

УДК 616.126.3-089.089-168

ЭВОЛЮЦИЯ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ДВУХ ДЕСЯТИЛЕТИЙ

Л. С. БАРБАРАШ¹, И. Ю. ЖУРАВЛЕВА²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия

² Закрытое акционерное общество «НеоКор», Кемерово, Россия

BIOPROSTHETIC HEART VALVE EVOLUTION: TWO DECADES OF ADVANCES AND CHALLENGES

L. S. BARBARASH¹, I. YU. ZHURAVLEVA²

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»,
under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia

² «NeoCor» Company, Kemerovo, Russia

В настоящей работе освещены основные клинические результаты использования ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, консервированных эпоксидным соединением (диглицидиловым эфиром этиленгликоля). Дано теоретическое обоснование инновационных технологий модификации биоматериала и новых конструкций клапанных биопротезов. Дискутируются пути дальнейшего развития данного направления на ближайшие годы.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, эпоксидобработанный биоматериал.

This study elucidates the main clinical results achieved with epoxy-treated (ethylene glycol diglycidyl ether) porcine valve bioprostheses. New technologies of biomaterial modification and an innovative design of bioprosthetic valves are presented. The ways of further artificial valve development are discussed.

Key words: heart valve bioprostheses, epoxy-treated biomaterial.

Биологические протезы клапанов сердца были внедрены в клиническую практику на рубеже 60–70-х годов XX столетия. Разработка первых ксеноаортальных конструкций связана с именами М. O'Brien, А. Carpentier, W. Hancock, первых ксеноперикардиальных – с именем М. Ionescu. Создание клапанных биопротезов стало возможным благодаря методу консервации биоматериала глутаровым альдегидом (ГА), предложенному А. Carpentier и позже усовершенствованному W. Hancock [2, 3, 9].

Следует отметить, что эволюция биопротезов клапанов сердца связана в основном с конструкциями опорных каркасов и методикой моделирования на нем биологического материала [3]. Так, биопротезы I поколения были фиксированы на жестком или полужестком каркасе, консервированы при высоком (60–100 мм рт. ст.) давлении на створки растворами формальдегида или глутаральдегида различных концентраций (так как оптимальный диапазон концентраций не был еще подобран). У некоторых моделей помимо этого приточный отдел был стенозирован мышечной частью правой коронарной створки – ана-

томической особенностью свиного корня аорты по сравнению с человеческим. Биопротезы I поколения использовали с середины 60-х годов до середины 70-х годов.

Биопротезы II поколения (70–80-е годы прошлого века) были фиксированы уже на гибком опорном каркасе, модифицированы в приточном отделе за счет различных конструктивных приемов, призванных нивелировать стенозирующий эффект правой коронарной створки. Биоматериал консервировали при низком (2–4 мм рт. ст.) или нулевом давлении растворами ГА с концентрацией 0,5–0,625 %. С тех пор такие растворы ГА применяют в качестве базовой консервации все мировые компании-изготовители биопротезов клапанов сердца.

Отличительной чертой биопротезов III поколения, появление которых пришлось уже на середину 90-х годов, являются технологии дополнительной модификации биоматериала, направленные на его защиту от кальцификации: иммобилизация аминокислотной кислоты (Medtronic), технологии Xenologix и TheraFix (Edwards Lifesciences), Linx и BiLinx (St. Jude Medi-

cal), а также ряд других. Каждая компания в данной ситуации исходит из своих фундаментальных исследований, посвященных процессу кальциевой деградации ткани. Помимо этого, в конструкции биопротезов III поколения используют, как правило, облегченные и композитные модели каркасов (например, металл/полимер в протезах Perimount Carpentier-Edwards), а также консервируют ксеноартеральные клапаны при нулевом запирающем давлении на створки.

Если применить к отечественному опыту условное разделение клапанных биопротезов на поколения, то становится очевидным, что до начала 90-х годов российские разработки шли параллельно мировым. Лидерами в создании биопротезов I поколения были Г. М. Соловьев, Г. И. Цукерман, Б. А. Фурсов. Оригинальные модели II поколения были разработаны Б. А. Константиновым, С. Г. Дземешкевичем, Л. С. Барбарашем [3, 9].

Что же касается биопротезов III поколения, то в нашей стране за последние 20 лет накоплен уникальный опыт использования эпоксиобработанных ксеноартеральных клапанов.

