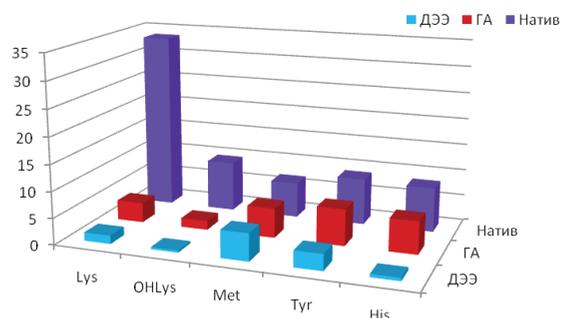


Рис. 2. Количество основных аминокислот (в пересчете на 1 тыс. аминокислотных остатков) в створках аортального клапана свиньи: нативных и после консервации ДЭЭ и глутаровым альдегидом

Использование нового консерванта позволило добиться высокой резистентности к кальцификации без дополнительных обработок в эксперименте на животных. В 1991 г. благодаря обнадеживающим результатам в области консервации биологического материала в эксперименте, начато клиническое применение эпоксиобработанных биологических протезов клапанов сердца «КемКор». Протез состоял из полипропиленового каркаса, обшитого синтетической тканью, на который фиксировали створки аортального клапана свиньи, консервированные 5 %-ным раствором ДЭЭ. Манжета и окончательная обшивка протеза выполнялась синтетической тканью (рис. 3).

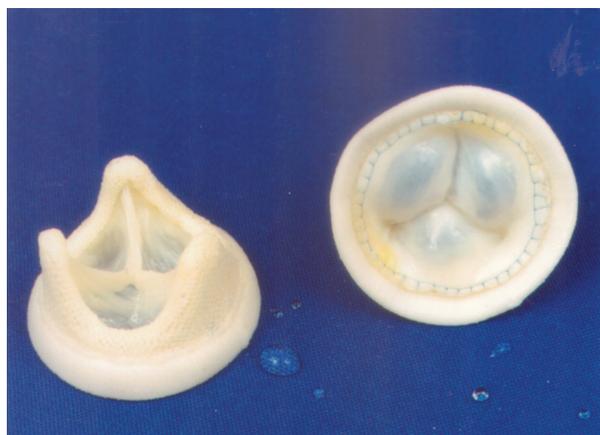


Рис. 3. Ксеноаортальный биопротез клапана сердца «КемКор», консервированный 5 %-ным ДЭЭ

Использование ДЭЭ вместо традиционного глутарового альдегида (ГА) оказало положительное влияние на гидродинамические характеристики протезов в эксперименте. Результаты проведенных исследований показали, что максимальная площадь открытия биопротезов, консервированных ДЭЭ и ГА, не имеет достоверных различий как в митральной, так и трикуспидальной позициях. В то же время пропускная способность ДЭЭ-обработанных биопротезов в митральной позиции достоверно больше, чем консервированных ГА [17]. В трикуспидальной позиции ДЭЭ-обработанные биопротезы показали меньший транспротезный градиент и более низкие показатели обратного перетока, чем консервированные ГА.

Каркасные протезы продемонстрировали свою эффективность при имплантации в митральную и трикуспидальную позиции. Для замещения аортального клапана использовали биопротез «КемКор» А, который отличался формой манжеты для фиксации протеза. Однако высокий систолический градиент давления на каркасных аортальных протезах, особенно при малых размерах корня

аорты пациентов, относительно низкая долговечность стали определяющими факторами возрождения и дальнейшей разработки бескаркасных биопротезов. Для аортальной позиции в 1997 г. были разработаны и запущены в серийное производство новые модели бескаркасных биопротезов «АБ-Моно-Кемерово» и «АБ-Композит-Кемерово» (рис. 4).

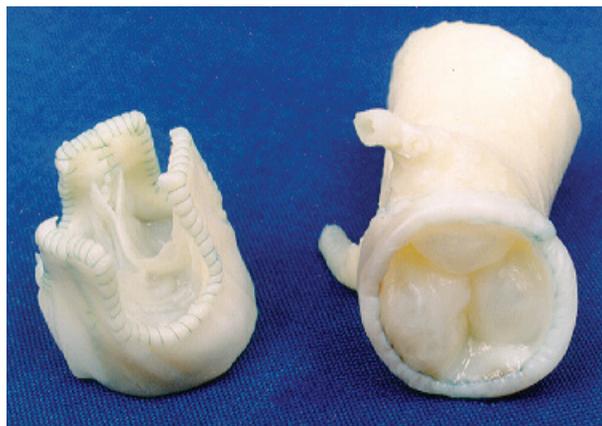


Рис. 4. Бескаркасные биопротезы клапана сердца: а) «АБ-Моно-Кемерово»; б) «АБ-Композит-Кемерово»