Впервые методы консервации ксеноартерий с использованием эпоксидных соединений были предложены и успешно апробированы в эксперименте С. Nojiti с соавторами в 1987 году. Авторы исследовали целый ряд эпоксидных соединений: полиглицидиловый эфир глицерола, полиглицидиловый эфир полиглицерола, диглицидиловый эфир этиленгликоля [31]. Последнее соединение представляется наиболее привлекательным, так как по длине углеводородной цепи и наличию двух реакционно-способных групп незначительно отличается от глутарового альдегида, хорошо зарекомендовавшего себя при поперечной сшивке биоматериала (рис. 1). Исследования, начатые в Кузбасском кардиологическом центре (ККЦ) в 1987–1988 годах совместно с Институтом химической кинетики и горения СО РАН, привели к разработке оригинального способа консервации биопротезов именно диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ) [3, 8, 19].

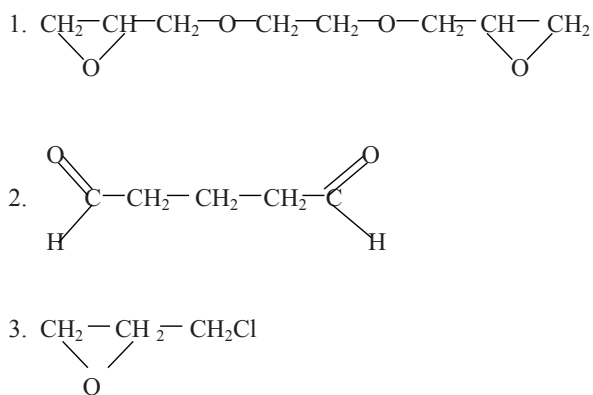


Рис. 1. Химическая структура сшивающих агентов:

1 – диглицидиловый эфир этиленгликоля (ДЭЭ);
2 – глутаровый альдегид (ГА); 3 – эпихлоргидрин (ЭХГ)

В 90-е годы были показаны преимущества эпоксидной обработки биоматериала: улучшение биомеханических и функциональных характеристик [1, 22, 28, 31], более низкая иммуногенность эпоксиобработанных биотканей по сравнению с ГА-обработанными [37] и, что самое главное, выраженное ингибирование кальцификации биоматериала в экспериментах на животных [3, 8, 28].

В ККЦ впервые в мире эпоксиобработанный биопротез клапана сердца был имплантирован пациентке в 1991 году, а первый артериальный биопротез – в 1993 году. Тогда же, в 1993 году, компания Baxter анонсировала выпуск артериального эпоксиобработанного биопротеза Denaflex [1, 28], однако в дальнейшем данный продукт или его аналоги, а также эпоксиобработанные клапанные биопротезы на мировом рынке так и не появились. Постепенно сошел на нет бум исследований, посвященных эпоксидным соединениям, прослеживавшийся в мировой литературе первой половины 90-х годов.

По-видимому, угасание интереса к эпоксидам связано с тем, что подавляющее большинство авторов использовали в своей работе препараты технического предназначения, с низкой степенью очистки, объединенные названием Denacol с цифровым индексом, отражающим доминирующее (70–90 %) в препарате вещество. Так, например, Denacol EX810 содержит диглицидиловый эфир этиленгликоля в количестве менее 90 % [26]. Недоочищенные примеси (например, эпихлоргидрин как основной продукт для синтеза эпоксидов), взаимодействуя с биоматериалом, усиливают цитотоксический эффект свободных эпоксигрупп, не вступивших в реакцию поперечной сшивки и всегда присутствующих в эпоксиобработанной ткани. Вследствие выраженного цитотоксического эффекта зарубежные модели эпоксиобработанных биопротезов для сердечно-сосудистой хирургии так и не нашли клинического выхода.

При создании отечественных кардиоваскулярных биопротезов проблема цитотоксичности была решена двумя путями. Во-первых, в НИИ химической промышленности (г. Кемерово) была разработана инновационная технология химической очистки диглицидилового эфира этиленгликоля, позволяющего получить реагент с массовой долей основного вещества более 95 %. Впоследствии (с 1995 г.) данная технология была адаптирована и до сих пор применяется для полупромышленного синтеза в Институте органической химии СО РАН (г. Новосибирск). Во-вторых, для связывания свободных эпоксидных групп была разработана технология их нейтрализации гепарином. При этом гепарин ковалентно иммобилизуется на биоткань, улучшая показатели ее гемо- и биосовместимости [12, 17, 20].

Все это позволило организовать серийное производство биопротезов, разрешенных для клинического применения Комитетом по новой медицинской

технике МЗ и МП РФ в 1995 году, а также накопить значительный опыт клинического использования эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца.

С 1995 по 2008 год в Кузбасском кардиологическом центре в митральную позицию был имплантирован 321 биопротез. Средний возраст больных – 49,5 года. Объем наблюдения составил 2 046 лет при охвате 100 %. Актуарные показатели отсутствия ПТН – первичной тканевой несостоятельности (как кальцификации биопротеза, так и некальциевых разрывов створок) – к 15-му году наблюдения составили 53 % (рис. 2), что значительно превосходит результаты, полученные в сопоставимых по возрасту группах при использовании биопротезов, обработанных глутаровым альдегидом.

| | 0 | 5 лет | 10 лет | 15 лет |
|--------------------|-----|-------|--------|--------|
| ККЦ | 100 | 93,5 | 77,5 | 52,8 |
| F. Santini et al. | 100 | 95,0 | 67,0 | 32,0 |
| H. Yu et al. | 100 | 97,4 | 64,2 | 23,9 |
| W. Jamieson et al. | 100 | 96,0 | 63,0 | 17,3 |

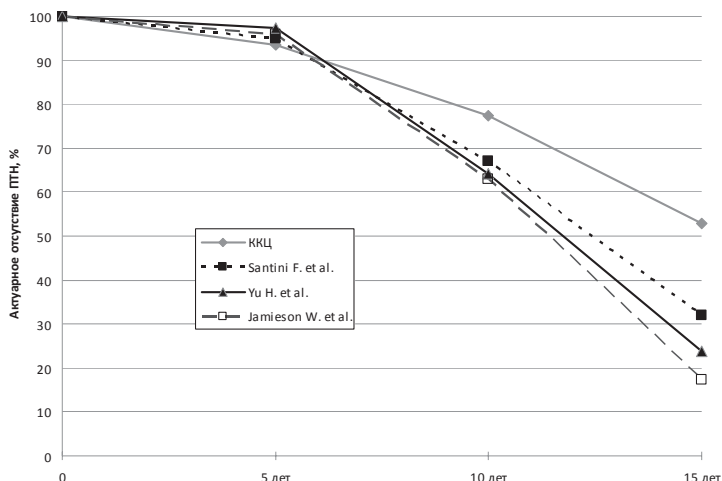


Рис. 2. Актуарные показатели отсутствия первичной тканевой несостоятельности (ПТН) биопротезов у больных моложе 50 лет (по данным различных исследований). ККЦ – группа больных с эпоксиобработанными биопротезами (собственные данные), Santini F. et al. – по данным [34], Yu H. et al. – по данным [39], Jamieson W. et al. – по данным [27]

Так, в работе Н. Yu с соавторами [29] были представлены данные о клинических результатах применения ксеноаортального биопротеза Carpentier-Edwards SAV в митральной позиции у 472 пациентов, средний возраст которых на момент операции составил 40 лет. В данной группе к 15-му году ПТН отсутствовала лишь у 24 % пациентов. В исследовании F. Santini с соавторами [33] был включен 331 пациент, средний возраст которых аналогичен нашей группе – 49 лет, при этом отсутствие ПТН к 15-му году составило 32 %. В группе пациентов (n = 104) моложе 50 лет, представленной в публикации W. R. Jamieson с соавторами [30], где были использованы различные ГА-биопротезы, актуар-

ный анализ продемонстрировал отсутствие ПТН к 15-му году лишь у 17 % больных.

В выполненном ранее первом российском мультицентровом исследовании [6] был представлен опыт имплантации 1 060 клапанов, в том числе 713 – в митральную позицию. Средний возраст больных составлял 49 лет, объем наблюдения – 2 108 лет, полнота наблюдения – 61 %. Полученные результаты продемонстрировали актуарное отсутствие ПТН у 74 % больных на 9-й год после операции, что практически совпадает с нашими последними данными и превышает показатели, полученные при использовании ГА-протезов в аналогичные сроки. Следует отметить, однако, что результаты данного исследования при сравнительном анализе нужно трактовать с осторожностью, так как низкий охват наблюдением значительно ухудшает актуарные показатели, а слияние при расчетах митральной, аортальной и в особенности трикуспидальной групп несколько улучшает.

В доступной литературе удалось найти упоминание [25] об использовании биопротезов клапанов сердца, обработанных последовательно ГА и моноэпоксидным соединением – эпихлоргидрином (ЭХГ) (рис. 1) – в клинике Военно-медицинского университета (г. Сиань, Китай). Необходимо отметить, что сроки консервации 0,5 %-ным раствором ГА составили 2 суток, а 2 %-ным раствором ЭХГ – 7 суток, что, согласно выполненным ранее исследованиям, не является достаточным для полной поперечной сшивки биоматериала [8, 12]. В статье приведены 15-летние результаты использования данных биопротезов, в том числе после имплантации в митральную позицию 129 пациентам, средний возраст которых составил 44 года. Авторы сообщают лишь о трех случаях ПТН в данной группе, наблюдавшейся в течение 15 лет. Однако статистический анализ и представление результатов в настоящей работе столь некорректны, что адекватное сопоставление с данными, полученными другими исследователями, не представляется возможным.