Новое поколение бескаркасных ксеноаортальных биопротезов продемонстрировало хорошие гемодинамические параметры в раннем послеоперационном периоде после реконструкции аортального клапана сердца. Особенности конструкции протеза и его гибкость позволяют использовать модель при узких фиброзных кольцах, что отчасти решает проблему при малом диаметре корня аорты у взрослых пациентов [18–20]. Протез «АБ-Композит-Кемерово», а в последующем и его улучшенную модель «АБ-Композит-Нео» изготавливали из трех некоронарных створок аортального клапана свиньи. Отсутствие в протезе мышечной створки, в отличие от протеза «АБ-Моно-Кемерово», позволило добиться максимальной эффективной площади открытия и минимизировать перепад давления на клапане.

Пришивная манжета протеза имеет форму фиброзного кольца нативного клапана, что предотвращает деформацию корпуса протеза и не нарушает гемодинамику в выходном отделе левого желудочка.

Преимущества композитной модели были доказаны результатами гидродинамических исследований в эксперименте – биопротезы «АБ-Композит» продемонстрировали большую эффективную гидравлическую площадь и увеличение пропускной способности, а также минимальный транспротезный градиент – 15,8 мм рт. ст. для протезов 23-го диаметра, по сравнению с моделью «АБ-Моно» аналогичного размера – 19,5 мм рт. ст. [21].

Все модели бескаркасных биопротезов снаружи были облицованы ксеноперикардом. Использование ксеноперикарда взамен синтетической ткани, с одной стороны, снижает риск поражения биопротеза инфекционным эндокардитом за счет того, что биоткань обладает минимальной хирургической порозностью, в отличие от пористой синтетики. С другой стороны, наличие в составе биопротеза исключительно биоматериала позволяет проводить дополнительную модификацию готового изделия биологически активными веществами благодаря консервации ДЭЭ, при которой в процессе обработки остаются непрореагировавшие реакционноспособные эпоксигруппы.

Данный подход с 2001 г. реализован при производстве каркасных биопротезов клапанов сердца, и на выбор кардиохирургов предложены биопротезы «Перикор» с антибактериальными [22], тромборезистентными свойствами, а также обладающие устойчивостью к кальцификации для пациентов молодого возраста [23]. Створчатая часть биопротеза «Перикор» выполнена из створок аортального клапана свиньи, монтированных

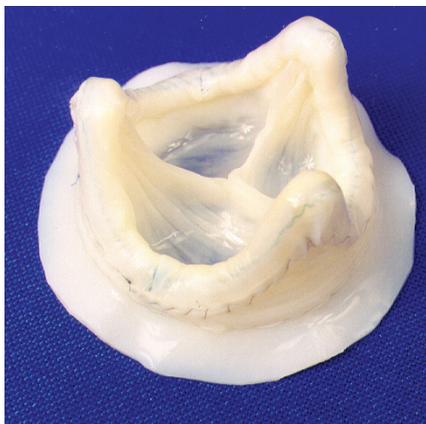


Рис. 5. Ксеноаортальный биопротез клапана сердца «Перикор»

на полипропиленовом каркасе, а облицовка каркаса и манжета изготовлены из перикарда крупного рогатого скота (рис. 5). В составе протеза полностью отсутствует синтетическая ткань, что в совокупности с дополнительной модификацией повышает и биосовместимость конструкции в целом. Результаты проведенных исследований гидродинамических характеристик свидетельствуют о лучшей эффективной площади и более низких показателях трансклапанного градиента и максимального объема регургитации биопротезов «Перикор» по сравнению с импортным аналогом – биопротезом «Duraflex» (Edwards Lifesciences LLC, США) [24].

Особое внимание было уделено разработке технологий модификации, придающих биопротезам специфические свойства. Оценивая отдаленные результаты имплантации биопротезов, выявили, что основными причинами дисфункции протезов являются кальцификация биоматериала и инфекционный эндокардит [25]. Для снижения риска дисфункции биопротеза клапана сердца по причине инфекционного эндокардита была разработана технология придания биоматериалу собственной антибактериальной активности за счет модификации хлоргексидином. Результаты проведенных исследований показали, что иммобилизация хлоргексидина на поверхности биоматериала значительно снижает контаминацию грамм-отрицательными и грамм-положительными микроорганизмами в эксперименте [26], что свидетельствует о перспективности применения биопротезов с антибактериальной модификацией пациентам, которым хирургическое вмешательство выполняется на фоне активного инфекционного эндокардита.