Подводя итоги, можно утверждать, что частота развития ПТН при использовании эпоксиобработанных биопротезов все-таки ниже, чем для ГА-обработанных. Поэтому технологии дополнительной модификации биоматериала, направленные на дальнейшее снижение риска кальцификации и профилактики другого частого осложнения – протезного эндокардита (ПЭ) – разрабатывали на основе базовой консервации ДЭЭ.

Антибактериальную модификацию биопротезов выполняли путем ионно-ковалентной иммобилизации хлоргексидина, придающего биоматериалу резистентность в отношении широкого спектра грам-отрицательных и грам-положительных микро-

организмов [18]. Данный эффект обеспечен высвобождением в параклапанное пространство микродоз связанного антимикробного агента, в связи с чем бактерицидное действие обработки ограничено сроками 2–3 месяцев после операции. Таким образом, использование биопротезов с антибактериальной модификацией не является «пожизненной» гарантией отсутствия ПЭ, но показано пациентам, у которых протезирование клапана выполняется на фоне активного инфекционного эндокардита. Применение данной обработки направлено на более быстрое и эффективное купирование острого инфекционного процесса, однако не исключает развития ПЭ в сроки 6 месяцев и более после операции.

Технология антикальциевой модификации была разработана в последние годы, когда уже стало очевидно, что консервация ДЭЭ позволяет значительно снизить риск кальцификации, однако не исключает полностью развития данного осложнения [6, 16]. В качестве активного агента используют препарат, относящийся к дифосфонатам II поколения; по химической структуре это 3-амино-1-оксипропилиден-дифосфоновая кислота [11]. Ковалентная иммобилизация на биоматериале происходит за счет реакции аминогруппы дифосфоната со свободной эпокси группой (аналогично иммобилизации гепарина). Ранее как в эксперименте, так и в клинике была доказана эффективность дифосфонатов, иммобилизованных на ГА-консервированном биоматериале [3, 14, 41]. Дифосфонаты – аналоги естественного пирофосфата – блокируют как преципитацию фосфата кальция из насыщенных растворов, каковым является сыворотка крови, так и кристаллизацию гидроксипатита [15]. Антикальциевая модификация ориентирована в первую очередь на педиатрическую группу пациентов, которым показана имплантация изделий из биологического материала (интракардиальные заплатки, кондуиты, моностворки), а также на молодых больных (по крайней мере до 45 лет), нуждающихся по тем или иным показаниям в биологическом протезе клапана сердца. С другой стороны, данный вид обработки не имеет каких-либо противопоказаний и ограничений, и выбор его может быть полностью основан на предпочтениях хирурга.

Клиническое внедрение технологий дополнительной модификации привело к осознанию необходимости замены синтетической облицовки каркаса и пришивной манжеты на биологическую ткань, что завершилось созданием так называемого «полностью биологического» протеза. Такой подход позволяет повысить резистентность протеза к атаке микробными агентами за счет «нулевой хирургической порозности», а также модифицировать в соответствии с избранной технологией не только створчатый аппарат, но и весь клапан в целом. Поэтому в 2002 году на смену I поколению эпоксиобработанных ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца «КемКор» с синтетической облицовкой пришло следующее поколение – «ПериКор» – полностью биологические биопротезы. Нужно отметить, что данный подход доказал свою клиническую эффективность [13].

В дальнейшем при совершенствовании конструкции биопротезов клапанов сердца исходили как из мировых достижений, так и из собственного опыта. Так, в начале XXI века было показано, что наилучшие клинические результаты обеспечивает ксеноперикардиальный клапан Perimount (Edwards Lifesciences) [21, 23]. Данный биопротез, являющийся продуктом серьезных биоинженерных разработок, монтирован на композитном полимерно-металлическом каркасе, створчатый аппарат сформирован из трех отдельных, одинаковых по толщине ксеноперикардиальных элементов (рис. 3А). Комиссуральные участки створок «обжаты» проволочной частью каркаса. Собственный опыт многолетнего использования ксеноаортальных биопротезов «КемКор» и «ПериКор» продемонстрировал следующую закономерность: при дисфункциях, обусловленных ПТН, не связанной с кальцификацией, разрывы створок ксеноаортальных биопротезов наиболее часто происходят именно в зоне комиссур [6]. Как правило, эти дефекты локализуются в зоне стойки, прилегающей интракардиально к межжелудочковой перегородке, что заставляет заподозрить их связь с резонансными колебаниями биоматериала в процессе сердечной деятельности.



Рис. 3. Конструкция ксеноперикардиальных биопротезов:

А – Perimount (Edwards Lifesciences); Б – «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор»). Пояснения в тексте

Эти предпосылки послужили основой для создания эпоксиобработанного ксеноперикардального биопротеза «ЮниЛайн» (рис. 3Б), отличающегося по конструкции от клапана Perimount рядом принципиальных моментов [4]. Так, каркас Perimount состоит из тонкой полиэфирной пленки, к которой фиксируют биоматериал, а основную нагрузку при функционировании клапана несет проволочная часть из стального сплава Elgiloy. В каркасе «ЮниЛайн» значительная часть нагрузки перераспределяется на полимерную часть каркаса, а проволочный контур из сверхэластичного никелида титана является «гасителем» резонансных колебаний в биоматериале. Облицовка каркаса Perimount выполнена из синтетической ткани с многослойной пришитой манжетой, в то время как ЮниЛайн обшит тонким ксеноперикардом с перикардальной же манжетой. Таким образом, «ЮниЛайн», как и его ксеноаортальный предшественник «ПериКор», является «полностью биологическим», что повышает эффективность его дополнительной модификации.

Биопротез ЮниЛайн внедрен в клиническую практику в 2009 году, и в настоящее время начато ретроспективное мультицентровое исследование, призванное оценить непосредственные и ближайшие результаты использования этого клапана.

Учитывая, что в последние годы в России интенсивно растет количество вмешательств на аортальном клапане [7], был разработан ксеноперикардальный биопротез «ТиАра» на «облегченном» проволочном каркасе из никелида титана [5]. «ТиАра» представляет собой «полностью биологический» протез, так как все его элементы выполнены из ксеноперикарда (рис. 4). Преимущество никелида титана перед прочими материалами заключается в том, что в процессе функционирования он способен симулировать биомеханические характери-

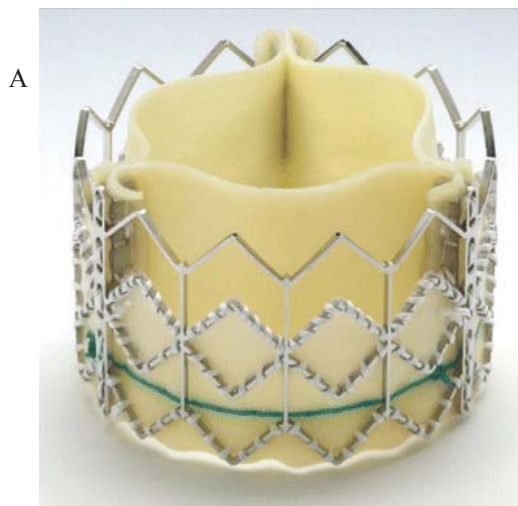
сти окружающих биологических тканей [10]. Таким образом, каркас «ТиАры» не создает дополнительной жесткости в корне аорты и при супрааннулярной имплантации не оказывает стенозирующего влияния аналогично бескаркасным биопротезам. Однако, в отличие от последних, наличие проволочного каркаса, детерминирующего одношовную имплантацию, облегчает интраоперационные манипуляции с клапаном «ТиАры» и уменьшает длительность пережатия аорты. В настоящее время в ряде институтов России проходит клиническая апробация данного биопротеза.

В последние десятилетия в развитых странах в связи с увеличением продолжительности и качества жизни населения преобладают дегенеративные пороки аортального клапана у пациентов старше 65 лет. Груз гериатрической патологии у данной когорты, как правило, обуславливает высокий риск оперативных вмешательств на открытом сердце. В Европе и Северной Америке, в отличие от России, очень редко встречается ревматическая болезнь сердца, поражающая в основном митральный клапан у молодых больных. Поэтому резко возросшая потребность в заменителях клапана аорты, имплантируемых с помощью малоинвазивных вмешательств, обусловила бурное развитие инновационных технологий, получивших название TAVI (транскатетерная имплантация клапана аорты).

Лидерами в данном направлении являются компании Edwards Lifesciences и Medtronic, в начале 2000-х годов выпустившие на рынок клапаны Sapien и CoreValve. Биопротез аортального клапана Sapien (Edwards Lifesciences) представляет собой баллонорасширяемый кобальт-хромовый каркас с смонтированным на нем створчатым аппаратом из ксеноперикарда (рис. 5А). Клапан CoreValve (с перикардальными же створками) сконструирован на основе саморасширяющегося каркаса из сверхэластичного никелида титана (рис. 5Б).



Рис. 4. Биопротез аортального клапана «ТиАра» (ЗАО «НеоКор»)



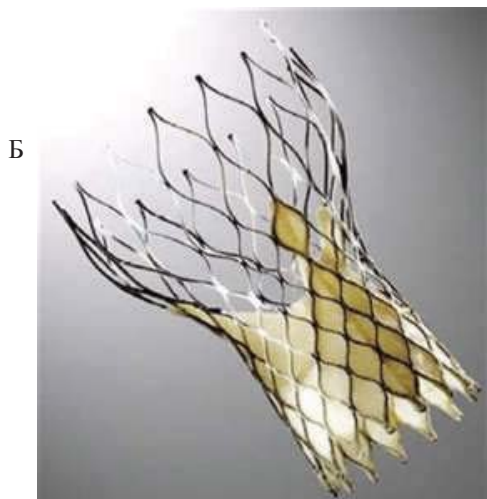


Рис. 5. Биопротезы для транскатетерной имплантации: А – Sapien (Edwards Lifesciences); Б – CoreValve (Medtronic)