Для пациентов молодого возраста, имеющих высокий риск кальцификации биопротеза, в 2007 г. была разработана антикальциевая модификация биоматериала на АОПДФК. В эксперименте было доказано, что уровень кальция, накопленного в перикарде крупного рогатого скота и створках аортального клапана свиньи, консервированных ДЭЭ и дополнительно модифицированных АОПДФК, к 180-м суткам имплантации лабораторным животным не превышал 1,3 мг/г сухой ткани, что было достоверно ниже, чем в немодифицированных образцах [23]. При этом обработка протезов АОПДФК не оказывает негативного влияния на структуру биоткани и ее упруго-деформативные свойства. Полученные результаты научных исследований были успешно внедрены в технологию производства биопротезов клапанов сердца в ЗАО «НеоКор».

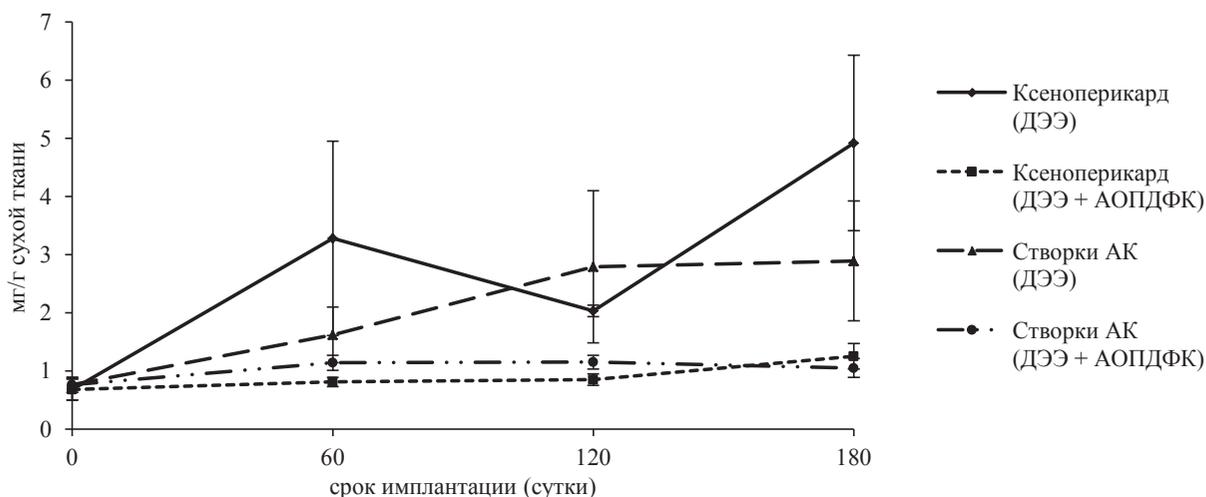


Рис. 6. Динамика накопления кальция в перикарде КРС и створках АК, консервированных ДЭЭ, с последующей модификацией АОПДФК в 1-ю стадию. Срок имплантации – 60, 120 и 180 суток, $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем кальция

В настоящее время накоплен значительный клинический опыт имплантации ксеноаортальных биопротезов «КемКор» и «Перикор» [25, 27]. Был проведен ретроспективный сравнительный анализ выживаемости и развития дисфункции у реципиентов механических ($n=282$) и биологических «КемКор» и «Перикор» ($n=321$) протезов различных возрастных категорий, оперированных в период с 1995 по 2008 г. Выявлено, что у реципиентов биопротезов в возрасте до 45 лет риск летального исхода минимален, выживаемость к 15-му году наблюдения составляет 83 %, однако достаточно высок риск реоперации (свобода от реопераций – 57 %). При имплантации механического протеза пациентам этой же возрастной категории выживаемость к 15-му году на 18 % ниже, чем при использовании биологических клапанов. Иные результаты получены в группе пациентов старше 55 лет, где достоверно более высокая выживаемость у пациентов, которым имплантированы биопротезы (78 %) – к 15-му году наблюдения отмечена достаточно высокая свобода от реоперации – 72 %. В то же время имплантация механического протеза у пациентов старше 55 лет дает всего 32 % выживаемости к 12-му году наблюдения [6]. Полученные результаты свидетельствуют о выборе в пользу биопротезов для категории пациентов старше 55 лет.

Однако, несмотря на хорошую клиническую эффективность ксеноаортальных биопротезов [6, 25, 27], существует ряд проблем, связанных с качеством биоматериала, со стандартизацией исходного сырья – по толщине, однородности и геометрическим размерам створок аортального клапана свиньи. В связи с этим как зарубежные, так и отече-

ственные производители для изготовления створок протеза начали использовать ксеноперикард крупного рогатого скота. Симметричность функционирования створок, высокая пропускная способность за счет снижения толщины материала и, как следствие, большая эффективная площадь открытия обусловили более высокую гемодинамическую эффективность ксеноперикардиальных биопротезов.

В 2009 г. Кемеровский кардиологический центр совместно с ЗАО «НеоКор» разработали и запустили в производство новый отечественный ксеноперикардиальный биопротез «Юнилайн». Композитный каркас протеза «Юнилайн» состоит из полипропиленовой основы (рис. 7), контур которой продублирован проволокой из сверхэластичного сплава никелида титана, что позволяет демпфировать нагрузки на стойки протеза, тем самым снижая нагрузки на створчатую часть, сохраняя структуру биоматериала.



Рис. 7. Ксеноперикардиальный биопротез клапана сердца «Юнилайн»

С целью сохранности створчатой части биопротеза была разработана технология лазерного раскроя створок [28]. Данная технология позволяет производить раскрой составных частей протеза точно в соответствии с необходимой толщиной и «запаивать» край биоматериала, что сохраняет целостность края детали и препятствует разрыву створок. Максимальная однородность створчатого аппарата по толщине способствует равномерному распределению нагрузки по всей поверхности створки, что в целом повышает эффективность работы протеза. Помимо этого, аналогично биопротезу «Перикор» наличие биоматериала в обшивке каркаса протеза обеспечивает возможность дополнительной обработки протеза с целью придания ему собственной антибактериальной активности, антитромботических свойств или устойчивости к кальцификации.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что отечественный биопротез «Юнилайн» по своим гемо- и гидродинамическим характеристикам не уступает наиболее популярному зарубежному протезу PERIMOUNT (Edwards Lifesciences) [29, 30]. Так, по данным A. Hurlé et al. [31] при использовании протеза PERIMOUNT 21-го размера для замещения аортального клапана максимальный градиент на протезе на момент выписки составил $22,0 \pm 6$ мм рт. ст., средний – $12,0 \pm 3$ мм рт. ст., эффективная площадь отверстия – $1,44 \pm 0,24$ см². При использовании биопротеза «Юнилайн» аналогичного размера в аортальную позицию максимальный градиент составил $18,1 \pm 5,3$ мм рт. ст., средний – $13,8 \pm 4,1$ мм рт. ст., эффективная площадь отверстия – $2,5 \pm 0,12$ см² [32], что значительно превосходит такой показатель биопротеза PERIMOUNT.

С 2009 по 2015 г. в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово) и ФГБНУ «НИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» (Новосибирск) имплантировано 215 биопротезов «Юнилайн» в митральную позицию. Средний возраст реципиентов составил $66,5 \pm 9,7$ года, средний срок наблюдения – $2,3 \pm 2,1$ (от 0,1 до 5,9 года). Актуарные показатели выживаемости и отсутствия реопераций к концу пятого года наблюдения были 91 и 96,5 % соответственно. Линеаризованный показатель протезного эндокардита и первичной тканевой несостоятельности с кальцификацией составил 0,65 и 0,22 %/пациента в год соответственно. Полученные результаты достаточно оптимистичны, хотя небольшой срок наблюдения (5 лет) не позволяет в настоящее время представить полную картину первичной тканевой дегенерации и требует дальнейшего наблюдения.

Для замещения аортального клапана в 2009 г. был разработан ксеноперикардальный биопротез нового поколения «ТиАра», который сочетает в себе особенности каркасного и бескаркасного протезов. В его основе лежит тонкий каркас из проволоки никелида титана, на котором фиксируется створчатая часть из ксеноперикарда (рис. 8). С одной стороны, каркас не создает дополнительной жесткости в корне аорты и не оказывает стенозирующего эффекта, а с другой – облегчает интраоперационные манипуляции с протезом, что в целом сокращает время хирургического вмешательства и время пережатия аорты [3, 33]. Эффект бескаркасного протеза «ТиАра» позволяет добиться лучшей эффективной площади открытия протеза, улучшения гидродинамических характеристик, более выраженного регресса процессов ремоделирования полостей сердца. По результатам проведенных гидродинамических исследований протезов «ТиАра» 19-го размера транспротезный градиент составил $6,33 \pm 0,17$ мм рт. ст., эффективная площадь отверстия – $1,77 \pm 0,03$ см², объем регургитации за цикл – 6,73 мл. Гидродинамические характеристики биопротеза «ТиАра» превосходят таковые его предшественника «АБ-Композит» (21-й диаметр) – транспротезный градиент 16,5 мм рт. ст., эффективная площадь отверстия – 1,7 см², объем регургитации – 7,1 мл. Гидродинамические преимущества бескаркасного протеза «ТиАра» (19-й диаметр) подтверждаются большей максимальной площадью открытия по сравнению с каркасным биопротезом «Юнилайн» для аортальной позиции (21-й диаметр) – $1,77 \pm 0,03$ и $1,59 \pm 0,05$ см² соответственно [32].