На сегодняшний день в Европе накоплен уже значительный клинический опыт – десятки тысяч имплантаций – каждого из этих биопротезов. Суммируя результаты мультицентровых исследований [32, 34, 39, 40], можно сделать следующие выводы о современном состоянии проблемы TAVI:

1. Данное направление перспективно, так как позволяет выполнить с хорошими ближайшими результатами протезирование аортального клапана у гериатрической группы больных с отягощенным исходным статусом.

2. Периимплантационные осложнения связаны в основном с интраваскулярным доступом, в связи с чем наиболее актуальные разработки должны быть направлены на уменьшение диаметра системы доставки и, соответственно, толщины каркаса и биологической части клапана в сложенном состоянии.

3. Большое количество постманипуляционных аритмий при использовании биопротеза CoreValve детерминируют дальнейшее изучение биомеханического поведения каркасов (в особенности саморасширяющихся) в корне аорты реципиента и совершенствование каркасов.

Несомненно, что в ближайшие годы транскатетерные технологии будут интенсивно развиваться, о чем свидетельствует активное внедрение в клинику ряда новых моделей биопротезов для TAVI – Jena Valve, Ventor и др. [35]. Кроме того, уже апробированы в эксперименте несколько моделей митральных биопротезов для транскатетерной имплантации. Данный подход, безусловно, оправдан для малоинвазивной коррекции дегенеративных пороков и ишемической митральной недостаточности. Что же касается ревматических пороков, сопряженных зачастую с массивным кальцинозом и требующих иссечения кальцинированного створчатого аппарата, то в этой ситуации малоинвазивные технологии могут включать использование бесшовных биопротезов (в том числе фик-

сируемых интракардиально на саморасширяющихся каркасах из никелида титана). Такие технологии реализованы в клиниках Европы с применением клапанов 3F-Enable (Medtronic ATS) и Perceval (Sorin) [35].

Наши разработки в данном направлении находятся на этапе математического моделирования биомеханических процессов в корне аорты, создания 3D-модели и опытных образцов клапанов для TAVI и прямой бесшовной имплантации (рис. 6).

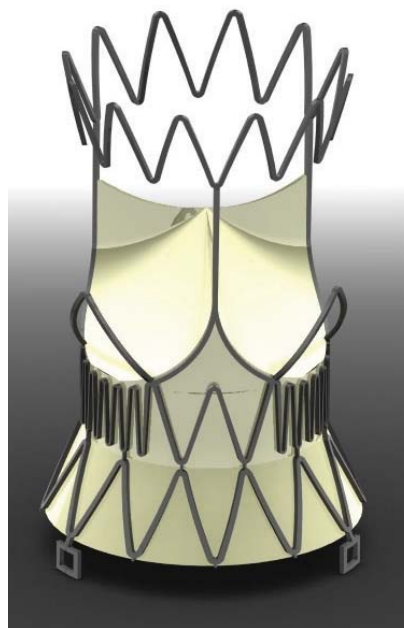


Рис. 6. 3D-модель биопротеза для транскатетерной имплантации (ЗАО «НеоКор»)

Еще более многообещающим представляется совмещение транскатетерных и малоинвазивных технологий имплантации с биоматериалом, полученным методами тканевой инженерии. В настоящее время выделяют два подхода к тканевой инженерии клапанов сердца. Первый включает выращивание «зрелого» клапана *in vitro* (в биореакторе) с использованием биodeградируемой матрицы и ауто- или аллоклеток. Второй предполагает имплантацию в организм реципиента очень медленно деградируемой полимерной матрицы с включенными в нее ростовыми факторами и другими сигнальными молекулами либо биологической недеградируемой матрицы (химически сшитый децеллюляризованный биоматериал) с расчетом на то, что аутоклеточная масса будет нарастать и самоорганизовываться на имплантированной матрице *in situ*. По-видимому, оба подхода будут реализованы в клинических условиях в ближайшие годы, так как очевиден прогресс, достигнутый в экспериментах на крупных животных [24, 38].