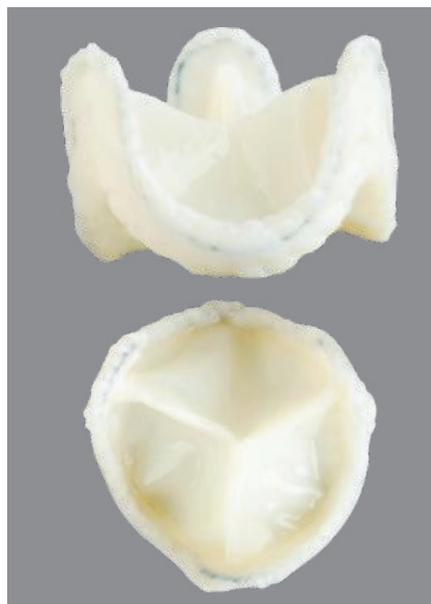


Рис. 8. Ксеноперикардальный протез аортального клапана сердца «Тиара»

Супрааннулярная субкоронарная позиция имплантации протеза с однорядной методикой фиксации позволяет надежно фиксировать протез [17, 19].

В настоящее время протез клапана проходит клинические испытания. В 2012 г. была проведена первая имплантация пациенту клапана «ТиАра» [34]. Новая модель протеза имеет инновационный дизайн: материал каркаса является рентгенконтрастным, что позволяет оценить положение клапана после операции; эластичный шовный материал минимизирует нагрузку на элементы протеза. Биопротез может деформироваться в процессе сердечного цикла в соответствии с деформациями корня аорты реципиента.

Применение современных технологий с учетом отдаленных результатов имплантации биопротезов привело к созданию следующего поколения биопротеза для дистанционного протезирования и репротезирования по технологии «Valve-in-valve» с целью снижения времени проведения и травматичности операции, особенно для пациентов, имеющих высокий риск открытых вмешательств. Использование современных методов компьютерного моделирования позволило подобрать оптимальную жесткость и геометрию опорного каркаса, а также рассчитать параметры створчатого аппарата, обеспечивающие необходимую высоту зоны коаптации биопротеза и оптимальные гидродинамические характеристики протеза (рис. 9).

Проведены экспериментальные исследования по оценке функциональных характеристик биопротеза с использованием пульс-дубликатора Vivitro (Vivitro Labs, Канада) в условиях воссоздания нормального физиологического потока. Было

показано, что транспротезный градиент и эффективная площадь отверстия (ЕОА) между исходным протезом с «дисфункцией» и установленным в него бесшовным устройством различались незначительно – увеличение среднего транспротезного градиента составило 0,4 мм рт. ст. (с 2,8 до 3,2 мм рт. ст.), падение ЕОА – на 6 %, что подтверждает перспективность разработанной конструкции.

Таким образом, за последние 40 лет командой ученых, клиницистов и производителей разработано целое поколение новых моделей биологических протезов клапанов сердца. Инновационные подходы к разработке дизайна протеза, консервации и модификации биоматериала позволили создать протезы для замещения аортального, митрального и трикуспидального клапанов сердца, для пациентов различной возрастной категории и сопутствующих заболеваний. Каждая модель биопротеза прошла кропотливый путь от идеи до клинического использования.

Лаборатория по производству биопротезов клапанов сердца и кровеносных сосудов в 2002 г. была преобразована в ЗАО «НеоКор», один из лидеров по производству биопротезов клапанов сердца в России.

Тесный контакт сотрудников компании с хирургами и научными сотрудниками НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний позволяет постоянно совершенствовать имеющиеся модели биопротезов и разрабатывать новые. Совместно с клиницистами проводится оценка ближайших и отдаленных результатов применения биопротезов, что открывает новые идеи и направления для разработки биопротезов клапанов сердца.



Рис. 9. Протез для бесшовной имплантации и установки «valve-in-valve»: а – в свободном состоянии, б – имплантированный в биопротез «Юни.Лайн» 30 мм (ЗАО «НеоКор», Кемерово)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Барбараши Л. С., Барбараши Н. А., Журавлева И. Ю. Биопротезы клапанов сердца. Проблемы и перспективы. Кемерово; 1995; 400.
Barbarash L. S., Barbarash N. A., Zhuravleva I. Yu. Bioprotezy klapanov serdca. Problemy i perspektivy. Kemerovo; 1995; 400. [In Russ].
2. Орловский П. И., Гриценко В. В., Юхнев А. Д., Евдокимов С. В., Гавриленко В. И. Искусственные клапаны сердца. Под редакцией академика РАМН Ю. Л. Шевченко. СПб.; 2007; 139–210.
Orlovskiy P. I., Gricenko V. V., Yuhnev A. D., Evdokimov S. V., Gavrilenko V. I. Iskustvennyye klapany serdca. Pod redakciej akademika RAMN Yu. L. Shevchenko. SPb.; 2007; 139–210. [In Russ].
3. Барбараши Л. С., Журавлева И. Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы десятилетий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 1: 4–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2012-1-4-11>.
Barbarash L. S., Zhuravleva I. Yu. Evoljuciya bioprotezov klapanov serdca: dostizheniya i problemy desyatiletij. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabollevanij. 2012; 1: 4–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2012-1-4-11>. [In Russ].
4. Carpentier A. The concept of bioprosthesis. *Thoraxchirurgie.* 1971; 19 (5): 379–383.
5. Роголина Н. В., Горбунова Е. В., Кондюкова Н. В., Одаренко Ю. Н., Барбараши Л. С. Сравнительная оценка качества жизни реципиентов механических и биологических протезов при митральном пороке. Российский кардиологический журнал. 2015; 7 (123): 94–98. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-94-97>.
Rogulina N. V., Gorbunova E. V., Kondyukova N. V., Odarenko Yu. N., Barbarash L. S. Sravnitel'naya ocenka kachestva zhizni recipientov mehanicheskikh i biologicheskikh protezov pri mitral'nom poroke. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal. 2015; 7 (123): 94–98. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-94-97>. [In Russ].
6. Роголина Н. В., Одаренко Ю. Н., Журавлева И. Ю., Барбараши Л. С. Отдаленные результаты применения механических и биологических протезов у пациентов различных возрастов. Медицина и образование в Сибири. 2014; 3. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1395.
Rogulina N. V., Odarenko Yu. N., Zhuravleva I. Yu., Barbarash L. S. Otdalennyye rezul'taty primeneniya mehanicheskikh i biologicheskikh protezov u pacientov razlichnykh vozrastov. Medicina i obrazovanie v Sibiri. 2014; 3. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1395. [In Russ].
7. Журавлева И. Ю. Патогенетическое обоснование и разработка новых способов консервации ксенобиопротезов клапанов сердца. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995.
Zhuravleva I. Yu. Patogeneticheskoe obosnovanie i razrabotka novykh sposobov konservacii ksenobioprotezov klapanov serdca. [Dissertation]. Moscow; 1995. [In Russ].
8. Golomb G., Schoen F. J., Smith M. S., Linden J., Dixon M., Levy R. J. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am. J. Pathol.* 1987; 127 (1): 122–130.
9. Журавлева И. Ю., Кузнецов П. В., Гантимунова И. Л., Барбараши Л. С. Диэпоксиды и их производные в консервации биопротезов клапанов сердца. Биосовместимость. 1994; 2 (1): 13–22.
Zhuravleva I. Yu., Kuznetsov P. V., Gantimurova I. L., Barbarash L. S. Diepoksidy i ih proizvodnyye v konservacii bioprotezov klapanov serdca. Biosovmestimost'. 1994; 2 (1): 13–22.
10. Барбараши Л. С., Новикова С. П., Журавлева И. Ю., Шапошиников А. Н., Алферьев И. С., Эльгудин Я. Л. Патент РФ № 2008767. Способ консервирования биоткани для протезирования клапанов сердца и сосудов. 1994, март 15.
Barbarash L. S., Novikova S. P., Zhuravleva I. Yu., Shaposhnikov A. N., Alfer'ev I. S., El'gudin Ya. L. Patent RF № 2008767. Sposob konservirovaniya biotkani dlya protezirovaniya klapanov serdca i sosudov. 1994, mart 15.
11. Nojiri C., Noishiki Y., Koyanagi H. Aorto-coronary bypass grafting with heparinized vascular grafts in dogs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 93 (6): 867–877.
12. Imamura E., Sawatani O., Koyanagi H., Noishiki Y., Miyata T. Epoxy compounds as a new cross-linking agent for porcine aortic leaflets: subcutaneous implant studies in rats. *J. Card. Surg.* 1989; 4 (1): 50–57.
13. Okoshi T., Noishiki Y., Tomizawa Y., Morishima M., Taira T., Kawai T. et al. A new bioprosthetic cardiac valve with reduced calcification. *ASAIO Trans.* 1990; 36 (3): M411–414.
14. Tu R., Quijano R. C., Lu C. L., Shen S., Wang E., Hata C. et al. A preliminary study of the fixation mechanism of collagen reaction with a polyepoxy fixative. *Int. J. Artif. Organs.* 1993; 16 (7): 537–544.
15. Shen S. H., Sung H. W., Tu R., Hata C., Lin D., Noishiki Y. et al. Characterization of a polyepoxy compound fixed porcine heart valve bioprostheses. *J. Appl. Biomater.* 1994; 5 (2): 159–162.
16. Lee J. M., Pereira C. A., Kan L. W. K. Effect of molecular structure of poly (glycidyl ether) reagents on cross-linking and mechanical properties of bovine pericardial xenograft materials. *J. Biomed. Mat. Res.* 1994; 28 (9): 981–982. DOI:10.1002/jbm.820280903.
17. Аleshkevich Н. П. Преклиническая оценка функции биопротезов «Кемкор» для атрио-вентрикулярных позиций (экспериментальное исследование). Дис. ... канд. биол. наук. Кемерово; 2006.
Aleshkevich N. P. Preklinicheskaya ocenka funkcii bioprotezov «Kemkor» dlya atrio-ventrikulyarnykh pozicij (ehksperimental'noe issledovanie). [Dissertation]. Kemerovo; 2006. [In Russ].
18. Астапов Д. А., Караськов А. М., Исаян М. В., Семёнова Е. И., Демидов Д. П., Опен А. Б. Протезирование аортального клапана бескаркасным биопротезом «Кемерово-АБ-Нео»: непосредственные результаты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012; 1: 23–26.
Astapov D. A., Karas'kov A. M., Isajan M. V., Semёnova E. I., Demidov D. P., Open A. B. Protezirovaniye aortal'nogo klapana beskarkasnym bioprotezom «Kemerovo-AB-Neo»: neposredstvennyye rezul'taty. Patologiya krovoobrashheniya i kardiokhirurgiya. 2012; 1: 23–26. [In Russ].
19. O'Brien M. F., Gardner M. A., Garlick B., Jalali H., Harrocks S., McLoughlin L. The stentless xenograft aortic valve: the wheel turns around. *Heart Lung. Circ.* 2000; 9 (2): 61–73.