Выращивание готового клапана в биореакторе представляется предпочтительным, так как позволяет контролировать процесс формирования ткани,

и готовый продукт. В настоящее время существуют и среды с различными метаболическими и сигнальными факторами, позволяющими выполнить дифференцировку клеточных элементов в нужном направлении, и биореакторы, обеспечивающие динамику потоков, оптимальную для формирования тканевых инженерных конструкций. Основными проблемами, находящимися в стадии решения, являются следующие [24, 38]:

1) пока не достигнута адекватная продукция эластина и гликозаминогликанов созревшими фибробластами, т. к. ранее основное внимание было сосредоточено на продукции коллагена;

2) не определен оптимальный клеточный ресурс: использование аутогенных клеток требует длительного временного интервала между определением показаний к операции и наличием готового клапана, а также значительно удорожает технологию за счет индивидуализации каждого продукта. С другой стороны, при использовании аллогенных клеток необходимо HLA-типирование и подбор донора (как и при использовании аллографтов). Применение стволовых клеток с исходно низкой степенью дифференцировки не решает проблемы, т. к. по мере созревания клеток происходит экспрессия антигенных детерминант.

Расчет на формирование клапана *in situ* на имплантированной биодegradуемой матрице является более рискованным. Реакция организма на любой чужеродный материал строго индивидуальна. Невозможно заранее прогнозировать для конкретного реципиента сроки деградации матрицы, выраженность клеточных реакций (регенеративных, иммунных, воспалительных и т. д.), а также концентрацию сигнальных факторов, которые необходимо заключить в матрицу для обеспечения сопряженности во времени процессов деградации матрицы и замещения ее собственной тканью. Даже эксперименты на крупных млекопитающих в данном случае не дадут полного ответа, так как видовые различия в организации иммунной и ферментных систем не позволяют экстраполировать на человека результаты, полученные на животных [37]. Использование биологической децеллюляризированной матрицы, не сшитой химическими агентами, вызывает мощные иммунологические реакции с быстрой тканевой деградацией. Примером тому является клапан SYNERGRAFT, выпущенный как первый тканевоинженерный продукт компании CryoLife на рынок Европы в 2001 году и запрещенный к использованию в 2003 году в связи с большим количеством ранних тяжелых осложнений [27].

Заключая аналитический обзор событий последних 20 лет в проблеме биопротезирования клапанов сердца, можно утверждать, что перспективы совершенствования «мертвого», протезного биоматериала практически исчерпали себя. Новая эра эволюции

клапанных заменителей будет связана с прогрессом транскатетерных вмешательств и тканевой инженерии, что отражает общие тенденции в развитии лечебных технологий, основанные на мини-инвазивности и принципах регенеративной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш Л. С., Криковцов А. С., Журавлева И. Ю. Биологические протезы артерий. Кемерово, 1996. 208 с.
2. Барбараш Л. С., Журавлева И. Ю. Биопротезы для сердечно-сосудистой хирургии // Бюл. СО РАМН. 2000. Т. 96, № 2. С. 113–118.
3. Барбараш Л. С., Барбараш Н. А., Журавлева И. Ю. Биопротезы клапанов сердца: проблемы и перспективы. Кемерово, 1995. 400 с.
4. Биологический протез клапана сердца: полезная модель / пат. 76565 Рос. Федерация. № 2008112609/22; заявл. 01.04.2008; опубл. 27.09.2008, Бюл. № 27. 2 с.
5. Биологический протез клапана сердца и способ его изготовления: пат. 2355361 Рос. Федерация. № 2007117482/14; заявл. 10.05.2007; опубл. 20.05.2009, Бюл. № 14. 2 с.
6. Биопротезы клапанов сердца в России: опыт трех клиник / Л. С. Барбараш [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011. № 2. С. 21–26.
7. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия 2010. Болезни и врожденные anomalies системы кровообращения. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. 192 с.
8. Диэпоксиды и их производные в консервации биопротезов клапанов сердца / И. Ю. Журавлева [и др.] // Биосовместимость. 1994. Т. 2, № 1. С. 13–22.
9. Малиновский Н. Н., Константинов Б. А., Дземешкевич С. Л. Биологические протезы клапанов сердца. М., 1988. 256 с.
10. Никелид титана. Медицинский материал нового поколения / В. Э. Гюнтер [и др.]. Томск: Изд-во МИЦ, 2006. 296 с.
11. Применение дифосфоната для профилактики кальцификации эпоксиобработанных биопротезов / И. Ю. Журавлева [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 2. С. 18–21.
12. Применение смесей моно- и олигоэпоксидных соединений для консервации биологических протезов клапанов сердца / Ю. А. Кудрявцева [и др.] // Патология кровообращения. 2008. № 1. С. 79–84.
13. Протезирование митрального клапана биологическими протезами КемКор и ПериКор: отдаленные результаты / Д. А. Астапов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 4. С. 23–28.
14. Профилактика кальцификации биопротезов клапанов сердца путем иммобилизации дифосфонатов / Л. С. Барбараш [и др.] // Груд. хирургия. 1988. № 4. С. 38–42.
15. Рассел Дж. Биофосфонаты // Нарушения обмена кальция: пер. с англ. / под ред. Д. Хита, С. Дж. Маркса. М.: Медицина, 1985. С. 139–150.
16. Способ антикальциевой обработки биологических протезов клапанов сердца: пат. 2374843 Рос. Федерация. № 2008124123/15; заявл. 16.06.2008; опубл. 10.12.2009, Бюл. № 34. 5 с.
17. Способ консервирования биоткани для протезирования клапанов сердца и сосудов: пат. 2008767 Рос. Фе-

дерация. № 5024513/14; заявл. 23.01.92; опубл. 16.03.94, Бюл. № 5 5 с.