20. Бокерия Л. А., Муратов Р. М., Бабенко С. И., Соболева Н. Н., Семенова Е. В. Новый бескаркасный ксеноперикардиальный протез «БИОЛАБ» в хирургии аортального клапана. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015; 1: 25–31.
- Bokeriya L. A., Muratov R. M., Babenko S. I., Soboleva N. N., Semenova E. V. Noviy beskarkasniy ksenoperikardial'niy protez «BIOLAB» v hirurgii aortal'nogo klapanana. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2015; 1: 25–31. [In Russ].
21. Барбараиш Л. С., Моисеев Г. В., Кокорин С. Г. Новые модели бескаркасных биопротезов в хирургии аортального клапана: гидродинамическая оценка и первый опыт клинического применения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2002; 4: 13–17.
- Barbarash L. S., Moiseev G. V., Kokorin S. G. Novye modeli beskarkasnykh bioprotezov v hirurgii aortal'nogo klapanana: shidrodinamicheskaya ocenka i perviy opyt kinicheskogo primeneniya. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2002; 4: 13–17. [In Russ].
22. Барбараиш Л. С., Журавлева И. Ю., Борисов В. В., Климов И. А., Турдакина Н. А. Новое поколение биопротезов клапанов сердца, обладающих повышенной тромбозостойкостью и антибактериальной активностью. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002; 2: 42–49.
- Barbarash L. S., Zhuravleva I. Yu., Borisov V. V., Klimov I. A., Turdakina N. A. Noye pokolenie bioprotezov klapanov serdca, obladayushhih povyshennoy trombozezistentnost'yu i antibakterial'noy aktivnost'yu. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2002; 2: 42–49.
23. Журавлева И. Ю., Глушкова Т. В., Веремеев А. В., Хрячкова О. Н., Лосева С. В., Барбараиш Л. С. Применение аминодифосфоната с целью снижения кальций-связывающей активности эпоксиобработанного биоматериала. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010; 2: 18–21.
- Zhuravleva I. Yu., Glushkova T. V., Veremeev A. V., Hryachkova O. N., Loseva S. V., Barbarash L. S. Primenenie aminodifosfonata s cel'yu snizheniya kal'ciy svyazyvayushhey aktivnosti epoksiobrabotannogo biomateriala. Patologiya krovoobrashheniya i kardiokhirurgiya. 2010; 2: 18–21. [In Russ].
24. Шишков В. А., Овчаренко Е. А., Борисов В. В. Сравнительное изучение гидродинамических характеристик атриоventрикулярных ксеноаортальных биопротезов «ПериКор» и «Duraflex». Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии». Кемерово; 2010: 328–329.
- Shishkov V. A., Ovcharenko E. A., Borisov V. V. Sravnitel'noye izucheniye gidrodinamicheskikh harakteristik atrioventrikulyarnykh ksenoortal'nykh bioprotezov «PeriKor» i «Duraflex». Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye problemy serdechno-sosudistoy patologii», Kemero-vo; 2010: 328–329. [In Russ].
25. Стасев А. Н., Одаренко Ю. Н., Рутковская Н. В., Журавлева И. Ю., Барбараиш Л. С. Сравнительная характеристика ближайших результатов применения ксеноаортальных и ксеноперикардиальных эпоксиобработанных биопротезов в митральной позиции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 12–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-12-16>.
- Stasev A. N., Odarenko Yu. N., Rutkovskaja N. V., Zhuravleva I. Yu., Barbarash L. S. Sravnitel'naya harakteristika blizhayshih rezul'tatov primeneniya ksenoortal'nykh i ksenoperikardial'nykh epoksiobrabotannykh bioprotezov v mitral'noy pozicii. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy. 2013; 4: 12–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-12-16>. [In Russ].
26. Борисов В. В. Антибактериальная модификация ксенобиопротезов клапанов сердца, консервированных эпоксисоединениями: Экспериментальное исследование. Автореф. ... дис. канд. биол. наук. Кемерово; 2000.
- Borisov V. V. Antibaktrial'naya modifikaciya ksenobioprotezov klapanov serdca, konservirovannykh epoksisoedineniyami: Eksperimental'noe issledovanie: [Dissertation]. Kemero-vo; 2000. [In Russ].
27. Астапов Д. А., Караськов А. М., Семенов И. И., Семенова Е. И., Шматов Д. И. Протезирование митрального клапана биологическими протезами КемКор и Перикор: отделенные результаты. Патология кровообращения. 2010; 4: 23–28.
- Astapov D. A., Karas'kov A. M., Semenov I. I., Semenova E. I., Shmatov D. I. Protezirovaniye mitral'nogo klapanana biologicheskimi protezami KemKor i Perikor: otdelennye rezul'taty. Patologiya krovoobrashheniya. 2010; 4: 23–28. [In Russ].
28. Барбараиш Л. С., Глушкова Т. В., Майоров А. П., Бургао А. Ю., Тарасов В. М., Гончаренко А. М. и др. Возможности использования лазерных технологий в производстве кардиоваскулярных биопротезов. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010; 30 (5): 35–39.
- Barbarash L. S., Glushkova T. V., Mayorov A. P., Bura- go A. Yu., Tarasov V. M., Goncharenko A. M. i dr. Vozmozhnosti ispol'zovaniya lazernykh tehnologiy v proizvodstve kardiovaskulyarnykh bioprotezov. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii medicinskih nauk. 2010; 30 (5): 35–39. [In Russ].
29. Jamieson W. R., Germann E., Aupart M. R. et al. 15-year comparison of supra-annular porcine and PERIMOUNT aortic bioprosthesis. Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann. 2006 Jun; 14 (3): 200–205.
30. Frater R. W., Furlong P., Cosgrove D. M., Okies J. E., Colburn L. Q., Katz A. S. et al. Long-term durability and patient functional status of the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis in the aortic position. J. Heart. Valve. Dis. 1998 Jan; 7 (1): 48–53.
31. Hurlé A., Ibáñez A., Meseguer J., Payáb J. S., Martínez J. G., Plana J. G. et al. A Comparative Study of the Follow-Up and Hemodynamics in vivo of 21 mm Carpentier-Edwards Supra-Annular and Perimount Bioprosthesis. Rev. Esp. Cardiol. 2002; 55: 733–737.
32. Караськов А. М., Журавлева И. Ю., Астапов Д. А., Стасев А. Н., Демидов Д. П., Одаренко Ю. Н. и др. Клинико-гемодинамические результаты применения биопротезов Юнилайн в аортальной позиции. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 4: 87–92.
- Karas'kov A. M., Zhuravleva I. Yu., Astapov D. A., Stasev A. N., Demidov D. P., Odarenko Yu. N. i dr. Kliniko-gemodinamicheskie rezul'taty primeneniya bioprotezov Yunilayn v aortal'noy pozicii. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2014; 4: 87–92. [In Russ].

33. Астапов Д. А., Журавлева И. Ю., Клышников К. Ю., Щеглова Н. А., Демидов Д. П., Овчаренко Е. А. и др. Экспериментальное и клиническое обоснование эффективности имплантации в аортальную позицию биопротеза «ТИА-РА» на каркасе из нитинола. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 17–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-17-21>.

Astapov D. A., Zhuravleva I. Yu., Klyshnikov K. Yu., Shheglova N. A., Demidov D. P., Ovcharenko E. A. i dr. Eksperimental'noe i klinicheskoe obosnovanie effektivnosti implantatsii v aortal'nuyu pozitsiyu bioproteza «TIARA» na karkase iz nitinola. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabol-evaniy. 2013; 4: 17–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-17-21>. [In Russ].

Статья поступила 10.11.2015

Для корреспонденции:

Кудрявцева Юлия Александровна
Адрес: 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. 8 (3842) 64-42-38
E-mail: KudrUA@kemcardio.ru

For correspondence:

Kudryavtseva Yulia
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel. +7 (3842) 64-42-38
E-mail: KudrUA@kemcardio.ru