18. Способ обработки биоматериалов для сердечно-сосудистой хирургии: пат. 2196424 Рос. Федерация. № 2001112952/14; заявл. 10.05.2001; опубл. 20.01.2003, Бюл. № 2 (II ч.). 6 с.

19. Сравнительная оценка сшивающей активности новых консервантов из класса эпоксисоединений / И. Ю. Журавлева [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2007. Т. 9, № 2. С. 44–48.

20. Трансформация зоны анастомоза «Биопротез-артерия» при контакте с кровью: влияние шовного материала / И. Ю. Журавлева [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. Т. 13, № 4. С. 132–136.

21. 15-Year Comparison of Supra-Annular Porcine and PERIMOUNT Aortic Bioprostheses / E. W. R. Jamieson [et al.] // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. 2006. Vol. 14. P. 200–205.

22. A compliant biological vascular prosthesis / R. Tu [et al.] // Int. J. Artif. Organs. 1993. Vol. 16. P. 141–145.

23. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years / W. R. Jamieson [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005. Vol. 130. P. 994–1000.

24. Cells, scaffolds and bioreactors for tissue-engineered heart valves: a journey from basic concepts to contemporary developmental innovations / A. Gandaglia [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2011. Vol. 39. P. 523–531.

25. Clinical Outcomes With the Epichlorohydrin-Modified Porcine Aortic Heart Valve: A 15-Year Follow-Up. / X. Wei [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2010. Vol. 89. P. 1417–1424.

26. Denacol. Epoxy compounds (Product List) // Nagase Chemicals Ltd. 1991. 28 p.

27. Early failure of the tissue engineered porcine heart valve SYNERGRAFT in pediatric patients / P. Simon [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003. Vol. 23. P. 1002–1006.

28. Evaluation of a pliable biological small diameter vascular prosthesis / R. Tu [et al.] // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. 1993. Vol. 1. P. 47–52.

29. Long-term evaluation of Carpentier-Edwards porcine bioprosthesis for rheumatic heart disease / H.-Y. Yu

[et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. Vol. 126. P. 80–89.

30. Mitral valve disease: if the mitral valve is not repairable/failed repair, is bioprosthesis suitable for replacement? / W. R. E. Jamieson [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009. Vol. 35. P. 104–110.

31. Nojiri C., Noishiki Y., Koyanagi H. Aorto-coronary bypass grafting with heparinized vascular grafts in dogs // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1987. Vol. 93. P. 867–877.

32. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study / T. Lefe`vre [et al.] // European Heart Journal. 2011. Vol. 32. P. 148–157.

33. Over Twenty-Year Follow-Up of the Standard Hancock Porcine Bioprosthesis Implanted in the Mitral Position / F. Santini [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2001. Vol. 71. P. S232–S235.

34. Procedural, 30 day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry / J. M. Bosmans [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2011. Vol. 12. P. 762–767.

35. Prosthetic Heart Valves – Global Pipeline Analysis, Competitive Landscape and Market Forecasts to 2017. URL: <http://www.reportlinker.com/p0617109>.

36. Reduction of the antigenicity and immunogenicity of xenografts by a new cross-linking reagent / Y. Murayama [et al.] // ASAIO Trans. 1988. Vol. 34, № 3. P. 546–549.

37. Schoen F. J., Levy R. J. Calcification of Tissue Heart Valve Substitutes: Progress Toward Understanding and Prevention // Ann. Thorac. Surg. 2005. Vol. 79. P. 1072–1080.

38. Tissue engineering of heart valves: advances and current challenges / A. Mol [et al.] // Expert Rev. Med. Devices. 2009. Vol. 6, № 3. P. 259–275.

39. Transcatheter Aortic Valve Implantation, Patient Selection Process and Procedure: Two Centre's Experience of the Intervention Without General Anaesthesia / M. Vavuranakis [et al.] // Hellenic J. Cardiol. 2010. Vol. 51. P. 492–500.

40. Transcatheter heart-valve replacement: update / W. Michael [et al.] // CMAJ. 2010. Vol. 182 (8). P. 791–795.

41. Treatment of collagenous tissue with glutaraldehyde and aminodiphosphonate calcification inhibitor: pat. 4553974 US. № 06/640,725; filed 14.08.84; publ. 19.11.85.